



MD 4508 B1 2017.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4508** (13) **B1**
(51) Int.Cl: C07D 473/34 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)
C07F 9/44 (2006.01)
C07F 9/6524 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

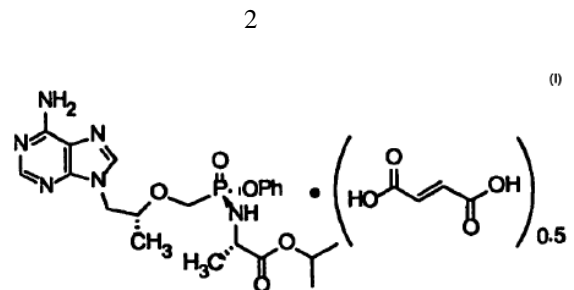
In termen de 6 luni de la data publicării menționii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

<p>(21) Nr. depozit: a 2014 0011 (22) Data depozit: 2012.08.15 (67) Numărul cererii transformate și data transformării: (31) Nr.: 61/524224 (32) Data: 2011.08.16 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2014.05.31, BOPI nr. 5/2014</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.08.31, BOPI nr. 8/2017 (85) 2014.01.31 (86) PCT/US2012/050920, 2012.08.15 (87) WO 2013/025788 A1, 2013.02.21</p>
<p>(71) Solicitant: GILEAD SCIENCES, INC., US (72) Inventatori: LIU, Dazhan, CA; SHI Bing, US; WANG Fang, US; YU, Richard, Hung Chiu, US (73) Titular: GILEAD SCIENCES, INC., US (74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion</p>	

(54) Hemifumarat de tenofovir alafenamidă și utilizările sale medicale

(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție se referă la o formă de hemifumarat de 9-[(R)-2-[[[S)-[[[S)-1-(izopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenină (tenofovir alafenamidă) cu formula (I) și la terapia antivirală folosind (I), de exemplu, în tratamentul infecțiilor cu HIV și HBV.

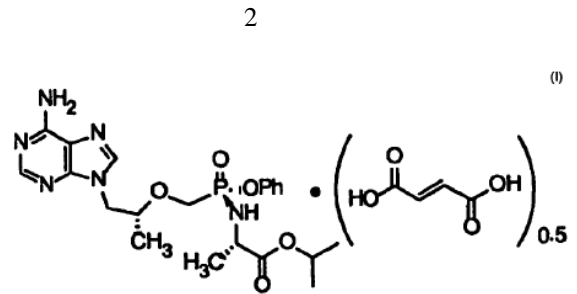


Revendicări: 26
Figuri: 4

MD 4508 B1 2017.08.31

(54) Tenofovir alafenamide hemifumarate and its medical uses**(57) Abstract:**

The present invention relates to a hemifumarate form of 9-[(R)-2-[[[(S)-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenine (tenofovir alafenamide) of Formula (I) and antiviral therapy using (I), for example, in anti-HIV and anti-HBV therapies.

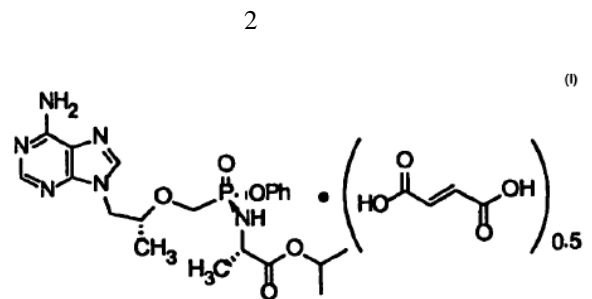


Claims: 26

Fig.: 4

(54) Гемифумарат тенофовира алафенамида и его медицинские применения**(57) Реферат:**

Настоящее изобретение относится к форме гемифумарата 9-[(R)-2-[[[(S)-[[[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино]феноксифосфинил]метокси]пропил]аденина (тенофовира алафенамида) с формулой (I) и к противовирусной терапии с использованием (I), например, в лечении ВИЧ и HBV инфекций.



П. формулы: 26

Фиг.: 4

Descriere:

Sunt descriși anumiți precursori ai analogilor fosfonați de nucleotide, care sunt utili în terapie. [1,2] Un astfel de pro-medicament este 9-[(R)-2-[[[S]-[[S]-1-(izopropoxicarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil]adenina. Acest compus este cunoscut din Chemical Abstract și sub denumirea de L-alanină, ester N-[(S)-[[[S]-1-(izopropoxicarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-1-metiletilic. Se cunoaște, de asemenea, o formă monofumarat de acest compus și o metoda de preparare (a se vedea, de exemplu, exemplul 4).

