



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 101141

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

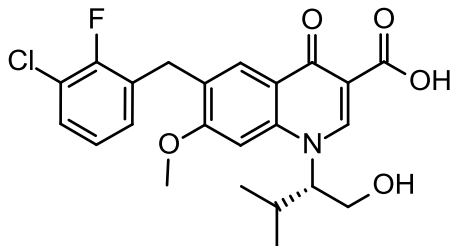
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2008 08784	(72) Винахідник(и):	Карні Брайан П. (US/US), Какі Атцуюкі (JP/JP), Кавагучі Ісао (JP/JP)
(22) Дата подання заявки:	29.12.2006	(73) Власник(и):	ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America (US), ДЖЕПЕН ТОБАККО, ІНК., Pharmaceutical Division, 2-1, Toranomon 2- chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.03.2013	(74) Представник:	Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/755,039, 60/756,631, 60/763,901	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 1 564 210 A1, 17.08.2005 WO 2004/067531 A1, 12.08.2004 WO 2004/101512 A2, 25.11.2004 WO 2005/112930 A1, 01.12.2005 WO 2005/113508 A1, 01.12.2005 US 6 541 515 B2, 01.04.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	30.12.2005, 06.01.2006, 01.02.2006		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.09.2008, Бюл.№ 18		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.03.2013, Бюл.№ 5		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2006/049668, 29.12.2006		

(54) СПОСІБ ПОКРАЩЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ІНГІБІТОРІВ ІНТЕГРАЗИ ВІЛ

(57) Реферат:

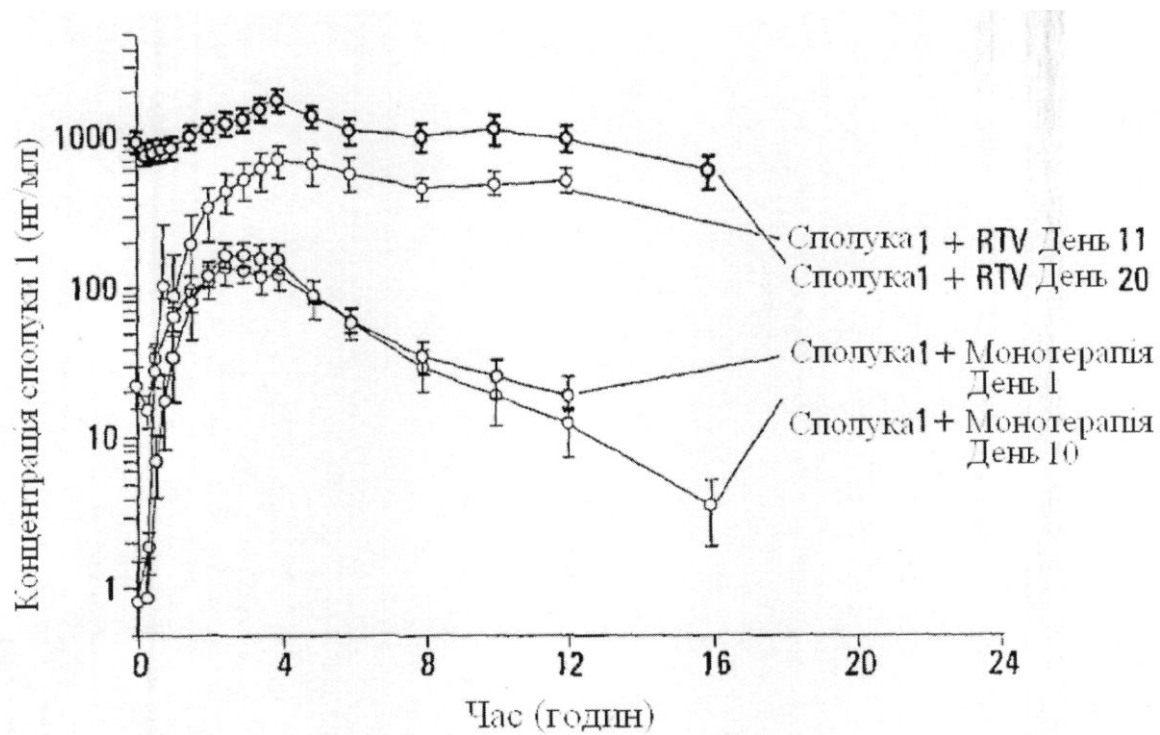
Винахід стосується застосування ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі в комбінованій терапії з 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоною кислотою або її фармацевтично прийнятною сіллю - сполукою формули Ia:



, Ia

а також способу лікування, за яким сполуку формули Ia приймають з їжею.

UA 101141 C2



Фіг. 1

Пріоритет винаходу

Дана заявка затверджує пріоритет попередніх патентних заявок США 60/755039, поданої 30 грудня 2005 р., 60/756631, поданої 6 січня 2006 р. та 60/763901, поданої 1 лютого 2006 р.

Попередній рівень техніки

Інфекція ретровірусу, відомого як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), продовжує залишатися серйозною проблемою охорони здоров'я. Способи лікування ВІЛ-інфекцій включають введення агентів, які інгібують активність вірусних ферментів, які є основними для життєвого циклу вірусу.

Ритонавір (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-Метил-N-((2-ізопропіл-4-тіазоліл)метил)аміно)-карбоніл)-L-валініл)аміно)-2-(N-((5-тіазоліл)метоксикарбоніл)аміно)-1,6-дифеніл-3-гідроксигексан), являє собою інгібітор протеази ВІЛ, який можна синтезувати способами, описаними в публікації міжнародної патентної заявки № WO 1994/14436 та патенті США № 5567823. Як інгібітор протеази, ритонавір може бути ефективний у плані інгібування ВІЛ-інфекції у людини. Показано також, що ритонавір як інгібітор ферменту обміну речовин цитохром Р450 монооксигенази, особливо ізоформи 3A4 (CYP 3A4), включений у шлях метаболізму багатьох лікарських препаратів. Див. патенти США №№. 5541206, 5635523, 5648497, 5674882, 5846987 та 5886036.

Інгібітори протеази метаболізуються цитохром Р450 монооксигеназою, що приводить до несприятливої фармакокінетики та необхідності використання більш частих та більш високих доз, ніж це бажано. Введення даних лікарських препаратів з агентом, що інгібує метаболізм, опосередкований цитохром Р450 монооксигеназою, може поліпшити фармакокінетику (наприклад, збільшити напівперіод існування, час до максимальної концентрації в плазмі та рівні в крові) лікарського препарату.

Ритонавір можна використовувати для покращення фармакокінетики ряду інгібіторів протеази ВІЛ, які метаболізуються цитохром Р450 монооксигеназою. Див. патенти США №№ 6037157 та 6703403. Спільне введення ритонавіру з лікарським препаратом, що метаболізується цитохром Р450 монооксигеназою, особливо ізоформою Р450 3A4 (ізоферментом), може привести до покращення фармакокінетики даного лікарського препарату. Більш докладно, спільне введення ритонавіру з іншим інгібітором протеази ВІЛ, що метаболізується цитохром Р450 монооксигеназою, може привести в результаті до покращення фармакокінетики інгібітору протеази ВІЛ. У комбінованій терапії даного типу ритонавір можна використати в субтерапевтичних дозах, тобто дозах, які менші ніж використовувалися для значимої супресії реплікації вірусу, але досить високі для інгібування цитохром Р450 монооксигенази та підтримання фармакокінетики іншого інгібітору протеази ВІЛ.

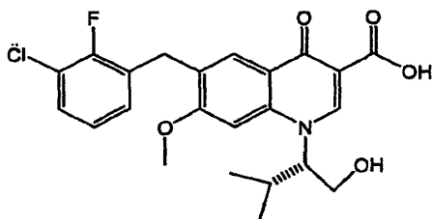
Ряд 4-оксохінолінів, включаючи сполуку 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота, ідентифікований як агенти проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Див. патентну заявку США № 10/492833, подану 20 листопада 2003 р., що опублікована як публікація патентної заявки США № 2005/0239819. Зокрема, 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота описана як така, що має інгібуючу здатність відносно білку інтегрази ВІЛ. Див. там же. ВІЛ належить до сімейства ретровірусів та є етіологічним фактором синдрому набутого імунодефіциту (СНІДу). Відповідно фармацевтичний агент, що знижує вірусне навантаження, кількість вірусного геному або реплікацію ВІЛ в організмі, може бути ефективним для лікування або профілактики СНІДу.

У цей час існує потреба в агентах та способах, які ефективні в плані підвищення біодоступності або всмоктування інгібіторів інтегрази, таких як 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота, з метою підвищення їхнього терапевтичного ефекту у пацієнта. Зокрема, існує потреба в агентах та способах, які поліпшують фармакокінетику даного інгібітора інтегрази, таким чином, що прийнятний терапевтичний ефект може досягатися введенням один раз на день. Крім того, у цілому є потреба в покращенні фармакокінетики лікарських препаратів (наприклад, інгібіторів інтегрази), які використовують для лікування ВІЛ-інфекції.

Розкриття винаходу

Винахід відноситься до способу покращення фармакокінетики 4-оксохінолінових сполук. Крім того, винахід відноситься до способу інгібування ретровірусних інтеграз, зокрема, інгібування інтегрази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), та способу інгібування ретровірусної інфекції, особливо ВІЛ-інфекції.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає агенти та способи, які використовують для підвищення біодоступності або всмоктування інгібіторів інтегрази, таких як 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота

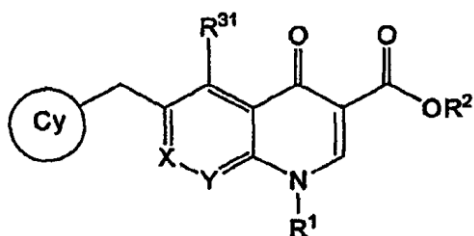


(Сполука 1), з метою підвищення їхнього терапевтичного ефекту у пацієнта.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб покращення фармакокінетики інгібітора інтегрази, такої як сполука 1, шляхом введення інгібітора інтегрази пацієнтові з ритонавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб покращення фармакокінетики інгібітора інтегрази ВІЛ, що полягає у введенні пацієнтові, що потребує інгібітору, ефективної посилюючої дію кількості ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі, таким чином, що інгібітор має більше ефективний фармакокінетичний профіль, ніж був би без додавання ритонавіру.

В іншому варіанті здійснення винахід передбачає спосіб покращення фармакокінетики 4-оксохінолінової сполуки відповідно до формули (I):



(I),

де

цикл Су являє собою C_{3-10} вуглецеву циклічну групу або гетероциклічну групу, причому кожна група є необов'язково заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають із групи А;

гетероциклічна група являє собою насичений або ненасичений цикл, що включає щонайменше один гетероатом, що вибирають із групи, що включає азот, кисень та сірку;

група А являє собою ціаногрупу, феніл, нітрогрупу, галоген, C_{1-4} алкіл, галоген C_{1-4} алкіл, галоген C_{1-4} алкілоксигрупу, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ або $-NR^{a2}COOR^{a3}$;

R^{a1} та R^{a2} однакові або різні та кожний являє собою H, C_{1-4} алкіл або бензил;

R^{a3} являє собою C_{1-4} алкіл;

R^1 вибрано із групи В або являє собою C_{1-10} алкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з галогену або групи В;

група В являє собою:

C_{3-10} вуглецевий цикл, необов'язково заміщений 1-5 замісниками, вибраними з групи А, гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1-5 замісниками, вибраними з групи А,

$-OR^{a4}$,

$-SR^{a4}$,

$-NR^{a4}R^{a5}$,

$-CONR^{a4}R^{a5}$,

$-SO_2NR^{a4}R^{a5}$,

$-COR^{a6}$,

$-NR^{a4}COR^{a6}$,

$-SO_2R^{a6}$,

$-NR^{a4}SO_2R^{a6}$,

$-COOR^{a4}$ або

$-NR^{a5}COOR^{a6}$;

R^{a4} та R^{a5} є однаковими або різними та кожний являє собою:

- Н,
 C_{1-4} алкіл,
 C_{3-10} вуглецеву циклічну групу, необов'язково заміщену 1-5 замісниками, вибраними з групи А, або
- 5 гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1-5 замісниками, вибраними з групи А;
 R^{a6} являє собою
 C_{1-4} алкіл, C_{3-10} вуглецеву циклічну групу, необов'язково заміщену 1-5 замісниками, вибраними з групи А, або
- 10 гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1 - 5 замісниками, вибраними з групи А;
 R^2 являє собою Н або C_{1-4} алкіл;
 R^{31} являє собою Н, ціано-, гідрокси-, аміно-, нітрогрупу, галоген, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкоксигрупу, C_{1-4} алкілсульфаніл, галоген C_{1-4} алкіл або галоген C_{1-4} алкоксигрупу;
Х являє собою $C-R^{32}$ або N;
У являє собою $C-R^{33}$ або N;
- 15 R^{32} та R^{33} є однаковими або різними та кожний являє собою:
Н,
ціано-,
нітрогрупу,
галоген,
- 20 C_{3-10} вуглецеву циклічну групу, необов'язково заміщену 1-5 замісниками, вибраними з групи А,
гетероциклічну групу, необов'язково заміщену 1-5 замісниками, вибраними з групи А, C_{1-10} алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 замісниками, вибраними з галогену або групи В,
- 25 $-OR^{a7}$,
 $-SR^{a7}$,
 $-NR^{a7}R^{a8}$,
 $-NR^{a7}COR^{a9}$,
 $-COOR^{a10}$ або
 $-N=CH-NR^{a10}R^{a11}$;
- 30 R^{a7} та R^{a8} є однаковими або різними та кожний вибраний з Н, групи В або C_{1-10} алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 замісниками, вибраними з галогену та групи В;
 R^{a9} являє собою C_{1-4} алкіл; та
 R^{a10} та R^{a11} є однаковими або різними та кожний являє собою Н або C_{1-4} алкіл,
що полягає у введенні сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі та
- 35 ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, який цього потребує.
В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб покращення фармакокінетики сполуки формули (I), що полягає у введенні пацієнтові, що потребує сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, ефективної кількості ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.
- 40 В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб підвищення в крові рівня сполуки формули (I) у пацієнта, якого лікують сполукою або її фармацевтично прийнятною сіллю, що полягає у введенні пацієнтові, що потребує сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, ефективної кількості ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.
- 45 В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб інгібування інтегрази ВІЛ у пацієнта, що потребує даного лікування, що полягає у введенні сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі та ефективної кількості ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.
- 50 В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб підвищення біодоступності сполуки 1 у пацієнта. Спосіб полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки 1 з їжею. Підвищення біодоступності сполуки можна спостерігати за підвищенням максимальної концентрації в плазмі або збільшенням площі під кривою залежності концентрації плазми від часу (AUC) у порівнянні із площею, що була б, якби сполуку вводили без їжі.
- 55 В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб підвищення рівня всмоктування сполуки 1 у пацієнта, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки 1 із їжею. Всмоктування сполуки можна виміряти за концентрацією, що досягається в кровотоці після введення сполуки. Підвищення рівня всмоктування можна спостерігати за підвищенням максимальної концентрації в плазмі або за підвищенням площі під кривою залежності концентрації плазми від часу (AUC) у порівнянні із площею, що була б, якби сполуку вводили без їжі.
- 60 В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб інгібування активності інтегрази

ретровірусу у пацієнта, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки 1 з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб лікування або профілактики ретровірусної інфекції у пацієнта, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки 1 з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає набір, що включає: (1) фармацевтичну композицію, що містить сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій; (2) інформацію, що стосується приписань, та (3) контейнер. Інформація, що стосується приписань, включає попередження або інструкцію для пацієнта, що відноситься до застосування сполуки 1 з їжею.

В іншому варіанті здійснення винахід передбачає набір, що включає інгібітор інтегрази, такий як сполука 1, інформацію, що стосується приписань, та контейнер, причому інформація, що стосується приписань, включає інформацію, що відноситься до введення сполуки з метою покращення її біодоступності.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб покращення фармакокінетики інгібітора інтегрази, такого як сполука 1, шляхом введення пацієнтові інгібітора інтегрази з ритонавіром або його фармацевтично прийнятною солі та з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб підвищення біодоступності сполуки 1 у пацієнта, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки 1 з ритонавіром та з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб підвищення рівня всмоктування сполуки 1 у пацієнта, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки 1 з ритонавіром та з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб інгібування активності ретровірусної інтегрази у пацієнта, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки 1 з ритонавіром та з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб лікування або профілактики ретровірусної інфекції у пацієнта, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки 1 з ритонавіром та з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування ритонавіру або його фармацевтично прийнятною солі для виготовлення лікарського препарату для покращення фармакокінетики інгібітора інтегрази ВІЛ (наприклад, сполука формули (I)) або його фармацевтично прийнятною солі у пацієнта.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування ритонавіру або його фармацевтично прийнятною солі та сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятною солі для виготовлення лікарського препарату для інгібування інтегрази ВІЛ у пацієнта.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятною солі для виготовлення лікарського препарату для підвищення біодоступності сполуки, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятною солі, що призначено для введення з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятною солі для виготовлення лікарського препарату для підвищення всмоктування сполуки у пацієнта, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятною солі, що призначено для введення з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятною солі для виготовлення лікарського препарату для інгібування активності ретровірусної інтегрази у пацієнта, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятною солі, що призначено для введення з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятною солі для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики ретровірусної інфекції у пацієнта, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятною солі, що призначено для введення з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає набір, що включає: (1) фармацевтичну композицію, що містить 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій; (2) інформацію, що стосується приписань, та (3) контейнер, причому інформація, що стосується приписань, включає рекомендацію щодо введення 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі з їжею. В одному варіанті здійснення набір може необов'язково включати ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для підвищення біодоступності сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти у пацієнта при введенні лікарського препарату з їжею, призначеного для введення з ритонавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для підвищення всмоктування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти у пацієнта при введенні лікарського препарату з їжею, призначеного для введення з ритонавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для інгібування активності ретровірусної інтегрази у пацієнта при введенні лікарського препарату з їжею, призначеного для введення з ритонавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування сполуки 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для лікування або профілактики ретровірусної інфекції у пацієнта при введенні лікарського препарату з їжею, призначеного для введення з ритонавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає фармацевтичну композицію, що включає ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль, для покращення фармакокінетики інгібітора інтегрази ВІЛ у пацієнта.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає фармацевтичну композицію, що включає 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, для підвищення біодоступності сполуки, що призначено для введення з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає фармацевтичну композицію, що включає 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, для підвищення всмоктування сполуки в пацієнта, що призначено для введення з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає фармацевтичну композицію, що включає 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль для інгібування активності ретровірусної інтегрази у пацієнта, що призначено для введення з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає фармацевтичну композицію, що включає 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, для лікування або профілактики ретровірусної інфекції у пацієнта, що призначено для введення з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає антиретровірусний агент, що включає ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль, для покращення фармакокінетики інгібітора інтегрази ВІЛ у пацієнта.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає композицію антиретровірусних агентів, що включає 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, для підвищення біодоступності сполуки, що призначено для введення з їжею.

В одному варіанті здійснення винахід передбачає антиретровірусний агент, що включає 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, для підвищення всмоктування сполуки у пацієнта, що призначено для введення з їжею.

5 В одному варіанті здійснення винахід передбачає антиретровірусний агент, що включає 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, для інгібування активності ретровірусної інтегрази у пацієнта, що призначено для введення з їжею.

10 В одному варіанті здійснення винахід передбачає антиретровірусний агент, що включає 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, для лікування або профілактики ретровірусної інфекції у пацієнта, що призначено для введення з їжею.

15 В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування інгібітора інтегрази або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для перорального введення з їжею для досягнення підвищеної biodostynosti інгібітора інтегрази або його фармацевтично прийнятної солі при лікуванні чутливого до інтегрази стану (наприклад, ретровірусної інфекції, такої як ВІЛ-інфекція або СНІД).

20 В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування інгібітора інтегрази (наприклад, сполуки формули (I), такої як Сполука 1) або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для перорального введення з їжею з метою досягнення підвищеного всмоктування інгібітора інтегрази або його фармацевтично прийнятної солі при лікуванні стану, чутливого до інтегрази (наприклад, ретровірусної інфекції, такої як ВІЛ-інфекція або СНІД).

25 В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування інгібітора інтегрази (наприклад сполуки Формули (I), такої як Сполука 1) або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для введення з ритонавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю для лікування стану, чутливого до інтегрази (наприклад, ретровірусної інфекції, такої як ВІЛ-інфекція або СНІД).

30 В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для введення з інгібітором інтегрази (наприклад, сполукою Формули (I), такою як Сполука 1) або його фармацевтично прийнятною сіллю для лікування стану, чутливого до інтегрази (наприклад, ретровірусної інфекції, такої як ВІЛ-інфекція або СНІД).

35 В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування інгібітора інтегрази (наприклад сполуки Формули (I), такої як Сполука 1) або його фармацевтично прийнятної солі та ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для лікування стану, чутливого до інтегрази (наприклад, ретровірусної інфекції, такої як ВІЛ-інфекція або СНІД).

40 В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для введення з інгібітором інтегрази (наприклад, сполукою Формули (I), такою як Сполука 1) або його фармацевтично прийнятною сіллю для лікування стану, чутливого до інтегрази (наприклад, ретровірусної інфекції, такої як ВІЛ-інфекція або СНІД).

45 В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування інгібітора інтегрази (наприклад, сполуки Формули (I), такої як Сполука 1) або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для введення з ритонавіром або його фармацевтично прийнятною сіллю та для введення з їжею для лікування стану, чутливого до інтегрази (наприклад, ретровірусної інфекції, такої як ВІЛ-інфекція або СНІД).

50 В одному варіанті здійснення винахід передбачає застосування ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського препарату для введення з інгібітором інтегрази (наприклад, сполукою Формули (I), такою як Сполука 1) або його фармацевтично прийнятною сіллю та для застосування з їжею для лікування стану, чутливого до інтегрази (наприклад, ретровірусної інфекції, такої як ВІЛ-інфекція або СНІД).

55 Дані та інші переваги винаходу, а також додаткові винахідницькі ознаки будуть очевидні з опису винаходу, представленого в даному контексті.

Короткий опис креслень

На фіг. 1 представлений графік залежності концентрації в плазмі від часу для Сполуки 1 у вигляді монокомпоненту та у комбінації з ритонавіром.

60 На фіг. 2 представлений графік, побудований на лінійній шкалі концентрації в плазмі 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-

карбонової кислоти (Сполука 1) після її введення в умовах натще та після прийому їжі.

Фіг. 3 ілюструє дані, отримані в Прикладі 3.

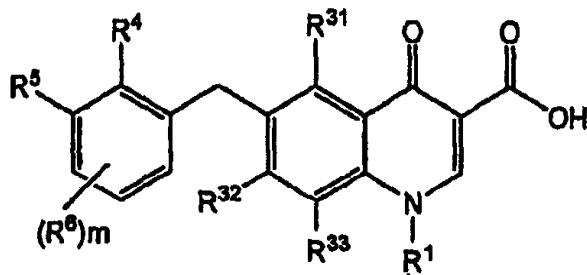
Фіг. 4 ілюструє дані, отримані в Прикладі 3.

Фіг. 5 ілюструє дані, отримані в Прикладі 3.

5 Детальний опис винаходу

Ефекти ритонавіру

Сполуки формули (I) являють собою інгібітори інтегрази ВІЛ. Спеціальна група сполук формули (I) являє собою сполуки формули (II):



(II)

де,

R^4 та R^6 є однаковими або різними та кожен вибраний із групи А;

R^5 вибрано з Н або групи А;

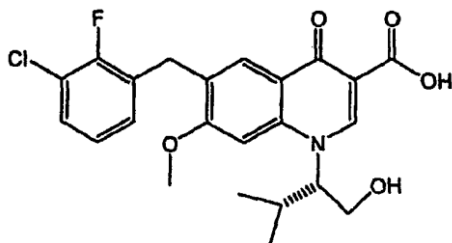
або R^4 та R^5 спільно формують цикл, що зливається з бензольним циклом, з яким вони зв'язані;

m означає 0-3; та

кожен з R^1 , R^{31} , R^{32} та R^{33} визначає те ж саме, що у формулі (I);

за умови, коли m означає 2 або 3, R^6 кожного m необов'язково є однаковими або різними.

Краща сполука формули (I) являє собою Сполуку 1:



1.

Сполуки формули (I) описані в публікації патентної заявки США № 2005/0239819, що у такий спосіб включена в даному контексті у всій своїй повноті. Сполуку 1 можна знайти на стор. 76 у прикладах 4-32 даного документу. Способи одержання та застосування даної та інших сполук формул (I) та (II) також описані в даному документі.

Відповідно до одного варіанту здійснення винахід розкриває спосіб покращення фармакокінетики лікарського препарату (або його фармацевтично прийнятної солі) шляхом введення ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі разом з лікарським препаратом. Переважно, коли лікарський препарат являє собою інгібітор інтегрази ВІЛ. Крім того, переважно, коли лікарський препарат метаболізується цитохром Р450 монооксигеназою. При введенні два агенти можуть бути отримані у вигляді розділених композицій, які вводять у той самий або різний час (наприклад, одночасно, безперервно або послідовно), або вони можуть бути отримані та введені у вигляді однієї композиції.

Деякі інгібітори протеази ВІЛ, які метаболізуються цитохром Р450 монооксигеназою та які було б сприятливо вводити з ритонавіром, описані в патентах США №№ 6037157 та 6703403, які в такий спосіб включені в даному контексті у вигляді посилання у всій своїй повноті. Дані патенти описують одержання та схеми дозування, які можна використати з ритонавіром.

Одержання та схеми дозування інгібіторів інтегрази ВІЛ можна знайти в публікації патентної заявки США № 2004/0167124, що у такий спосіб включена в даному контексті у вигляді

посилання у всій своїй повноті. Вищевказані схеми можна використати у винаході, описаному в даному контексті. У випадку комбінованої терапії, наприклад, приблизно від 20 мг до приблизно 500 мг сполуки формули (I) або (II), такої як Сполука 1, можна ввести із приблизно від 10 мг до приблизно 1200 мг ритонавіру/день. В одному спеціальному варіанті здійснення винаходу

приблизно від 20 мг до приблизно 500 мг сполуки формули (I) або (II), такої як Сполука 1, можна ввести із приблизно від 10 мг до приблизно 600 мг ритонавіру/день. У варіанті здійснення винаходу прийнятна доза сполуки 1 становить приблизно 20 мг, 50 мг, 75 мг, 85 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг або 200 мг, більш спеціально приблизно 85 мг, приблизно 125 мг або приблизно 150 мг. У варіанті здійснення винаходу прийнятна доза ритонавіру становить від

приблизно 20 мг до приблизно 200 мг, зокрема, від приблизно 50 мг до приблизно 125 мг, більш докладно приблизно 100 мг. Однак можуть бути ефективними більш високі та більш низькі дози кожного агента.

В одному варіанті здійснення добового введення кращі кількості сполуки 1 та ритонавіру являють собою дози, які можуть досягати концентрації сполуки 1 у крові, що підтримують IC_{95} (наприклад, з поправкою на зв'язування білку *in vitro* IC_{95} 100 nM) протягом 24 годин.

В одному варіанті здійснення добового введення кращі кількості сполуки 1 та ритонавіру являють собою дози, які можуть досягати концентрації сполуки 1 у крові, що підтримують більше EC_{90} (наприклад приблизно 170 нг/мл на моделі Emax) протягом 24 годин.

В одному варіанті здійснення кращі кількості сполуки 1 являють собою дози, які одержують пацієнти, які можуть досягати такого рівня, що середнє зниження рівнів РНК ВІЛ як активність у відношенні ВІЛ становить більше ніж $1,5 \log_{10}$ копій/мл, переважно $2,0 \log_{10}$.

У спеціальному варіанті здійснення винахід передбачає спосіб покращення фармакокінетики інгібітора інтегрази ВІЛ (або його фармацевтично прийнятної солі), що, зокрема, метаболізується цитохром Р450 монооксигеназою, більш докладно, ізоформою СYP 3 A4, у пацієнта, який потребує даного лікування, за допомогою введення або спільного введення ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі з інгібітором інтегрази. Дану комбінацію ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі та інгібітора інтегрази ВІЛ або його фармацевтично прийнятної солі, що метаболізується цитохром Р450 монооксигеназою, використовують для пригнічення, лікування або профілактики ВІЛ-інфекції або СНІДу (синдрому набутого імундефіциту) у пацієнта.

Пацієнти включають будь-яких живих істот, зокрема, ссавців (наприклад, людину).

Один аспект винаходу представляє застосування ефективної кількості ритонавіру для покращення фармакокінетики інгібітора інтегрази ВІЛ. Ефективна кількість ритонавіру, тобто кількість, що вимагається для посилення дії інгібітора інтегрази ВІЛ, являє собою кількість, необхідну для покращення фармакокінетичного профілю інгібітора інтегрази ВІЛ у порівнянні з його профілем при використанні у вигляді монотерапії. Інгібітор має більш ефективний фармакокінетичний профіль, ніж був би без додавання ритонавіру. Кількість ритонавіру, що використовують для посилення дії інгібітора інтегрази, може бути субтерапевтичною (наприклад, дози нижче кількості ритонавіру, звичайно використовувани для терапевтичного лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта). Посилююча доза ритонавіру є субтерапевтичною для лікування ВІЛ-інфекції, але досить високою для того, щоб викликати модуляцію метаболізму сполук формул (I) та (II), таким чином, що їхній вплив на пацієнта підсилюється за допомогою підвищеної біодоступності, підвищених рівнів у крові, збільшеного напівперіоду існування, збільшеного періоду часу до досягнення максимальної концентрації в плазмі, підвищеного/прискореного інгібування інтегрази ВІЛ та/або зниженого системного кліренсу.

Сполука 1 являє собою інгібітор інтегрази ВІЛ, що метаболізується цитохром Р450 монооксигеназою, особливо ізоформою СYP 3A. У цей час виявлено, що ритонавір можна використати для покращення фармакокінетики сполук формули (I), а також інших інгібіторів інтегрази ВІЛ. Ритонавір особливо ефективний у плані посилення ефектів інгібіторів інтегрази, які метаболізуються цитохром Р450 монооксигеназою (наприклад, ізоформою СYP 3A). Ступінь даного посилення виявляється неочікувано істотним. Ритонавір може обмежувати ефект першого проходження даних сполук. Ритонавір може також обмежувати ефекти вторинного проходження (системний або печіночний метаболізм/кліренс) даних сполук.

Відповідно до способів, що відповідають винаходу, інгібітор інтегрази (або сполука формули (I)) або його фармацевтично прийнятну сіль можна також вводити з одним або двома іншими агентами, які використовують для лікування вірусних інфекцій, такими як ставудин, емтрицитабін, тенофовір, абакавір, ламівудин, зидовудин, діданозин, залцитабін, фосфазид, ефавіренц, невирапін, делавірдин, типранавір, саквінавір, індинавір, атазанавір, нелфінавір, ампренавір, сампренавір, фосампренавір, лопінавір, ритонавір, енфувіртид, фозивудин, тидоксил, аловудин, дексельвудитабін, априцитабін, амдоксовір, елвудитабін (ACH126443),

рацевір (рацемічний FTC, PSI-5004), MIV-210, KP-1461, фосалвудин тидоксил (HDP 99.0003), AVX756, діоксалан тимін (DOT), TMC-254072, INK-20, 4'-Ed4T, TMC-125 (етравірин), каправірин, TMC-278 (рилпівірин), GW-695634, каланолід A, BILR 355 BS та VRX 840773 або їх фармацевтично прийнятні солі. Хоча вищенаведений перелік включає торговельні назви ряду сполук, слід мати на увазі, що посилання на торговельну назву включає також лежачий в основі активний хімічний агент незалежно від джерела. Набори, що відповідають винаходу, можуть також необов'язково далі включати один або більше агентів, вибраних з вищенаведеного переліку.

В одному варіанті здійснення винаходу способи, що відповідають винаходу, далі включають введення одного або більше інших агентів, вибраних з тенофовіру DF (TDF), емтрицитабіну (FTC), зидовудину (AZT), діданозину (ddI), ставудину (d4T), абакавіру (ABC), атазанавіру (ATV), лопінавіру (LPV), сакцинавіру (SQV), типранавіру (TPV), фосампренавіру (FosAPV) та ефавіренцу (EFV). Набори, що відповідають винаходу, можуть також далі включати один або більше інших агентів з вищенаведеного переліку.

Даний винахід також представляє набір, що включає (i) інгібітор інтегрази (наприклад, Сполуку 1) або його фармацевтично прийнятну сіль, (ii) ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль, (iii) інформацію, що відноситься до приписань, та (iii) один або більше контейнерів. Інформація, що відноситься до приписань, може представляти інформацію, що відноситься до приписань, що відповідає способам, представленим у винаході, та/або як іншим способом обговорюється в даному контексті. У варіанті здійснення винаходу інформація, що відноситься до приписань, включає введення інгібітора інтегрази або його фармацевтично прийнятної солі з ритонавіром для покращення фармакокінетики інгібітора інтегрази.

Ефекти ритонавіру на біодоступність репрезентативного інгібітора інтегрази тепер будуть проілюстровані наступними необмежуваними прикладами.

Приклад 1. Підтримуючі ефекти ритонавіру на фармакокінетику сполуки 1

Визначають ефекти спільного введення 100 мг ритонавіру (RTV) на стабілізовану фармакокінетику сполуки 1. Визначають також фармакокінетику сполуки 1 при одноразовій дозі та багаторазовій дозі. Крім того, визначають безпеку багаторазової дози сполуки 1 при введенні у вигляді монотерапії та з RTV.

Способи

Дослідження являє собою фармакокінетичне дослідження на 12 пацієнтах з відкритими етикетками, фіксованою послідовністю, перекриванням. Пацієнти являють собою здорових чоловіків та невагітних нелактуючих жінок у віці від 18 до 45 років включно.

Тривалість дослідження становить 20 днів з періодом 1 від 1 до 10 дня та періодом 2 від 11 до 20 дня. Наступний контакт здійснюють у день 27.

Сполуку 1 (100 мг) та RTV (100 мг) вводять два рази на день перорально відразу після прийняття їжі. Сполуку 1 (100 мг) вводять два рази на день перорально відразу після прийняття їжі.

Критерії оцінки

Фармакокінетика: Для Сполуки 1 (і метаболітів при можливості) у плазмі розраховують наступні параметри: C_{max} , T_{max} , C_{last} , T_{last} , C_{tau} , λ_z , AUC_{0-last} , AUC_{inf} , $\%AUC_{exp}$, AUC_{tau} , $T_{1/2}$, V_z/F та CL/F .

Безпека: Безпеку визначають за оцінкою клінічних лабораторних тестів на вихідному рівні та у різних точках часу протягом дослідження, по періодичних фізичних дослідженнях та документації несприятливих подій протягом дослідження.

Статистичні методи

Фармакокінетика: Підсумки дослідження фармакокінетики сполуки 1 та RTV підводять, використовуючи описову статистику. Крім того, параметричний аналіз (нормальна теорія) варіанси (ANOVA) з використанням моделі змішаних ефектів, що підходить для типу, що перекривається, відповідає натуральному логарифмічному перетворенню фармакокінетичних параметрів сполуки 1 (AUC та C_{max}). Порівняння фармакокінетики сполуки 1 при одноразовій дозі та багаторазовій дозі та фармакокінетики сполуки 1 при багаторазовій дозі із введенням і без введення RTV проводять, використовуючи 90% довірчі інтервали для співвідношення геометричних середніх для кожної пари варіантів лікування.

Безпека: У даному фармакокінетичному дослідженні не роблять ніякого статистичного висновку відносно даних по безпеці.

Результати

Фармакокінетичні результати: Середні ($\%CV$) фармакокінетичні параметри в плазмі сполуки 1 та RTV після одноразового перорального введення дози 1 (100 мг, день 1) та багаторазового перорального введення дози сполуки 1 (100 мг два рази в день, день 10) під час відсутності

RTV або в присутності RTV, що вводять перорально у вигляді одноразової дози (100 мг, день 11) або багаторазових доз (100 мг два рази в день, день 20) є наступними.

Параметри	Сполука 1 як монотерапія (N=12)		Сполука 1 + RTV (N=12)	
	День 1	День 10	День 11	День 20
Сполука 1				
AUC (нг. год./мл) ^a	908,1 (28,3)	719,3 (26,2)	6167,3 (29,1)	14302,1 (23,7)
C _{max} (нг/мл)	200,1 (30,4)	164,1 (28,8)	795,3 (38,4)	1826,4 (26,4)
C _{tau} (нг/мл)	19,2 (52,5)	12,4 (63,7)	543,3 (30,4)	1035,6 (32,0)
T _{1/2} (год.) ^c	3,1 (2,2, 4,8)	3,5 (2,2 4,1)	18,2 (9,0, 42,6)	9,5 (5,9, 78,2)
Ритонавір				
AUC (нг. год./мл) ^d	Незастосовно	Незастосовно	4979,4 (57,8)	9402,5 (46,9)
C _{max} (нг/мл)	Незастосовно	Незастосовно	616,3 (53,5)	1686,5 (46,5)
C _{tau} (нг/мл)	Незастосовно	Незастосовно	219,8 (61,8)	544,8 (44,3)
T _{1/2} (год.) ^c	Незастосовно	Незастосовно	5,1 (2,2 8,3)	4,8 (4,3 6,9)

- 5 а Для Сполуки 1, AUC являє собою AUC_{inf} у день 1 та AUC_{tau} у дні 10, 11 та 20.
 б C_{tau} являє собою концентрацію наприкінці інтервалу дозування для днів 1, 10, 11 та 20.
 с Середнє (min, max)
 д Для ритонавіру, AUC являє собою AUC_{inf} у день 11 та AUC_{tau} у день 20.

- 10 Під час введення сполуки 1 у вигляді монотерапії середній стабілізований системний вплив (AUC_{tau}) Сполуки 1 (День 10) становить приблизно на 20% нижче в порівнянні із середнім впливом (AUC_{inf}) після одноразового введення (День 1), вказуючи на автоіндукцію метаболізму сполуки 1. Спільне введення з RTV приводить у результаті до мережного інгібування метаболізму Сполуки 1, що доводять як по стабілізованих впливах, що перевищують
- 15 прогнозовані, так і по відносно довгому середньому напівперіоді існування до елімінації (9,5 відносно 3,5 годин у стабілізованому стані). Підвищення ступеня впливу Сполуки 1 після спільного введення RTV, імовірно, обумовлено комбінацією підвищеної пероральної біодоступності внаслідок зниженого метаболізму при першому проходженні з компонентом зниженого системного кліренсу, як показано шляхом зміни спостережуваного T_{1/2}. У цілому дані
- 20 результати підтримують застосування RTV (наприклад, RTV у низькій дозі) як фармакокінетичного підсилювача сполуки 1, щоб зробити можливим, наприклад, досягнення більш високих мінімальних концентрацій та менш частих інтервалів дозування.

- Результати по безпеці: Виникаючі при лікуванні несприятливі події (AEs) описані в 4 з 12 пацієнтів (33%, п'ять подій) під час застосування сполуки 1 у вигляді монотерапії та в 7 з 12
- 25 пацієнтів (58%, 44 події) при застосуванні сполуки 1+RTV. Ніякі окремі AE не описані в більше ніж одного пацієнта при застосуванні сполуки 1 у вигляді монотерапії. При застосуванні сполуки 1+RTV найбільш частим описуванням AE, що виникає при лікуванні, є нудота, що мають 4 пацієнти (33%). Більшість AEs, що виникають при лікуванні, відносяться до подій низької важкості (Ступінь 1) та усуваються без лікування. Виникаючі при лікуванні AEs, розглянуті
- 30 автором як пов'язані з досліджуваними лікарськими препаратами, описані у 2 з 12 пацієнтів (17%, дві події) після введення сполуки 1 у вигляді монотерапії та у 5 з 12 пацієнтів (42%, 21 подія) після введення сполуки 1+RTV. Ніяких пов'язаних з лікуванням AE не описане в більш ніж одного пацієнта після введення сполуки 1 у вигляді монотерапії. Пов'язані з лікуванням AEs, описані в більш ніж одного пацієнта після введення сполуки 1+RTV, являють собою нудоту (три
- 35 пацієнти), блювоту (два пацієнти), головний біль (два пацієнти) та сверблячку (два пацієнти).

- Ніяких серйозних несприятливих подій не відбулося, жоден пацієнт не виключений з випробування внаслідок несприятливої події та ні однієї вагітності не трапилося під час даного дослідження. Жоден з пацієнтів не припинив приймати досліджувані лікарські препарати внаслідок клінічної лабораторної патології та жодна клінічна лабораторна патологія не описана як AE.

Висновки

- Спільне введення з RTV приводить у результаті до мережного інгібування метаболізму сполуки 1 та в істотній мірі підвищенням системним впливам, зокрема, мінімальним концентраціям. Дані підтримують застосування RTV у низькій дозі як фармакокінетичного підсилювача сполуки 1. Пероральне введення сполуки 1 (100 мг два рази в день) у період до 20
- 45 добре переноситься пацієнтами, що беруть участь у дослідженні. Після введення сполуки 1 у вигляді монотерапії всі несприятливі події є слабкими та тимчасовими. Одночасне пероральне введення сполуки 1 (100 мг два рази на день) та RTV (100 мг два рази на день) у період до 10

днів в основному добре переносяться пацієнтами, що беруть участь у дослідженні. Після введення сполуки 1+RTV більшість описаних несприятливих подій є слабкими та тимчасовими та в основному відповідними описаним для RTV.

Приклад 2. Безпека, фармакокінетика та антивірусна активність сполуки 1 після перорального введення пацієнтам, інфікованим ВІЛ-1

Досліджують безпеку, фармакокінетику та антивірусну активність сполуки 1, що вводять перорально у вигляді 10 послідовних добових доз (два рази на день для груп 1, 2 та 4; один раз на день для груп 3 та 5) пацієнтам, хронічно інфікованим ВІЛ-1, що у цей час не одержують антиретровірусного лікування. Досліджують також фармакокінетику та фармакодинаміку сполуки 1.

Способи

Дослідження являють собою проведені подвійним сліпим методом, рандомізовані, з використанням контрольної групи із плацебо, з послідовними групами, ранжирувані за дозами дослідження фази 1/2 лікування сполукою 1 нелікованих або лікованих антиретровірусними препаратами ВІЛ-інфікованих дорослих, які в цей час не проходять антиретровірусне лікування. При відборі пацієнти повинні мати навантаження РНК ВІЛ-1 у плазмі від > 10000 до < 300000 копій/мл та число клітин CD4+ > 200 клітин/мм³.

П'ять послідовних груп з 8 специфічних пацієнтів (6 пацієнтів - на активному препараті та 2 - на плацебо) лікують протягом 10 послідовних днів, починаючи із дня 1 досліджуванім лікарським препаратом або плацебо в умовах після прийому їжі. Безпеку, переносимість, фармакокінетику та ефективність контролюють до дня 21 після введення дози. Активними варіантами лікування в 5 групах є наступні: Група 1, 400 мг сполуки 1 два рази на день; Група 2, 800 мг сполуки 1 два рази на день; Група 3, 800 мг сполуки 1 один раз на день; Група 4, 200 мг сполуки 1 два рази на день; Група 5, 50 мг Сполуки 1+100 мг RTV (RTV), кожен препарат один раз на день. Група плацебо в Групі 5 також одержує 100 мг RTV.

У групу включають вісім пацієнтів, 2 - що одержують плацебо та 6 - активний препарат (рандомізовані: 48, вводять дозу 40). Безпеку оцінюють для 8 пацієнтів/групу (2, що одержують плацебо, 6 - активний препарат), усього 40 пацієнтів. Фармакокінетику оцінюють у 28 пацієнтів у день 1, у 30 пацієнтів у день 10. Фармакокінетику оцінюють в 30 пацієнтів та РНК ВІЛ-1 визначають в 40 пацієнтів. Ефективність визначають в 8 пацієнтів/групу (2, що одержують плацебо, 6 - активний препарат), усього в 40 пацієнтів.

Пацієнти являють собою чоловіків та жінок у віці від 18 до 60 років включно, які хронічно інфіковані ВІЛ-1 та у цей час не проходять антиретровірусне лікування з обумовленим при скринінгу рівнем РНК ВІЛ-1 у плазмі від $> 10,000$ до < 300000 копій/мл та обумовленим при скринінгу числі клітин CD4+ > 200 клітин/мм³. Пацієнти можуть бути такими, що пройшли або не пройшли антиретровірусного лікування, але не одержують антиретровірусні препарати протягом 90 днів до початку експерименту (День 0).

Тривалість дослідження становить 21 день, причому 10 днів лікування та 11 днів вивчення віддалених результатів. Таблетки по 50 мг або 200 мг Сполуки 1 вводять перорально в умовах після прийому їжі. Придатне плацебо вводять перорально в умовах після прийому їжі. Тільки в Групі 5 капсули по 100 мг RTV перорально вводять спільно в умовах після прийому їжі.

Критерії оцінки

Ефективність: Первинна кінцева точка ефективності являє собою максимальне зниження рівня РНК ВІЛ-1 (\log_{10} копій/мл) щодо вихідного рівня до дня 11. Максимальне зниження для окремого пацієнта становить максимальне падіння серед змін щодо вихідного рівня в дні 2-11.

Фармакокінетика: Для Сполуки 1 розраховують наступні фармакокінетичні параметри: C_{\max} , T_{\max} , C_{last} , T_{last} , C_{tau} , λ_z , $AUC_{0-\text{last}}$, AUC_{inf} , $\%AUC_{\text{exp}}$, AUC_{tau} , V_z/F та CL/F . Визначають концентрації сполуки 1 у мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMC) та використовують фармакокінетику Сполуки 1 в PBMC.

Безпека: Несприятливі події, життєві показники, електрокардіограму, дані офтальмологічного дослідження та клінічних лабораторних аналізів оцінюють на безпеку.

Статистичні методи

Ефективність: Попарні порівняння проводять із використанням точного критерію рангової суми Уїлкоксона для порівняння групи плацебо (2 пацієнта, кожний з об'єднаних Груп 1-4) та кожного з 5 рівнів доз Сполуки 1 (6 пацієнтів для кожного рівня дози) і між кожною парою серед 5 рівнів доз Сполуки 1.2 пацієнтів, які одержують плацебо + 100 мг RTV, лікують як окрему групу. Значення РНК ВІЛ-1 нижче межі визначення (50 копій/мл) вводять як 49 копій/мл.

Фармакокінетика: Фармакокінетичні параметри сполуки 1 у плазмі та мононуклеарних клітинах периферичної крові підсумують, використовуючи описову статистику. Крім того, для кожного рівня дози Сполуки 1 проводять дисперсійний аналіз фармакокінетичних параметрів

(AUC та C_{max}) для дослідження пропорційності доз та стабілізованої фармакокінетики. Мінімальні рівні сполуки 1, що вимірюють в дні 2, 4, 7, 10 та 11 включають відповідним чином у дані аналізу.

Безпека: Частку пацієнтів з несприятливими подіями підсумують по групі лікування, класу системного органу та переважним чином по несприятливим подіям, що викликаються лікуванням, пов'язаним з лікуванням несприятливим подіям, важким несприятливим подіям та несприятливим подіям, що приводять до припинення введення досліджуваного лікарського препарату. Несприятливі події кодують, використовуючи Медичний словник по регуляторним активностям (MedDRA®) версія 8.1. Додаткові підсумкові матеріали по несприятливих подіях представлені найвищим ступенем оцінки зв'язку з досліджуваним лікарським препаратом та ефектом на припинення введення досліджуваного препарату, що дається дослідником. Лабораторні результати відображують на вихідній шкалі вимірювань та у показниках ступеня токсичності. Підсумки змін щодо вихідного рівня в кількісних лабораторних тестах підводять при огляді.

Результати

Ефективність, фармакокінетичні та фармакодинамічні результати Стабілізовані фармакокінетичні параметри (середнє [% CV]) та антивірусну активність сполуки 1 при введенні у вигляді монотерапії (200 мг два рази на день, 400 мг два рази на день, 800 мг два рази на день або 800 мг один раз на день) або 50 мг один раз на день при спільному введенні з 100 мг RTV представляють із наступній таблиці:

Параметр	Плацебо (N=8)	Плацебо/г (N=2)	Сполука 1 200 мг BID (N=6)	Сполука 1 400 мг BID (N=6)	Сполука 1 800 мг QD (N=6)	Сполука 1 800 мг BID (N=6)	Сполука 1 50 мг QD + 100 мг RTV (N=6)
Максимальне зниження рівня РНК ВІЛ-1 (\log_{10} копій/мл) ^a							
Середнє (SD)	-0,25 (0,15)	-0,05 (0,14)	-1,48 _b (0,55)	-1,94 _b (0,52)	-0,98 (0,37) ^b	-1,91 _b (0,60)	-1,99 (0,38) ^{b,d}
Медіана (min, max)	-0,26 (-0,48, 0,01)	-0,05 (0,15, 0,05)	-1,48 (-2,10, - 0,87)	-2,03 (-2,44, - 1,04)	-0,96 (-1,41, - 0,56)	-1,78 (-2,67, - 1,27)	-2,03 (-2,38, -1,54)
Пацієнти, що досягають рівня РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл після вихідного рівня							
n (%) ^e	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2(33%)	0 (0%)
Пацієнти, що досягають рівня РНК ВІЛ-1 < 400 копій/мл після вихідного рівня							
n (%) ^e	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50%)	2 (33%)
Стабілізована фармакокінетика сполуки 1 ^f							
AUC _{tau} (нг. год./мл) (середнє, %CV)	-	-	1954,65 (46,35)	2335,30 (54,52)	5512,87 (53,59)	3566,35 (36,83)	8843,50 (25,46)
C_{max} (нг/мл) (середнє, %CV)	-	-	479,03 (42,58)	606,87 (77,58)	939,92 (54,31)	835,53 (48,20)	744,65 (20,40)
C_{tau} (нг/мл) (середнє, %CV)	-	-	30,73 (39,98)	48,68 (64,84)	13,62 (68,64)	47,98 (32,65)	135,00 (36,55)
$T_{1/2}$ (год.) (медіана) (min, max)	-	-	2,82 (2,51, 4,75)	3,08 (2,48, 5,02)	3,80 (3,02, 4,60)	2,53 (2,14, 3,03)	8,86 (6,10, 10,91)

^a Максимальне зниження рівня РНК ВІЛ-1 визначають як максимальне зниження щодо вихідного рівня в \log_{10} копій/мл у період від дня 2 до 11. Значення РНК ВІЛ-1 нижче межі кількісного визначення (50 копій/мл) вводять як 49 копій/мл. 5 рівнів доз Сполуки 1 і групу плацебо + RTV порівнюють із групою плацебо.

^b $p=0,0007$ для кожного рівня доз Сполука 1 відносно плацебо на основі парних значень p для безперервних даних по 2-сторонньому точному критерію рангової суми Уїлкоксона.

^c $p=0,0152$ для групи, що одержує 800 мг Сполуки 1 один раз на день щодо рівня доз 800 мг Сполуки 1 два рази на день та відносно 400 мг Сполуки 1 два рази на день на основі парних значень p для безперервних даних, розрахованих по 2-сторонньому точному критерію рангової суми Уїлкоксона.

d Рівень доз 50 мг Сполуки 1 + RTV один раз на день відносно плацебо + RTV, $p=0,0714$; відносно 200 мг два рази на день $p=0,1797$; відносно 400 мг два рази на день $p=0,9372$; відносно 800 мг один раз на день $p=0,0022$; відносно 800 мг два рази на день $p=0,8182$.

e Відсоток базується на всіх рандомізованих та лікованих пацієнтах

5 f 12- та 24-годинні фармакокінетичні зразки, що відповідають закінченню інтервалу введення доз (τ), зібрані в День 10 (введення доз два рази на день) або 11 (введення доз один раз на день) встановлюють номінальний час 12 та 24 години, відповідно.

Монотерапія Сполукою 1 істотно знижує рівні РНК ВІЛ-1 при всіх рівнях доз у порівнянні із плацебо ($p < 0,0007$). Протягом 10 наступних один за одним днів введення дози Сполука 1 400
10 мг два рази на день, 800 мг два рази на день або 50 мг при введенні спільно з 100 мг RTV один раз на день приводять у результаті до максимальних знижень рівнів РНК ВІЛ-1 щодо вихідного рівня $-1,94 \pm 0,52$, $-1,91 \pm 0,60$ та $-1,99 \pm 0,38 \log_{10}$ копій/мл (середнє \pm SD(стандартне відхилення)), відповідно. Через 10 днів монотерапії Сполукою 1, у жодного пацієнта не з'являються мутації інтегрази ВІЛ-1, які відповідають мутаціям стійкості до Сполуки 1, що
15 спостерігаються в експериментах по селекції in vitro, або мутаціям, які з'являються при селекції на тлі інших експериментальних інгібіторів інтегрази.

Сполука 1 не проявляє пропорційних дозі збільшень у фармакокінетиці з дозами, що підвищуються (200, 400 та 800 мг два рази на день) і не демонструє дозозалежної аутоіндукції метаболізму. Спільне введення сполуки 1 у дозі 50 мг + 100 мг RTV один раз на день приводить
20 у результаті до мережного інгібування CYP3A-опосередкованого метаболізму та високим системним впливам, зокрема, мінімальних концентрацій. Фармакокінетичні результати в PBMC погоджуються з фармакокінетичними даними в плазмі. Зв'язок впливу Сполуки 1 - відповіді ідентифікують із використанням значень C_{τ} Сполуки 1, що цілком відповідає простій моделі E_{\max} з EC_{50} 14,4 нг/мл і зниженню E_{\max} 2,32 \log_{10} копій/мл щодо вихідного рівня. Передбачуваний інгібуючий коефіцієнт сполуки 1, розрахований як отримане середнє C_{τ} , поділене на
25 скоректоване на зв'язування білку IC_{50} in vitro 7,17 нг/мл становить 5,9, 6,7 та 18,8 при рівнях доз 400 мг два рази на день, 800 мг два рази на день та 50 мг + RTV один раз на день, відповідно. Мінімальні концентрації Сполуки 1 при даних дозах також перевищують скоректоване на зв'язування білку IC_{95} in vitro 44,9 нг/мл (100 нМ) для всього інтервалу дозування.

30 Результати по безпеці

Викликані лікуванням несприятливі події мають більшість пацієнтів, але головний біль та діарея є єдиними несприятливими подіями, описаними більше ніж в 1 пацієнта в групі. Імовірність викликаних лікуванням несприятливих подій у пацієнтів, які одержують Сполуку 1, близька або нижче, ніж імовірність у групах, що одержують плацебо, і класи несприятливих
35 подій подібні. Ніякі несприятливі події, які автор вважає пов'язаними з досліджуваним лікарським препаратом, не мають більше ніж 2 пацієнти в групі, і тільки 3 викликані лікуванням несприятливі події переважним чином мають місце у 2 пацієнтів у групі: діарея (плацебо), нудота, (плацебо та 200 мг сполуки 1 два рази на день) та втома (200 мг сполуки 1 два рази на день).

40 Всі 40 пацієнтів, які одержують досліджуваний лікарський препарат завершують дослідження. Відсутні порушення доз, припинення або серйозні несприятливі події. П'ять пацієнтів мають викликані лікуванням лабораторні патології ступеня 3 або 4: 2 пацієнти в групі плацебо та по 1 пацієнтові в кожній з наступних груп - плацебо + RTV один раз у день, 400 мг сполуки 1 два рази в день та 50 мг сполуки 1 + RTV один раз на день. Одну з лабораторних патологій ступеня 3 у групі плацебо, високий рівень тригліцеридів, що усувають без лікування,
45 автор розглядає як несприятливу подію, що не пов'язана з досліджуваним лікарським препаратом. 2 пацієнта, що лікували Сполукою 1, які мають лабораторні патології ступеня 3 (підвищений не на голодний шлунок рівень тригліцеридів або підвищений рівень сироваткової амілази), також мають патологічні значення на вихідному рівні. У процесі дослідження не відбувається ніяких клінічно значимих змін у результатах гематологічного аналізу та аналізу
50 сечі, життєвих показниках, масі тіла або електрокардіограмі та очних дослідженнях.

Висновки

Ефективність: Введення сполуки 1 у дозах 200, 400 або 800 мг два рази на день; 800 мг один раз на день або 50 мг + 100 мг RTV один раз на день не підданих або підданих впливу
55 антивірусних препаратів пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, протягом 10 наступних один за одним днів у вигляді монотерапії істотно знижує рівень РНК ВІЛ-1 у порівнянні із плацебо на всіх рівнях доз. Дози Сполуки 1 400 мг два рази на день, 800 мг два рази на день та 50 мг + 100 мг RTV один раз на день приводять у результаті до середнього зниження щодо вихідного рівня $-1,94$, $-1,91$ та $-1,99 \log_{10}$ копій/мл, відповідно. У гені інтегрази якого-небудь пацієнта не визначають ніякі
60 мутації стійкості до Сполуки 1 до дня 21.

Фармакокінетика/фармакодинаміка: Сполука 1 проявляє фармакокінетичні властивості, що підтримують дозування два рази в день у вигляді монотерапії або дозування один раз у день у поєднанні з низькою дозою (100 мг) RTV. Зв'язок впливу Сполуки 1 - відповіді ідентифікують із використанням значень C_{tau} Сполуки 1, що цілком відповідає простій моделі E_{max} .

Передбачуваний інгібуючий коефіцієнт сполуки 1, розрахований з використанням скоректованого на зв'язування білку IC_{50} in vitro 7,17 нг/мл становить 5,9, 6,7 та 18,8 при рівнях доз 400 мг два рази на день, 800 мг два рази на день та 50 мг + RTV один раз на день, відповідно. Мінімальні концентрації Сполуки 1 при даних дозах також перевищують скоректоване на зв'язування білку IC_{95} in vitro 44,9 нг/мл (100 нМ) для всього інтервалу дозування.

Безпека

Сполука 1, як правило, добре переноситься при всіх рівнях дози без порушень доз, припинень або серйозних несприятливих подій. Більшість несприятливих подій є слабкими та усуваються за допомогою лікування. Найпоширенішою викликуваною лікуванням несприятливою подією є головний біль, та найпоширенішою пов'язаною з лікуванням несприятливою подією є нудота. Класи, частота та важкість несприятливих подій та лабораторних патологій близькі між групами, що одержують активний препарат та плацебо.

Приклад 3. Ефекти доз ритонавіру на фармакокінетику Сполуки 1

Оцінюють ефекти інтервалу доз ритонавіру (RTV) (20, 50, 100 та 200 мг один раз на день) на фармакокінетику сполуки 1. Оцінюють також ефекти інтервалу доз RTV (20, 50, 100 та 200 мг один раз на день) на активність печіночного цитохрому P450 3A (CYP3A), використовуючи субстрат CYP3 A. Крім того, оцінюють безпеку та переносимість інтервалу доз RTV у комбінації із Сполукою 1.

Способи

Проводять рандомізоване, з відкритими етикетками, одноцентрове, з використанням багатьох доз дослідження фази 1 на двох групах (24 пацієнта (16 піддаються оцінці) у двох групах; 12 (8 піддаються оцінці) у кожній групі) із приблизно рівним розподілом пацієнтів - здорових чоловіків і невагітних нелактуючих жінок у віці від 18 до 45 років включно.

Підходящими пацієнтами є чоловіки та невагітні, нелактуючі жінки з коефіцієнтом маси тіла (BMI) $19 < \text{BMI} < 30$, без істотної історії хвороби та з гарним загальним станом здоров'я, як автор визначає при відбірній оцінці, проведеної не більше ніж за 28 днів до введення запланованої першої дози. Передбачуваний кліренс креатиніну по Кокрофту-Гаульту (з використанням дійсної маси тіла) повинен становити > 80 мл/хв.

Використовують наступні досліджувані варіанти лікування Сполукою 1/р:

Варіант лікування А: Сполука 1, 1 таблетка х 125 мг та RTV 20 мг (80 мг/мл розчину, розведеного для одержання дози 20 мг) QD (обидва лікарських препарати в АМ).

Варіант лікування В: Сполука 1, 1 таблетка х 125 мг та RTV 50 мг (80 мг/мл розчину, розведеного для одержання дози 50 мг) QD (обидва лікарських препарати в АМ).

Варіант лікування С: Сполука 1, 1 таблетка х 125 мг та RTV 100 мг (80 мг/мл розчину, розведеного для одержання дози 100 мг) QD (обидва лікарських препарати в АМ).

Варіант лікування D: Сполука 1, 1 таблетка х 125 мг та RTV 200 мг (80 мг/мл розчину, розведеного для одержання дози 200 мг) QD (обидва лікарських препарати в АМ).

У кожному варіанті лікування спочатку вводять RTV, з наступним негайним введенням Сполуки 1.

Повільне внутрішньовенне введення мідазоламу (MDZ; 1 мг протягом 1 хвилини) як зонд активності CYP3A проводять кожному пацієнтові в 14:00 у день 1 та через 6 годин після введення дози Сполуки 1/р у Дні 11 та 21.

Після процедур відбору та оцінок вихідного рівня підходящих пацієнтів рандомізовано розподіляють в одну із двох груп лікування, як описано нижче:

День	Група лікування та/або зонд MDZ	Проведена оцінка РК
Група 1		
1	MDZ	MDZ
2-10	A: в AM	Немає
11	A: в AM MDZ: через 6 год. після дозування	Сполука 1, RTV та MDZ
12-20	C: в AM	Немає
21	C: в AM MDZ: через 6 год. після дозування	Сполука 1, RTV та MDZ
Група 2		
1	MDZ	MDZ
2-10	B: в AM	Немає
11	B: в AM MDZ: через 6 год. після дозування	Сполука 1, RTV та MDZ
12-20	D: в AM	Немає
21	D: в AM MDZ: через 6 год. після дозування	Сполука 1, RTV та MDZ

Всі дози Сполуки 1/р вводять відразу після завершення прийому їжі до полудня з 240 мл води. Серійні зразки крові для аналізу концентрацій сполуки 1 та RTV у плазмі збирають у дні 11 та 21 у наступні точки часу після введення дози Сполуки 1/р: 0 (перед введенням дози), 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 та 24 години після введення дози. Серійні зразки крові для аналізу концентрацій MDZ у плазмі збирають у Дні 1, 11 та 21 у наступні точки часу після введення дози MDZ: 0 (перед введенням дози), 5 хвилин, 10 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин та 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 та 18 годин після введення MDZ. Оцінюють фармакокінетичні параметри сполуки 1, RTV та MDZ.

Оцінку ЕКГ (електрокардіограми) проводять при відборі. Клінічні лабораторні тести, психічні дослідження та життєві показники (температуру, кров'яний тиск, частоту серцевих скорочень та частоту дихання) проводять при відборі, на вихідному рівні та у дні 10 та 20. Життєві показники (температуру, кров'яний тиск, частоту серцевих скорочень та частоту дихання) визначають також у дні 1, 11 та 21 в 0 годин (перед введенням дози мідазоламу) та через 0,5, 1,0, 1,5 та 2,0 години після введення дози мідазоламу.

Продукт, що тестують, доза та спосіб введення:

1. Сполука 1, 1 таблетка x 125 мг та RTV 20 мг QD (в AM)
2. Сполука 1, 1 таблетка x 125 мг та RTV 50 мг QD (в AM)
3. Сполука 1, 1 таблетка x 125 мг та RTV 200 мг QD (в AM)

Всі дози Сполуки 1/р вводять відразу після завершення прийому стандартної їжі.

Еталонне лікування, доза та спосіб введення

Сполука 1, 1 таблетка x 125 мг та RTV 100 мг QD (в AM)

Всі дози Сполуки 1/р вводять відразу після завершення прийому стандартної їжі.

Критерії оцінки:

Безпеку визначають на підставі оцінки клінічних лабораторних тестів, ЕКГ, періодичних психічних досліджень, включаючи життєві показники в різних точках часу під час дослідження та по документації несприятливих подій.

Розраховують наступні фармакокінетичні параметри в плазмі: для Сполуки 1 та RTV: C_{max} , T_{max} , C_{last} , T_{last} , C_{tau} , λ_z , AUC_{tau} , $T_{1/2}$, CL/F та Vz/F .

Для MDZ: AUC_{0-last} , AUC_{inf} , $\%AUC_{exp}$, C_{last} , T_{last} , λ_z , $T_{1/2}$, CL та Vz .

Статистичні методи: Дані по безпеці та фармакокінетичним параметрам для Сполуки 1, RTV та MDZ підсумують по пацієнтах та рівню дози RTV, використовуючи описову статистику. Підбирають моделі активності та/або моделі ANOVA (відповідно), використовуючи фармакокінетичні параметри Сполуки 1 (AUC , C_{max} та C_{tau}), отримані у всіх варіантах лікування. Нахил кривої математичного очікування визначають разом з відповідним 90% CI. Дане дослідження проводять відповідно до настанови по Сучасній клінічній практиці (GCP).

Результати: Результати, отримані при дослідженні, приводять у наступних трьох таблицях 3A-3C та на Фігурах 3-5.

Таблиця 3А

Середні PK (фармакокінетичні) параметри (CV%) MDZ

Параметр PK	MDZ як монотерапія	+ 20 мг RTV	+ 50 мг RTV	+ 100 мг RTV	+ 200 мг RTV
AUC _{inf}	31,0 (30,9)	101 (28,7)	145 (36,1)	219 (49,0)	146 (22,6)
C _{last}	0,20 (40,6)	1,53 (42,4)	2,51 (26,7)	3,34 (23,1)	2,58 (24,8)
Напівперіод існування (год.)	3,97 (34,4)	7,83 (38,9)	14,4 (70,4)	22,4 (70,7)	15,2 (31,6)
CL (л/год./кг)	0,447 (27,9)	0,143 (26,5) ¹	0,090 (25,5) ^{1,2}	0,072 (33,6) ^{1,2}	0,087 (22,0) ^{1,2}

¹ дози AU +RTV відрізняються від MDZ у вигляді монотерапії (p<0,05)

^{1,2} p<0,05 відносно 20 мг, p=ns для кожної з інших

5

Таблиця 3В

Середні параметри Сполуки 1 (CV%)

Параметр	Сполука 1 + 20 мг RTV	Сполука 1 + 50 мг RTV ¹	Сполука 1 + 100 мг RTV ¹	Сполука 1 + 200 мг RTV ¹
AUC _{tau} (нг. год./мл)	10200 (36,3)	15800 (24,4)	20300 (24,8) ²	20600 (24,3) ²
C _{tau} (нг/мл)	73,8 (60,2)	251 (27,7)	380 (39,9)	410 (26,0)
C _{max} (нг/мл)	1370 (43,0)	1560 (36,4)	1830 (20,1)	2030 (37,4)
Напівперіод існування (год.)	4,34 (34,1)	9,52 (27,5)	11,5 (28,8)	14,3 (27,6) ²
IQ	10,3	35,0	53,0	57,2
Кількість раз IC ₉₅	1,65	5,60	8,48	9,15

IQ та кількість разів IC₉₅ основані на IC₅₀ та IC₉₅ з поправкою на зв'язування білку в PBMC

¹ RTV 50, 100 та 200 мг відрізняються від 20 мг для всіх параметрів PK

² p < 0,05 відносно 50 мг

10

Таблиця 3С

Середні PK параметри RTV (CV%)

Параметр	Сполука 1 + 20 мг RTV	Сполука 1 + 50 мг RTV	Сполука 1 + 100 мг RTV	Сполука 1 + 200 мг RTV
AUC _{tau} (нг. год./мл)	135 (54,9)	1120 (61,4)	6550 (26,9)	16000 (43,9)
C _{tau} (нг/мл)	0,718 (98,8)	11,6 (66,2)	53,8 (41,6)	78,5 (36,7)
C _{max} (нг/мл)	19,5 (56,7)	130 (61,3)	807 (29,5)	2460 (50,5)
Напівперіод існування (год.)	4,74 (34,3)	6,54 (32,6)	6,34 (18,4)	5,71 (15,9)

- вплив RTV непропорційні дози, дуже низькі рівні впливу при концентраціях 20 мг із BLQ (< 0,5 нг/мл) до 16 год. У ряду пацієнтів

- дані по T_{1/2} та кліренсу MDZ припускають дозозалежне перше проходження RTV

- Більш високі CV% при дозах <100 мг

15

Приклад 4 Спільне введення емтрицитабіну/тенофовіру дисопроксилу. Фумарат та Сполука 1, посилена ритонавіром

Введення один раз на день сполуки 1 з низькою дозою ритонавіру приводить у результаті до інгібування метаболізму на додаток до помітного посилення впливу (в 10-16 разів). Крім того, посилена введенням один раз на день ритонавіру Сполука 1 досягає високих мінімальних концентрацій, приводячи в результаті до показника інгібування (з використанням IC₅₀ з поправкою на зв'язування білку), що в ≥3 рази більше в порівнянні з непосиленими схемами

20

дозування сполуки 1, тим самим забезпечуючи певну пробачливість у відношенні пізно прийнятих або пропущених доз, пов'язану зі зручною схемою дозування для пацієнтів. Як новий агент із нового класу терапевтичних препаратів із сильною короткочасною активністю, сприятливим профілем безпеки та простою схемою дозування один раз на день для підтримки дотримання схеми посилена ритонавіром Сполука 1 пропонує величезний потенціал у плані лікування ВІЛ, включаючи пацієнтів, які піддалися впливу препаратів багатьох класів.

Комбінація з фіксованою дозою емтрицитабіну/тенофовіру дисопроксилу фумарату (FTC/TDF) являє собою просту високоефективну комбінацію NRTI з високобезпечним профілем у порівнянні з аналогами тимідину та рекомендується Міністерством охорони здоров'я та соціальних служб США як краща нуклеоз(т)идна основа для лікування дорослих та старих пацієнтів з ВІЛ, що не піддавалися та піддавалися лікуванню. Дане дослідження проводять почасти з метою оцінки потенційної можливості для клінічно відповідної взаємодії типу лікарський препарат-лікарський препарат при їхньому спільному введенні.

Використання здорових учасників у даному дослідженні усуває потенційні змішані фактори, пов'язані з основною схемою, та дозволяє уникнути короткострокових змін у схемі лікування в пацієнтів з ВІЛ із метою оцінки фармакокінетичної (PK) взаємодії.

У такий спосіб досліджують потенційну можливість клінічно відповідних взаємодій типу лікарський препарат-лікарський препарат між емтрицитабін/тенофовір дисопроксил фумаратом (FTC/TDF) та інгібітором інтегрази ВІЛ, посиленою ритонавіром Сполукою 1 (Сполука 1/р).

Здоровим дорослим учасникам вводять FTC/TDF (200 мг/300 мг; один раз на день) протягом 7 днів з наступною рандомізацією порядку одержання Сполуки 1/р (50 мг/100 мг; один раз на день) та Сполуки 1/р та FTC/TDF шляхом, що перекривається, в умовах після прийняття їжі протягом 10 днів. Забори крові для фармакокінетичних аналізів (PK) проводять у дні 7, 17 та 27. Відсутність зміни PK для FTC, тенофовіру та Сполуки 1 визначають як довірчі інтервали 90% (CI) для співвідношення геометричних середніх (GMR; спільне введення: монотерапія) від 70 до 143% для основних параметрів PK: максимальної спостережуваної концентрації в плазмі (C_{max}), площі під кривою залежності концентрації в плазмі від часу протягом інтервалу дозування (AUC_{tau}) та мінімальної концентрації (C_{tau}).

Двадцять чотири з 26 включених пацієнтів завершують дослідження без серйозних несприятливих подій (серйозні AEs) або переривань експерименту внаслідок AEs. PK FTC, TFV5 та Сполука 1 не виявляють впливів під час спільного введення, причому всі три основних параметри відповідають протоколу визначення еквівалентності, а також більш строгим критеріям біоеквівалентності (90% CI: 80-125%). Параметри PK FTC та TFV порівнянні зі статистичними значеннями.

Клінічно відповідна взаємодія типу лікарський препарат-лікарський препарат між FTC/TDF та Сполукою 1/р при їхньому спільному введенні відсутня.

Приклад 5 Відсутність клінічно відповідної взаємодії типу лікарський препарат-лікарський препарат між посиленим ритонавіром-інгібітором інтегрази Сполукою 1/р та зидовудином (ZDV)

Зидовудин являє собою NRTI, використовуваний пацієнтами з ВІЛ. Потенційну взаємодію між зидовудином та Сполукою 1/р визначають у рандомізованому дослідженні. Оцінюють, чи є вплив на фармакокінетику зидовудину або Сполуки 1 після спільного введення зидовудину та Сполуки 1/р у порівнянні із введенням у вигляді монотерапії. Крім того, оцінюють безпеку спільного введення зидовудину та Сполуки 1/р.

Як описано нижче, клінічно відповідна фармакокінетична взаємодія типу лікарський препарат-лікарський препарат між зидовудином та Сполукою 1/р відсутня. Спільне введення зидовудину та Сполуки 1/р є безпечним та добре переноситься. Сполука 1 демонструє напівперіод існування, підтримуваний дозуванням один раз на день, що триває протягом 48 годин після введення дози.

Досліджувані лікарські препарати (Сполука 1/р 200/100 мг QD, ZDV 300 мг BID (два рази на день)) вводять із їжею (~ 400 ккал., 13 г жиру). Зразки для фармакокінетичних аналізів (PK) відбирають через 12 (ZDV) або 24 години (Сполука 1/р. 48-годинний PK профіль сполуки 1 визначають через 27 днів дозування. Рівні ZDV, G-ZDV та Сполуки 1 у плазмі визначають, використовуючи затверджені PX (рідинна хроматографія)/MC(мас-спектрометрія)/MC аналізи.

PK параметри оцінюють із використанням програми WinNonlin™ 5.0. 1 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA). Еквівалентні межі для 90% довірчого інтервалу (CI) встановлюють при 70%-143% (спільне введення: монотерапія) для співвідношення геометричного середнього (GMR) AUC_{tau} , C_{max} та C_{tau} (тільки Сполука 1).

Демографічні показники: включають 28 учасників, та 24 учасника завершують дослідження (12 чоловіків, 12 жінок; середній вік: 31 рік (інтервал: 20-42 року); середня маса тіла: 70,2 кг (інтервал: 50,9-101 кг; етнічна приналежність: 20 латиноамериканців, 4 - європеїдної раси).

Безпека: Не відбувається несприятливих подій ступеня 3/4 (AEs) або серйозних несприятливих подій. Є чотири переривання дослідження: вагітність (1), відкликання згоди (1), блювота (1; група ZDV + Сполука 1/р), здуття живота (1; група ZDV). Сполука 1/р та ZDV при введенні у вигляді монотерапії та у комбінації, як правило, добре переносяться. Найбільш частими AEs у всіх групах лікування є головний біль та нудота. Всі AEs є легкими до помірних та усуваються при лікуванні.

Фармакокінетичні результати: 90% CI AUC_{0-24h} , C_{max} , C_{12h} (тільки для Сполуки 1) ZDV, G-ZDV та Сполука 1 перебувають у попередньо заданих еквівалентних межах РК, причому РК ZDV та G-ZDV близькі статистичним значенням.

Ефекти їжі

Даний винахід передбачає також способи покращення фармакокінетичних властивостей сполуки 1 при введенні пацієнтам. Даний винахід передбачає також способи підвищення терапевтичної ефективності сполуки 1 у плані лікування або профілактики захворювань, порушень та станів.

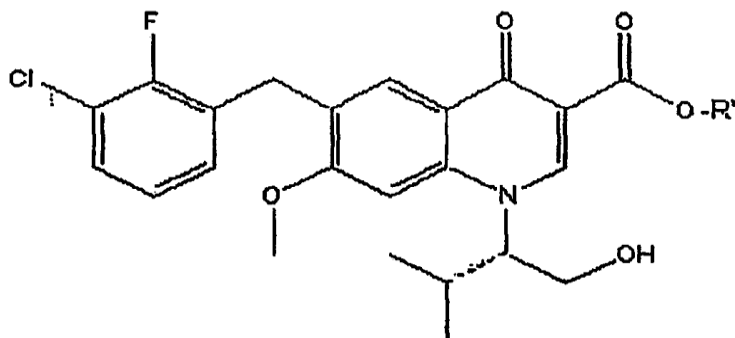
Приклад захворювання, порушення або стану включає, але без обмеження перерахованим, ретровірусну інфекцію або захворювання, порушення або стан, пов'язаний з ретровірусною інфекцією. Сполуку 1 можна також вводити пацієнтам для інгібування активності ретровірусної інтегрази. У варіанті здійснення винаходу ретровірус являє собою ВІЛ.

Раніше не проводили фармакокінетичних досліджень з метою оцінки ефекту їжі на фармакокінетику сполуки 1. Як правило, їжа впливає на біодоступність та всмоктування активного агента. Взаємодії типу лікарський препарат-лікарський препарат можуть привести в результаті до зниженої, уповільненої або підвищеної системної біодоступності лікарського препарату. Наприклад, див. статтю Welling, Clin. Pharmacokinet., 9: 404-434 (1984).

Виявляють, що Сполуку 1 можна ввести пацієнтам в способі, що підвищує терапевтичну ефективність сполуки 1 у даних пацієнтів. При введенні з їжею Сполука 1 проявляє підвищену біодоступність та всмоктування у пацієнтів. Відповідно винахід передбачає спосіб підвищення біодоступності та всмоктування сполуки 1 у пацієнта, що полягає у введенні пацієнтам терапевтично ефективної кількості сполуки 1 з їжею.

Сполука 1 описана в патентній заявці США № 10/492833, поданій 20 листопада 2003 р. (Публікація патентної заявки США № 2005/0239819), та в патентній заявці США № 11/133463, поданій 20 травня 2005 р. (Публікація патентної заявки США № 2005/0288326), які в даному контексті включені у вигляді посилання у всій своїй повноті. Сполука 1 існує в щонайменше трьох різних кристалічних формах. Кристалічні форми I, II та III описані в Публікації Міжнародної патентної заявки № WO 05/113508, що також у даному контексті включена у вигляді посилання у всій своїй повноті. Дані три форми розрізняють за допомогою диференціального скануючого калориметра (DSC) та рентгенівського порошкового дифрактометра (XRD). Кожну із кристалічних форм можна використовувати в даному винаході. У варіанті здійснення винаходу пацієнтам вводять кристалічну форму II або III або їхні змішані кристали.

Хоча введення сполуки 1 являє собою конкретний варіант здійснення винаходу, винахід також передбачає введення інших сполук, які дають Сполуку 1, наприклад, пролікарських форм сполуки 1. Дані пролікарські форми, наприклад, можуть включати сполуки, які мають захисні групи, але такі, які ще приводять у результаті до формування сполуки 1 в організмі пацієнта (тобто, *in vivo*). Захисні групи карбонової кислоти включають, наприклад, складні алкілові ефіри та складні бензилові ефіри, які можна видалити за допомогою кислоти або основи та гідрогенлізу, відповідно. Більш того, сполука, що має який-небудь органічний залишок, що може дисоціювати *in vivo* з утворенням Сполуки 1, можна ввести відповідно до способу, що відповідає винаходу. У такий спосіб винахід передбачає також введення сполуки 1' (де R' позначає органічний залишок), щоб одержати Сполуку 1.



(Сполука 1')

Даний винахід далі передбачає введення фармацевтично прийнятної солі сполуки 1. Наприклад, фармацевтично прийнятну сіль сполуки 1 можна одержати шляхом реакції Сполуки 1 з: неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, бромистоводнева кислота тощо; органічною кислотою, такою як щавлева кислота, малінова кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, бурштинова кислота, винна кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, глюконова кислота, аскорбінова кислота, метилсульфонова кислота, бензилсульфонова кислота тощо; неорганічною основою, такою як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію, гідроксид амонію тощо; органічною основою, такою як метиламін, діетиламін, триетиламін, триетаноламін, етилендіамін, тріс(гідроксиметил)метиламін, гуанідин, холін, цинхонін тощо, або амінокислотою, такою як лізин, аргінін, аланін тощо. Даний винахід також охоплює введення утримуючих воду продуктів і сольватів, таких як гідрати, сполуки 1 тощо.

Внаслідок цього, як використовують у даному контексті, вираз "введення... Сполуки 1" відноситься до введення будь-якої форми сполуки 1, що дає Сполуку 1 in vivo.

Як використовують у даному контексті, термін "біодоступність" відноситься до швидкості та ступеня, у якому активний інгредієнт вивільняється з лікарського продукту та стає доступним в області дії. Див. Зведення федеральних нормативних актів США, Розділ 21, частина 320.1 (вид. 2001 р.). Для пероральних дозованих форм біодоступність відноситься до процесів, за допомогою яких активний інгредієнт вивільнюється з пероральної дозованої форми, наприклад, таблетки, та рухається в область дії, наприклад, всмоктується у велике коло кровообігу. Внаслідок цього термін "всмоктування" відноситься до присутності сполуки 1 у його області дії, наприклад, у кровотоці або в імуніцитах, таких як Т-клітина або макрофаг.

Як використовують у даному контексті, термін "з їжею" або "після прийому їжі" відноситься до умов після прийняття їжі в період від приблизно 1 години перед введенням сполуки 1 до приблизно 2 після введення сполуки 1. В іншому варіанті здійснення термін "з їжею" або "після прийому їжі" відноситься до умов введення сполуки 1 у період від приблизно 1 години до прийому їжі до приблизно 2 годин після прийому їжі. Термін "їжа", як використовують у даному контексті, відноситься як до рідкої, так і твердої їжі. Їжа також може бути дієтою з низьким вмістом жирів, високим вмістом жирів, щадною дієтою або збагаченою дієтою. У варіанті здійснення винаходу їжа являє собою тверду їжу з істотним обсягом та вмістом жирів, які нешвидко розчиняються та всмоктуються в шлунку. Їжа може являти собою прийом їжі, такий як сніданок, ленч або обід. Крім того, прийом їжі можна здійснити механічним введенням, наприклад, внутрішньо, шляхом примусового вживання пацієнтом. Альтернативно пацієнт може добровільно приймати їжу.

Сполуку 1 можна вводити в будь-який час доби з їжею. Їжу, як правило, можна приймати в будь-який час у період від приблизно 1 години перед введенням сполуки 1 до приблизно 2 годин після введення сполуки 1. Наприклад, їжу можна приймати в період часу приблизно за 1 годину, приблизно за 45 хвилин, приблизно за 30 хвилин, приблизно за 15 хвилин, приблизно за 10 хвилин або приблизно за 5 хвилин перед введенням сполуки 1. Аналогічно їжу можна приймати в період часу приблизно через 5 хвилин, приблизно через 10 хвилин, приблизно через 15 хвилин, приблизно через 30 хвилин, приблизно через 45 хвилин, приблизно через 1 годину, приблизно через 1,25 години, приблизно через 1,5 години, приблизно через 1,75 години або приблизно через 2 години після введення сполуки 1. В іншому варіанті здійснення, термін "з їжею" або "після прийому їжі" відноситься до умов введення сполуки 1 у період від приблизно 1 години до прийому їжі до приблизно 2 годин після прийому їжі. Наприклад, Сполуку 1 можна ввести в період часу приблизно за 1 годину, приблизно за 45 хвилин, приблизно за 30 хвилин, приблизно за 15 хвилин, приблизно за 10 хвилин або приблизно за 5 хвилин до прийому їжі. Аналогічно Сполуку 1 можна ввести в період часу приблизно через 5 хвилин, приблизно через 10 хвилин, приблизно через 15 хвилин, приблизно через 30 хвилин, приблизно через 45 хвилин, приблизно через 1 годину, приблизно через 1,25 години, приблизно через 1,5 години, приблизно через 1,75 години або приблизно через 2 години після прийому їжі. В іншому варіанті здійснення винаходу Сполуку 1 можна вводити безпосередньо після прийому їжі (наприклад протягом приблизно 1 хвилини після прийому їжі) до приблизно 1 години після прийому їжі. Дуже добре, коли Сполуку 1 вводять практично в той самий час із прийомом їжі.

Як використовують у даному контексті, терміни "без прийому їжі" або "натще" відносяться до умови не приймати їжу в період часу приблизно за 1 годину перед введенням сполуки 1 до приблизно 2 годин після введення сполуки 1.

Спосіб, що відповідає винаходу, полягає у введенні терапевтично ефективної кількості сполуки 1. У випадку введення Сполуки 1 як монотерапії з їжею придатна доза терапевтично

ефективної кількості сполуки 1 для введення пацієнтові буде становити від приблизно 10 мг до приблизно 2000 мг на день. У варіанті здійснення винаходу придатна доза становить від приблизно 400 мг до приблизно 1600 мг на день. В іншому варіанті здійснення винаходу придатна доза становить від приблизно 600 мг до приблизно 1200 мг на день. У наступному

5 варіанті здійснення винаходу придатна доза становить приблизно 800 мг на день.

Якщо потрібно, ефективна добова доза сполуки 1 може бути введена як дві, три, чотири, п'ять, шість або більше субдоз, введених роздільно через відповідні інтервали протягом дня, необов'язково в уніфікованих лікарських формах. Відповідно до способу, представленому у винаході, Сполуку 1 можна ввести з їжею багато разів на день або, альтернативно, один раз на

10 день. У варіанті здійснення винаходу Сполуку 1 вводять із їжею один або два рази на день.

Як використовують у даному контексті, термін "уніфікована лікарська форма" відноситься до форми сполуки 1, що вводять пацієнтові. Уніфікована лікарська форма може являти собою, наприклад, пігулку, капсулу або таблетку. У варіанті здійснення винаходу уніфікована лікарська форма являє собою таблетку. У варіанті здійснення винаходу уніфікована лікарська форма

15 включає від приблизно 10 мг до приблизно 2000 мг сполуки 1. У варіанті здійснення винаходу уніфікована лікарська форма включає від приблизно 50 мг або 200 мг сполуки 1 та представлена у формі таблетки. В іншому варіанті здійснення винаходу уніфікована лікарська форма включає приблизно 125 мг або 150 мг сполуки 1 та представлена у формі таблетки.

У ще одному варіанті здійснення винаходу чистота сполуки 1 становить не менше ніж 95%.

20 Більш переважно, коли чистота сполуки 1 становить не менше ніж 98%.

Концентрацію сполуки 1 у кровотоці можна виміряти як концентрацію в плазмі (нг/мл). Фармакокінетичні параметри для визначення концентрації в плазмі включають, але без обмеження перерахованим, максимальну спостережувану концентрацію в плазмі (C_{max}), площа під кривою залежності концентрації у плазмі від часу (AUC) від нульового часу до останньої

25 кількісно обумовленої точки часу (AUC_{0-t}), AUC від нульового часу до нескінченності (AUC_{0-inf}), час максимальної спостережуваної концентрації в плазмі після введення (t_{max}) та напівперіод існування сполуки 1 у плазмі ($t_{1/2}$).

Введення сполуки 1 з їжею приводить у результаті до підвищеної біодоступності сполуки 1, що доводить підвищення C_{max} та/або AUC_{0-inf} сполуки 1 у порівнянні зі значеннями,

30 одержуваними, якби Сполуку 1 вводили без прийому їжі.

Введення сполуки 1 з їжею відповідно до способу, що відповідає винаходу, може також підвищувати всмоктування сполуки 1. Всмоктування сполуки 1 можна виміряти за концентрацією, що утворюється в кровотоці через період часу після введення сполуки 1. Підвищення рівня всмоктування шляхом введення сполуки 1 з їжею можна також підтвердити за

35 допомогою підвищення C_{max} та/або AUC_{0-inf} сполуки 1 у порівнянні зі значеннями, одержуваними, якби Сполуку 1 вводили без прийому їжі.

Даний винахід передбачає також спосіб лікування або профілактики захворювань, порушень та станів. Приклад захворювання, порушення або стану включає, але без обмеження перерахованим, ретровірусну інфекцію, або захворювання, порушення або стан, пов'язаний з ретровірусною інфекцією. Ретровіруси являють собою РНК-віруси та звичайно їх розділяють на сімейства альфаретровірусів, бетаретровірусів, дельтаретровірусів, епсилонретровірусів, гамаретровірусів, лентівірусів та спумаірусів. Приклади ретровірусів включають, але без обмеження перерахованим, вірус імунodefіциту людини (ВІЛ), Т-лімфотропний вірус людини (HTLV), вірус саркоми Рауса (RSV) та вірус лейкозу птахів. Як правило, три гени ретровірусного

45 геному кодують білки зрілого вірусу: ген gag (групоспецифічного антигену), що кодує кор та структурні білки вірусу; ген pol (полімерази), що кодує ферменти вірусу, включаючи зворотну транскриптазу, протеазу та інтегразу, та ген env (оболонки), що кодує поверхневі білки ретровірусу.

Ретровіруси приєднуються та проникають у клітина-хазяїн за допомогою виділення комплексу РНК та продуктів pol у числі інших матеріалів у клітину-хазяїна. Потім зворотна транскриптаза продукує дволанцюгову ДНК із вірусної РНК. Дволанцюгова ДНК імпортується в ядро клітини-хазяїна та інтегрується в геном клітини-хазяїна за допомогою вірусної інтегрази. Виникаючий вірус із інтегрованої ДНК утворюється, коли інтегрована вірусна ДНК перетворюється в мРНК за допомогою полімерази клітини-хазяїна та білки, необхідні для

55 формування вірусу, продукуються під дією вірусної протеази. Вірусна частка відокремлюється та вивільняється із клітини-хазяїна з утворенням зрілого вірусу.

Один варіант здійснення винаходу являє собою спосіб інгібування активності ретровірусної інтегрази у пацієнта, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки 1 з їжею. У конкретному варіанті здійснення винаходу ретровірус являє собою ВІЛ. Як

60 використовують у даному контексті, "інгібування" відноситься до зниження або зупинки

щонайменше однієї активності, пов'язаної з білком, ферментом або будь-якою іншою сполукою.

Інший варіант здійснення винаходу являє собою спосіб лікування або профілактики ретровірусної інфекції, що полягає у введенні пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки 1 з їжею. У конкретному варіанті здійснення винаходу ретровірус являє собою ВІЛ.

Сполуку 1 можна вводити пацієнтові будь-яким прийнятим способом. Хоча можливо введення Сполуки 1 у вигляді неочищеної сполуки, кращим є введення у вигляді фармацевтичної композиції. Вираз "фармацевтична композиція, що включає Сполуку 1", відноситься до фармацевтичної композиції, що включає Сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль із одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами та, необов'язково, іншими лікувальними факторами та/або компонентами. Сіль, носій або наповнювач повинні бути прийнятними в смислі сумісності з іншими інгредієнтами та нешкідливими для самого реципієнта. Приклади носіїв або наповнювачів для перорального введення включають кукурудзяний крохмаль, лактозу, стеарат магнію, тальк, мікрокристалічну целюлозу, стеаринову кислоту, повідон, кросповідон, дикальційфосфат, натрій крахмалгліколят, гідроксипропілцелюлозу (наприклад, гідроксипропілцелюлозу з низьким рівнем заміщення), гідроксипропілметилцелюлозу (наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу 2910), лаурилсульфат натрію.

Фармацевтичні композиції можна одержати будь-яким підходящим способом, таким як ті способи, які добре відомі в області фармації, наприклад, такими способами, як описані в довіднику Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences (Фармацевтичні науки Ремінгтона) (18 вид., Mack Publishing Co., 1990), особливо частина 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture (Фармацевтичні препарати і їх приготування). Дані способи включають стадію приведення в контакт Сполуки 1 з носієм або наповнювачем та, необов'язково, одним або більшою кількістю допоміжних інгредієнтів. Дані допоміжні інгредієнти включають прийняті в області техніки, такі як інертні наповнювачі, зв'язуючі компоненти, розріджувачі, розпушувачі, барвники, смакові добавки та змочувальні агенти.

Фармацевтичні композиції можуть забезпечити контрольовану уповільнену дію або уповільнене вивільнення Сполуки 1 протягом періоду часу. Контрольована уповільнена дія або уповільнене вивільнення сполуки 1 може підтримувати рівень Сполуки 1 у кровотоці пацієнта протягом більш тривалого періоду часу, ніж при використанні прийнятих препаратів. Фармацевтичні композиції включають, але без обмеження перерахованим, таблетки з покриттям, пелети та капсули та дисперсії сполуки 1 у середовищі, що нерозчинне у фізіологічних рідинах, або коли вивільнення терапевтичної сполуки слідує за розкладанням фармацевтичної композиції внаслідок механічної, хімічної або ферментної активності.

Фармацевтична композиція, що відповідає винаходу, може бути, наприклад, у формі пігулки, капсули або таблетки, кожна з яких містить попередньо задану кількість сполуки 1 і переважно має покриття для полегшення проковтування, у формі порошку або гранул або у формі розчину або суспензії. У варіанті здійснення винаходу фармацевтична композиція перебуває у формі таблетки, що містить Сполуку 1 та компоненти таблетки, використовувані та описані в прикладах, наведених у даному контексті.

Для перорального введення тонкі порошки або гранули можуть включати розбавляючі, диспергуючі або поверхнево-активні агенти, та можуть перебувати, наприклад, у воді або в сиропі, у капсулах або пакетиках у сухому стані або в безводному розчині або суспензії, у якому можуть бути включені суспендуєчі агенти, або в таблетках, у які можуть бути включені сполучні агенти та ковзні речовини. Фармацевтична композиція може також включати додаткові компоненти, такі як підсолоджувачі, смакові добавки, консерванти (наприклад, антимікробні консерванти), суспендируючі агенти, згущувачі та/або емульгатори.

При введенні у формі рідкого розчину або суспензії препарат може містити Сполуку 1 та очищену воду. Необов'язкові компоненти в рідкому розчині або суспензії включають придатні підсолоджувачі, смакові добавки, консерванти (наприклад, антимікробні консерванти), забуферюючі агенти, розчинники та їхні суміші. Компонент препарату може виконувати більше однієї функції. Наприклад, придатний забуферюючий агент може також діяти як смакова добавка, а також як підсолоджувач.

Підходящі підсолоджувачі включають, наприклад, сахарин натрій, сахарозу та маніт. Можна використати суміш двох або більше підсолоджувачів. Підсолоджувач або їх суміші, як правило, присутні в кількості від приблизно 0,001% до приблизно 70% від загальної маси композиції. Підходящі смакові добавки можуть бути присутніми у фармацевтичній композиції, щоб забезпечити вишневий смак, смак цукрової вати та інший придатний смак, щоб пацієнтові було легше проковтнути фармацевтичну композицію. Смакова добавка або їх суміші, як правило, присутні в кількості від приблизно 0,0001% до приблизно 5% від загальної маси композиції.

Підходящі консерванти включають, наприклад, метилпаребен, пропілпаребен, бензоат натрію та хлорид бензалконію. Можна використовувати суміш двох або більше консервантів. Консервант або їх суміші, як правило, присутні в кількості від приблизно 0,0001% до приблизно 2% від загальної маси композиції.

5 Підходящі забуферуючі агенти включають, наприклад, лимонну кислоту, цитрат натрію, фосфорну, фосфат калію та різні інші кислоти та солі. Можна використати суміш двох або більше забуферуючих агентів. Забуферуючий агент або їх суміші, як правило, присутні в кількості від приблизно 0,001% до приблизно 4% від загальної маси композиції.

10 Підходящі розчинники для рідкого розчину або суспензії включають, наприклад, сорбіт, гліцерин, пропіленгліколь та воду. Можна використовувати суміш двох або більше розчинників. Розчинник або система розчинників, як правило, присутні в кількості від приблизно від 1% до приблизно 90% від загальної маси композиції.

Фармацевтичну композицію можна вводити з допоміжними агентами.

15 Наприклад, неіоногенні поверхнево-активні речовини, такі як складний олеїловий ефір поліоксиетилену та н-гексадециловий ефір поліетилену можна вводити з фармацевтичною композицією або включати в неї з метою штучного підвищення проникності стінок кишечника. Ферментні інгібітори також можна вводити з фармацевтичною композицією або включати в неї.

20 Даний винахід передбачає також набір, що містить (i) фармацевтичну композицію, що включає Сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, (ii) інформацію, що стосується приписань, та (iii) контейнер. Інформація, що стосується приписань, може забезпечувати інформацію, що стосується приписань, що відповідають способам, представленим у винаході та/або іншим аспектам, що обговорюються у даному контексті. У варіанті здійснення винаходу, інформація, що стосується приписань, включає пероральне введення Сполуки 1 з їжею з метою покращення біодоступності та всмоктування

25 сполуки 1. Сполука 1 може бути представлена пацієнтові в контейнері разом з інформацією, що стосується приписань, що рекомендують пацієнтові приймати Сполуку 1 перорально з їжею та може також пояснювати, що такий шлях дій буде підвищувати біодоступність сполуки 1. Сполука 1 може бути також представлена пацієнтові в контейнері разом з інформацією, що стосується приписань, у якій пацієнтові повідомляють, що прийом сполуки 1 з їжею приводить у результаті до підвищення всмоктування сполуки 1, що відбивається в підвищенні максимальної концентрації в плазмі сполуки 1 у порівнянні із прийомом сполуки натще.

Ефект їжі на фармакокінетичні властивості сполуки 1 і на терапевтичну ефективність сполуки 1 ілюструють наступними прикладами, які не передбачені як обмежуючі яким-небудь

35 чином. Приклад 6

Для клінічних досліджень сполуки 1 одержують уніфіковані лікарські форми сполуки 1 у вигляді таблеток по 50 мг та 200 мг. Сполука 1 існує у формі I, формі II та формі III. Форму III використовують у кінцевих препаратах, але форму II та форму III використовують також під час

40 досліджень препарату. Одержання таблеток по 200 мг сполуки 1. Кінцева композиція таблеток 200 мг показана в таблиці 1.

Таблиця 1

Компонент	Функція	Кількість/таблетку
Сполука 1	Лікарська субстанція	200,0 мг
D-маніт	Розріджувач	107,6 мг
Світла безводна кремнієва кислота	Ковзний агент	25,0 мг
Лаурилсульфат натрію	Поверхнево-активна речовина	10,0 мг
Кросповідон	Розпушувач	25,0 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 2910 (3 мм ² /с)	Сполучний агент	20,0 мг
Очищена вода*	Сполучний агент	-
Натрію кроскармелоза	Розпушувач	100,0 мг
Стеарат магнію	Змащуючий компонент	2,4 мг
Загальна маса таблетки		490,0 мг

45 * Очищену воду видаляють при обробці

Сполуку 1 спочатку мікронізують у струминному млині. Мікронізовану сполуку змішують із D-манітом (Japanese Pharmacopoeia, JP), кросповідоном (Japanese Pharmaceutical Excipients, JPE) та світлою безводною кремнієвою кислотою (JP) у поліетиленовій (PE) ємкості та потім три рази пропускають через сито 500 мкм. Гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC) 2910 (3 мм²/с) (JP) окремо розчиняють в очищеній воді шляхом перемішування та додають лаурилсульфат натрію (JP) та розчиняють. Суміш D-маніту/кросповідону/світлої безводної кремнієвої кислоти/Сполуки 1 поміщають у гранулятор із псевдозрідженим шаром та гранулюють, використовуючи розчин HPMC/лаурилсульфату натрію. Після грануляції грануляти сушать у тому ж самому грануляторі.

Висушені гранули пропускають через сито 500 мкм. Потім просіяні гранули змішують із натрій кроскармелозою (JPE) в PE ємкості та додають у ємкість стеарат магнію (JP). Гранули пресують у таблетки, використовуючи ротаційний таблетковий прес.

Двадцять таблеток упаковують у скляний флакон з поглиначем вологи та прокладковим матеріалом (пластина з PE) і закривають поліпропіленовою (PP) кришкою, що нагвинчується.

Одержання таблеток по 50 мг сполуки 1. Кінцева композиція таблетки 50 мг показана в таблиці 2.

Таблиця 2

Компонент	Функція	Кількість/таблетку
Сполука 1	Лікарська субстанція	50,0 мг
D-маніт	Розріджувач	26,9 мг
Світла безводна кремнієва кислота	Ковзний агент	6,25 мг
Лаурилсульфат натрію	Поверхнево-активна речовина	2,5 мг
Кросповідон	Розпушувач	6,25 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 2910 (3 мм ² /с)	Сполучний агент	5,0 мг
Очищена вода*	Сполучний агент	-
D-маніт	Розріджувач	145,35 мг
Мікрокристалічна целюлоза	Розріджувач	145,35 мг
Натрію кроскармелоза	Розпушувач	100,0 мг
Стеарат магнію	Змащувачий компонент	2,4 мг
Загальна маса таблетки		490,0 мг

* Очищену воду видаляють при обробці.

Розмір та маса таблеток по 50 мг такі ж, як у таблеток по 200 мг. Для полегшення процесу виготовлення склад таблеток по 50 мг одержують, використовуючи просіяні гранули сполуки 1, приготувані, як описано вище, як вихідний матеріал та розбавляючи гранули наповнювачами, придатними для прямого пресування. D-маніт та мікрокристалічну целюлозу вибирають як розбавлюючих наповнювачів внаслідок сумісності із Сполукою 1 та властивостями пресування та розпаду таблеток. У таблиці 3 показані композиції таблеток з використанням просіяних гранул сполуки 1 як вихідний матеріал.

Таблиця 3

Компонент	Кількість/таблетку
Сполука 1, гранули	96,9 мг
D-маніт	145,35 мг
Мікрокристалічна целюлоза	145,35 мг
Натрій кроскармелоза	100,0 мг
Стеарат магнію	2,4 мг
Загальна маса таблетки	490,0 мг

Просіяні гранули, отримані вище, змішують із натрій кроскармелозою (JPE), D-манітом (JP) та мікрокристалічною целюлозою (JP) в PE ємкості з наступним додаванням у ємкість стеарату магнію (JP). Потім гранули пресують у таблетки, використовуючи ротаційний таблетковий прес.

Двадцять таблеток упаковують у скляний флакон з поглиначем вологи та прокладковим матеріалом (пластина з PE) та закривають поліпропіленовою (PP) кришкою, що нагвинчується.

Приклад 7

Ефект їжі на фармакокінетичні властивості сполуки 1 виявляють в однобічному сліпому, рандомізованому розширеному дослідженні прийому одноразової пероральної дози з контролем плацебо, проведеному на 32 здорових добровільних учасниках експерименту чоловічої статі японців.

Для відбору учасників для дослідження використовують наступні критерії:

- (1) Здорові чоловіки-японці у віці від 20 до 35 років;
- (2) Індекс маси тіла (BMI) від 18,5 до 25,0, де $BMI = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст (м)}^2}$; та
- (3) учасники, які дали письмову інформовану згоду перед тим, як взяти участь в експерименті.

Як частину більшого дослідження вісім учасників (6, що отримують активний препарат та 2 - плацебо) одержують дозу 400 мг у стані натще та після прийняття їжі. Суб'єкти із групи, що одержує 400 мг натще, одержують додаткову дозу 400 мг зі сніданком після періоду виведення (як правило, мінімум з десяти днів після вихідного введення). Інтервал з десяти днів між двома дозами вважають підходящим для виключення яких-небудь залишкових ефектів в організмі учасника.

Тривалість лікування, доза, спосіб введення та продукт, що вводять як компонент ефекту їжі у великому дослідженні, показані в Таблиці 4.

Таблиця 4

Тривалість лікування	Одноразова доза	
Спосіб введення	Натще, пероральне введення	Після прийому їжі, пероральне введення
Доза(мг)	400	400
Продукт, що вводять	Таблетки Сполуки 1 по 200 мг або плацебо	
Число таблеток	2	2

Учасників приймають у лікарняну установу в другій половині дня перед введенням ("День - 1"). Сполуку 1 або плацебо вводять наступного дня після госпіталізації ("День 1"). Пацієнтів виписують наступного дня після введення ("День 2"). У такий спосіб учасників госпіталізують у цілому на три дні. Наступну оцінку безпеки проводять через 6-8 днів після введення ("Дні 7-9").

Сполуку 1 або плацебо вводять перорально з 200 мл води. Дози вводять у близький час кожному учасникові в кожний з періодів лікування. Всі учасники утримуються від прийняття їжі та рідин з пообіднього часу дня перед введенням дози (День -1) до сніданку в День 1 (для учасників, що одержують Сполуку 1 або плацебо в стані після прийняття їжі) або часу ленчу в День 1 (для учасників у стані натще).

Коли учасникам вводять Сполуку 1 у стані після прийому їжі, вони одержують сніданок приблизно за 30 хвилин до введення дози. Сніданок складається з наступного:

- 160 мл яблучного соку
- Варене яйце (50 г)
- Булочка (105 г)
- 8 г масла
- 14 г полуничного джему
- 1 Загальний вміст енергії: 574,6 Ккал; Загальний вміст жиру: 21,4 г (33% від загального числа калорій); Загальний вміст білку: 17,5 г (12% від загального числа калорій); Загальний вміст вуглеводів: 79,0 г (55% від загального числа калорій).

Зразки крові для фармакокінетичного аналізу беруть за 1,5 години до введення дози та у наступні точки часу після введення дози: 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 та 24 години після введення дози.

Для Сполуки 1 у кожній досліджуваній групі (у стані після прийому їжі та натще) розраховують наступні фармакокінетичні параметри:

- t_{max} - час максимальної спостережуваної концентрації в плазмі;
- C_{max} - максимальна спостережувана концентрація в плазмі;
- $T_{1/2\lambda z}$ - період напіввиведення в кінцевій фазі;
- AUC_{0-tz} - Площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу (AUC) від часу нуля до останньої кількісно обумовленої концентрації ($AUC(0-tz)$); та
- AUC_{0-inf} - AUC від часу 0 до нескінченності.

Концентрації в плазмі сполуки 1 визначають за допомогою наступного аналізу. Зразки

плазми виділені в здорових учасників експерименту, яким вводять Сполуку 1. Зразки плазми екстрагують шляхом твердофазної екстракції з використанням пристрою Empore™ Disk Plate (C8SD) та потім вимірюють за допомогою вискоефективної рідинної хроматографії/тандемної мас-спектрометрії (PX/MC/MC) (розділовий модуль BEPX модель 2795 фірми Waters; мас-спектрометр модель API4000 фірми MDS SCIEX). Іонізацію та детекцію здійснюють за допомогою електроспрей-іонізації та детекції позитивного іону із множинним моніторингом реакції, відповідно. Даний аналітичний метод обґрунтований у плані: вибіркової, лінійності, зниженого порогу кількісного визначення (LLOQ), точності та вірогідності аналізів всередині та між груп, стабільності стандартних розчинів, стабільності матриці, постпрепаративної стабільності, цілісності виділення та розведення, його вважають досить надійним способом визначення сполуки 1 в інтервалі концентрацій від 1 до 1000 нг/мл при використанні 50 мкг плазми людини.

Кожний зі зразків плазми по 50 мкл вводять із 10 мл 90% ацетонітрилу та 20 моль/л буферу на основі форміату амонію-мурашиної кислоти (pH 3,0)/ацетонітрил (10:90, об./об.), додають 10 мл кожного із внутрішніх стандартних розчинів. До даних зразків додають 200 мкл 0,1% мурашиної кислоти в 10% ацетонітрилу. Дані розчини потім перемішують протягом 10 секунд та центрифугують при 10000 об./хвил. протягом 5 хвилин при 4°C. Аліквоту 250 мкл супернатанту вводять у пристрій Empore™ Disk Plate (C8SD) (кондиціонують 150 мкл ацетонітрилу та 200 мкл 0,1% мурашиної кислоти в даному порядку). Планшет двічі промивають 200 мкл 0,1% мурашиної кислоти в 20% ацетонітрилі та двічі елюють 100 мкл 0,1% мурашиної кислоти в 80% ацетонітрилі (всього 200 мкл). До елюатів додають 200 мкл 0,1% мурашиної кислоти та перемішують. Потім 10 мкл кожного розчину вводять у систему PX/MC/MC та аналізують.

Співвідношення геометричних середніх (після прийому їжі/натще) з довірчими інтервалами 90% оцінюють за C_{max} та AUC_{0-inf} після перорального введення 400 мг сполуки 1 в умовах після натще та прийому їжі.

Середня концентрація через період часу після перорального введення 400 мг сполуки 1 в умовах натще та після прийому їжі показана на фігурі 2. Середні результати фармакокінетичних параметрів, AUC_{0-inf} (нг·год./мл), C_{max} (нг/мл), $t_{1/2\lambda z}$ (год.) t_{max} (год.) сполуки 1 в умовах натще та після прийому їжі підсумовані в Таблиці 5 та зведені в Таблиці 6.

Таблиця 5

	Умови введення	t_{max} (год.)	C_{max} (нг/мл)	$t_{1/2\lambda z}$ (год.)	AUC_{0-inf} (нг·год./мл)
Сполука 1	Натще	2,5 ± 1,2	264 ± 78	5,4 ± 1,0	1451 ± 308
	Після прийому їжі	2,3 ± 0	903 ± 391	3,2 ± 0,3	3942 ± 1072

Доза: 400 мг
Середнє ± SD (n=6)

Таблиця 6

	Фармакокінетичний параметр	Після прийому їжі/натще		
		Співвідношення геометричних середніх	Довірчий інтервал 90%	
			Нижня межа	Верхня межа
Сполука 1	C_{max}	3,30	2,27	4,80
	AUC_{0-inf}	2,69	2,16	3,36

Доза: 400 мг
n=6 учасників/кожну групу

На Фігурі 2, у Таблиці 5 та у Таблиці 6 показано, що, коли Сполуку 1 вводять в умовах після прийому їжі, C_{max} та AUC_{0-inf} незміненого лікарського препарату в 3,30 та 2,69 рази вище, відповідно, у порівнянні з даними результатами в умовах натще. Дані результати демонструють, що біодоступність та всмоктування сполуки 1 підвищуються в присутності їжі.

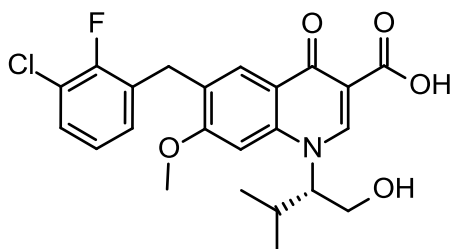
Спостережувані підвищення фармакокінетичних параметрів, коли Сполуку 1 вводять із їжею, показують, що Сполука 1 легше всмоктується з їжею, наприклад, після прийому їжі. У такий спосіб введення сполуки 1 з їжею приводить у результаті до підвищення біодоступності лікарського препарату в порівнянні із введенням лікарського препарату в умовах натще. Крім того, Сполука 1 безпечна та добре переноситься без важких несприятливих подій. Всі

несприятливі події є легкими. Не відзначають ніяких клінічно значимих змін електрокардіограми (ЕКГ).

Всі посилання, включаючи публікації, патентні заявки та патенти, наведені в даному контексті, тим самим включені у вигляді посилання у всій своїй повноті. Використання термінів "який-небудь" та "певний" та подібних посилань у контексті опису винаходу (включаючи наступну формулу винаходу) слід тлумачити як покриваючі форми як однини, так і множини, поки в даному контексті не зазначено інакше або це явно не суперечить контексту. Терміни "що містить", "що має", "що включає" та "що містить у собі" слід тлумачити як необмежуючі терміни (тобто, що означають "що включають, але без обмеження перерахованием"), поки не зазначено інакше. Перерахування областей значень у даному контексті призначено тільки для того, щоб служити способом умовного позначення індивідуального посилання на кожне окреме значення, що входить в інтервал, поки в даному контексті не зазначено інше, та кожне окреме значення включене в опис, таким чином, якби воно було індивідуально перераховане в даному контексті. Всі способи, описані в даному контексті, можна здійснити в будь-якому придатному порядку, поки в даному контексті не зазначено інше або поки це явно не суперечить контексту. Використання будь-якого або всіх прикладів або ілюстративне формулювання (наприклад, "такий як"), представлене в даному контексті, призначене тільки для кращого висвітлення винаходу та не передбачає обмеження обсягу винаходу, поки не заявлено інше. Ніякі формулювання в описі не слід тлумачити як указують на який-небудь незаявлений елемент як важливий для практичної реалізації винаходу. Варіанти здійснення в описі являють собою ілюстрацію варіантів здійснення винаходу та не повинні тлумачитися як обмежуючі обсяг винаходу. Компетентний фахівець розуміє, що багато інших варіантів здійснення охоплюються заявленим винаходом і що слід розглядати опис та приклади тільки як ілюстративні, при цьому дійсний обсяг та сутність винаходу показані в наступній формулі винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-метил-N-((2-ізопропіл-4-тіазоліл)метил)аміно)карбоніл)-L-валініл)аміно)-2-(N-((5-тіазоліл)метоксикарбоніл)аміно)-1,6-дифеніл-3-гідроксигексану (ритонавіру) або його фармацевтично прийнятної солі у терапії, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості інгібітора інтегрази ВІЛ, де інгібітор інтегрази являє собою сполуку формули Ia



Ia

або її фармацевтично прийнятну сіль, та терапевтично ефективної кількості ритонавіру.

2. Застосування за п. 1, у якому ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально один раз на добу у дозі від 20 мг до 200 мг та сполуку формули Ia вводять перорально один раз на добу у дозі від 20 мг до 500 мг.

3. Застосування за п. 1 або п. 2, де пацієнту додатково вводять один або більше агентів, вибраних з групи, що складається з ставудину, емтрицитабіну, тенофовіру, абакавіру, ламівудину, зидовудину, диданозину, залцитабіну, фосфазиду, ефавіренцу, невірапіну, делавірдину, типранавіру, саквінавіру, індинавіру, атазанавіру, нелфінавіру, ампренавіру, сампренавіру, фосампренавіру, лопінавіру, енфувіртиду, фозивудину тидоксилу, аловудину, дексельвудина, априцитабіну, амдоксовіру, елвудина (ACH126443), рацівіру (рацемічного FTC, PSI-5004), MIV-210, KP-1461, фосалвудину тидоксилу (HDP 99.0003), AVX756, діоксалану тиміну (DOT), TMC-254072, INK-20, 4'-Ed4T, TMC-125 (етравірину), каправірину, TMC-278 (рилпівірину), GW-695634, каланоліду A, BILR 355 BS та VRX 840773 або їх фармацевтично прийнятних солей.

4. Спосіб лікування або профілактики ретровірусної інфекції у пацієнта, за яким пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули Ia: 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, або її фармацевтично прийнятної солі, та прийом їжі пацієнтом проводять протягом періоду між

від приблизно 1 години до введення сполуки формули Ia до приблизно 2 годин після введення сполуки формули Ia; або

за яким пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули Ia або її фармацевтично прийнятної солі протягом періоду між від приблизно 1 години до прийому їжі до приблизно 2 годин після прийому їжі.

5. Спосіб за п. 4, у якому пацієнту додатково вводять терапевтично ефективну кількість ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

6. Спосіб за п. 5, де сполуку формули Ia або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально один раз на добу у дозі від 20 мг до 500 мг та ритонавір вводять перорально один раз на добу у дозі від 20 мг до 200 мг.

7. Спосіб підвищення біодоступності сполуки формули Ia: 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, або її фармацевтично прийнятної солі у пацієнта при терапії, за яким пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули Ia або її фармацевтично прийнятної солі, та прийом їжі пацієнтом проводять протягом періоду між від приблизно 1 години до введення сполуки формули Ia до приблизно 2 годин після введення сполуки формули Ia; або

за яким пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули Ia або її фармацевтично прийнятної солі протягом періоду між від приблизно 1 години до прийому їжі до приблизно 2 годин після прийому їжі.

8. Спосіб за п. 7, у якому пацієнту додатково вводять терапевтично ефективну кількість ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

9. Спосіб за п. 8, де сполуку формули Ia або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально один раз на добу у дозі від 20 мг до 500 мг та ритонавір вводять перорально один раз на добу у дозі від 20 мг до 200 мг.

10. Спосіб підвищення абсорбції сполуки формули Ia: 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, або її фармацевтично прийнятної солі у пацієнта при терапії, за яким пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули Ia або її фармацевтично прийнятної солі, та прийом їжі пацієнтом проводять протягом періоду між від приблизно 1 години до введення сполуки формули Ia до приблизно 2 годин після введення сполуки формули Ia; або

за яким пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули Ia або її фармацевтично прийнятної солі протягом періоду між від приблизно 1 години до прийому їжі до приблизно 2 годин після прийому їжі.

11. Спосіб за п. 10, у якому пацієнту додатково вводять терапевтично ефективну кількість ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

12. Спосіб за п. 11, де сполуку формули Ia або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально один раз на добу у дозі від 20 мг до 500 мг та ритонавір вводять перорально один раз на добу у дозі від 20 мг до 200 мг.

13. Спосіб інгібування активності інтегрази ретровірусу у пацієнта, який приймає сполуку формули Ia: 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту, або її фармацевтично прийнятну сіль, у терапії, за яким пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули Ia або її фармацевтично прийнятної солі, та прийом їжі пацієнтом проводять протягом періоду між від приблизно 1 години до введення сполуки формули Ia до приблизно 2 годин після введення сполуки формули Ia; або

за яким пацієнту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули Ia або її фармацевтично прийнятної солі протягом періоду між від приблизно 1 години до прийому їжі до приблизно 2 годин після прийому їжі.

14. Спосіб за п. 13, у якому пацієнту додатково вводять терапевтично ефективну кількість ритонавіру або його фармацевтично прийнятної солі.

15. Спосіб за п. 14, де сполуку формули Ia або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перорально один раз на добу у дозі від 20 мг до 500 мг та ритонавір вводять перорально один раз на добу у дозі від 20 мг до 200 мг.

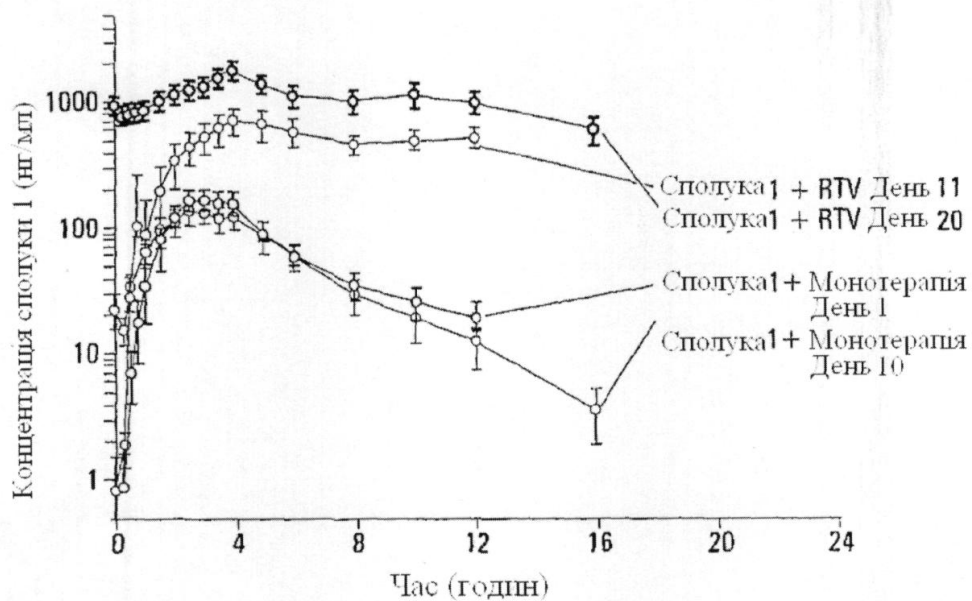
16. Набір, що містить:

(1) фармацевтичну композицію у формі одиничної дози, що містить 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль у дозі від 20 мг до 500 мг; та фармацевтично прийнятний носій;

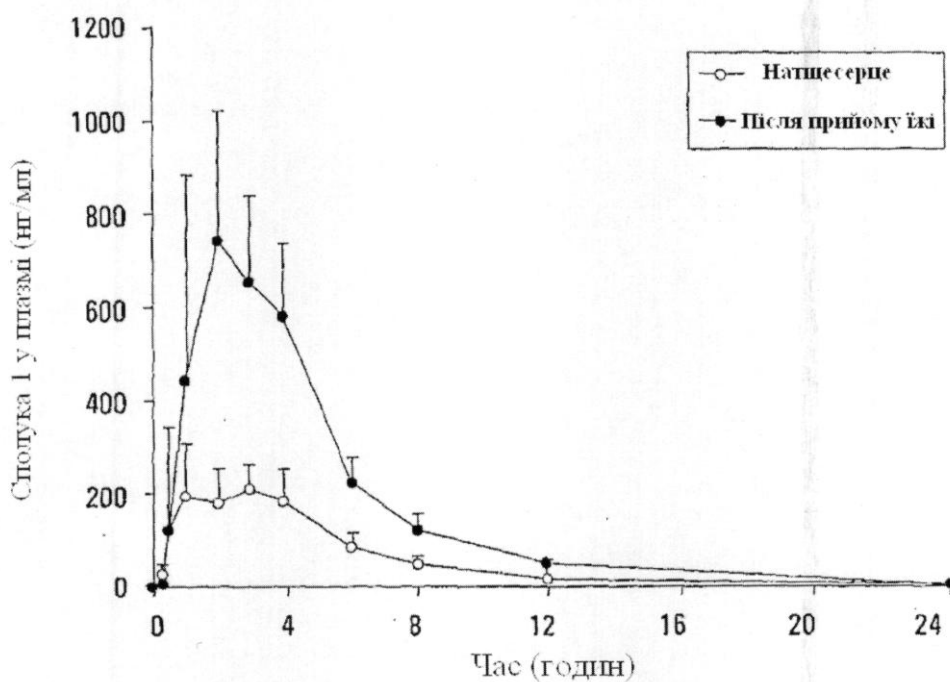
(2) ритонавір або його фармацевтично прийнятну сіль у дозі від 20 мг до 200 мг;

(3) інформацію, що стосується призначень, та

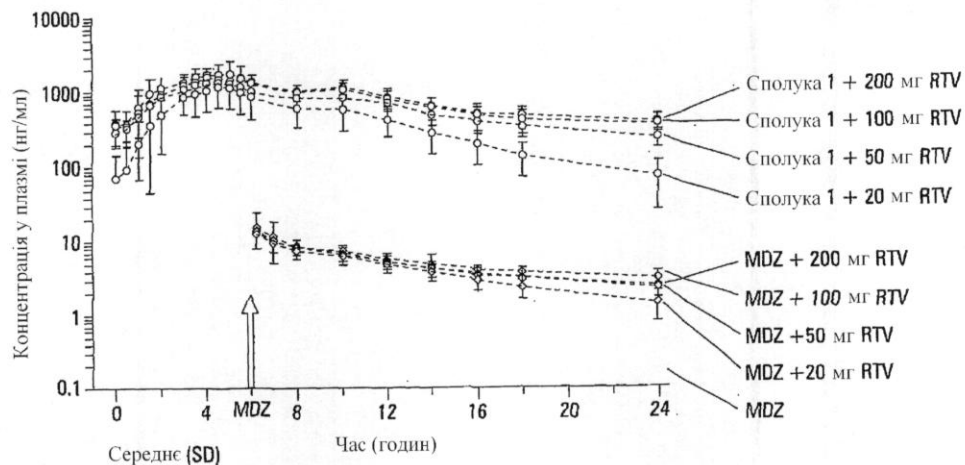
(4) контейнер,
причому інформація, що стосується призначень, включає рекомендацію щодо введення 6-(3-хлор-2-фторбензил)-1-[(2S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл]-7-метоксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі з їжею.



Фіг. 1

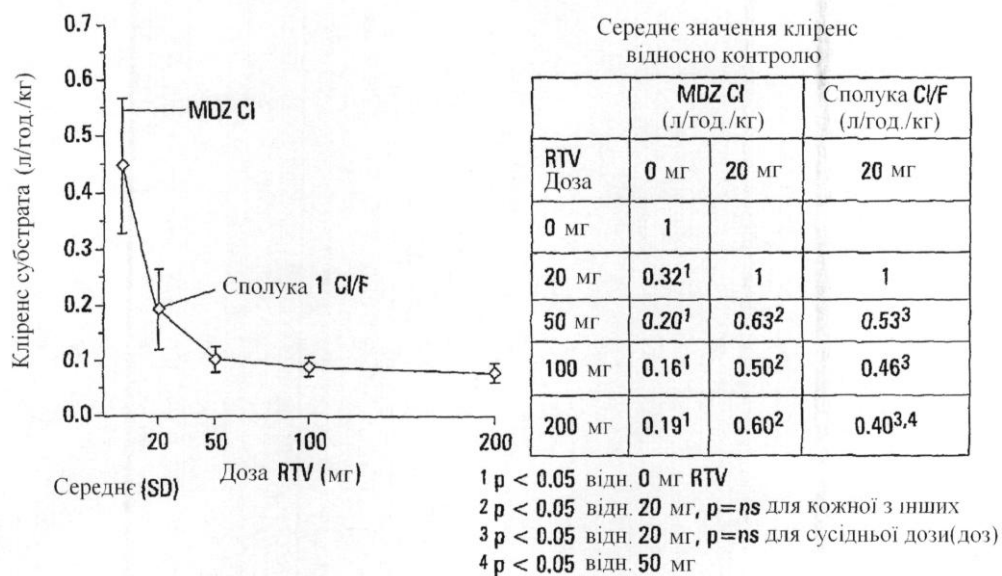


Фіг. 2

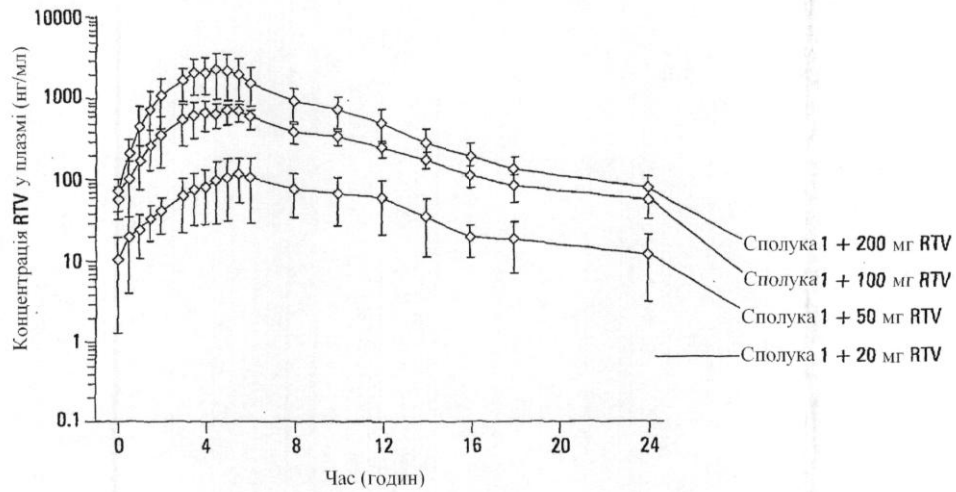


Середнє \pm SD, n=10-11 на групу

Фіг. 3



Фіг. 4



Середнє \pm SD, n=10-11 на групу

Фіг. 5

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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