Este descrisă o formă de hemifumarat de 9 - [(R) -2 - [[(S) - [[(S)-1-(izopropoxicarbonil) etil] amino] fenoxifosfinil]metoxi] propil] adenină. [1, 2] Denumirea pentru 9-[(R)-2-[[[S]-[[S]-1-(izopropoxicarbonil) etil] amino]fenoxifosfinil]metoxi]propil] adenină este tenofovir alafenamidă. Forma hemifumarat de tenofovir alafenamidă este, de asemenea, menționată aici ca hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-un exemplu de realizare a invenției se prevede hemifumarat de tenofovir alafenamidă. Intr-o altă realizare se prevede hemifumarat de tenofovir alafenamidă, în care raportul dintre acidul fumaric și tenofovir alafenamidă este de $0,5 \pm 0,1$ sau $0,5 \pm 0,05$, sau $0,5 \pm 0,01$, sau de circa 0,5.

Intr-un alt aspect se prevede hemifumarat de tenofovir alafenamidă într-o formă solidă. Intr-o altă realizare se prevede hemifumarat de tenofovir alafenamidă, a cărei probă are o difracție de raze X a pulberii (XRPD) cu valori pentru 2Teta de $6,9 \pm 0,2^\circ$ și $8,6 \pm 0,2^\circ$.

Intr-o altă variantă de realizare se prevede hemifumarat de tenofovir alafenamidă, a cărei probă XRPD are valori pentru 2Teta de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$ și $20,2 \pm 0,2^\circ$.

Intr-o altă variantă de realizare se prevede hemifumarat de tenofovir alafenamidă care are în calorimetria cu scanare diferențială (DSC) un debut endoterm la $131 \pm 2^\circ \text{C}$ sau $131 \pm 1^\circ \text{C}$.

Intr-o realizare se prevede o compoziție farmaceutică care conține hemifumarat de tenofovir alafenamidă și un excipient farmaceutic acceptabil. Intr-o altă variantă de realizare se prevede o compoziție farmaceutică, care mai cuprinde un agent terapeutic adițional. Intr-o altă variantă de realizare agentul terapeutic adițional este selectat din grupa constând din compuși inhibitori ai proteazei virusului imunodeficienței umane (HIV), inhibitori nenucleozidici ai revers transcriptazei HIV, inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei HIV, inhibitori nucleotidici ai revers transcriptazei HIV, inhibitori de integrază HIV și inhibitori CCR5.

Intr-o altă realizare se prevede o metodă pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), care cuprinde administrarea la un subiect, care necesită aceasta, a unei cantități terapeutic eficiente de hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-o altă variantă de realizare se prevede o metodă pentru tratamentul unei infecții cu HIV, care cuprinde administrarea la un subiect, care necesită aceasta, a unei cantități terapeutic eficiente de o compoziție farmaceutică, care conține hemifumarat de tenofovir alafenamidă. Încă într-o altă variantă de realizare metoda cuprinde administrarea la un subiect a unui sau a mai mulți agenți terapeutici adiționali, selectați din grupa formată din compuși inhibitori ai proteazei virusului imunodeficienței umane (HIV), inhibitori nenucleozidici ai revers transcriptazei HIV, inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei HIV, inhibitori nucleotidici ai revers transcriptazei HIV, inhibitori de integrază HIV și inhibitori CCR5.

Intr-o altă variantă de realizare se prevede o metodă de tratare a hepatitei cu virusul B (VHB), care cuprinde administrarea la un subiect, care necesită aceasta, a unei cantități terapeutic eficiente de hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-o altă realizare de realizare se prevede o metodă de tratare a unei infecții cu HBV, care cuprinde administrarea la un subiect, care necesită aceasta, a unei cantități terapeutic eficiente de compoziție farmaceutică cu conținut de hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-o realizare se prevede o metodă de preparare a unei compoziții farmaceutice, care cuprinde combinarea hemifumaratului de tenofovir alafenamidă și a unui excipient farmaceutic acceptabil.

Intr-o altă realizare se prevede o metodă de preparare a hemifumaratului de tenofovir alafenamidă cuprinzând expunerea unei soluții, care conține un solvent potrivit, acid fumaric, tenofovir alafenamidă și, opțional, una sau mai multe amorse cu conținut de hemifumarat de tenofovir alafenamidă în condițiile, în care se asigură cristalizarea acidului fumaric și tenofovir alafenamidei.

Intr-o altă realizare solventul conține acetonitril.

Intr-o altă variantă de realizare soluția este menținută la o temperatură în intervalul de la circa 0°C până la aproximativ 75°C .

Intr-un alt aspect se asigură hemifumarat de tenofovir alafenamidă pentru aplicare în terapie medicală.

Intr-o altă realizare se prevede aplicarea hemifumaratului de tenofovir alafenamidă pentru tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții cu HIV.

5 Intr-o altă variantă de realizare se prevede aplicarea hemifumaratului de tenofovir alafenamidă pentru tratamentul unei infecții cu HIV.

Intr-un alt aspect al prezentei invenții se prevede aplicarea hemifumaratului de tenofovir alafenamidă pentru prepararea sau fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei infecții cu HIV.

10 Intr-o altă variantă ulterioară se prevede hemifumarat de tenofovir alafenamidă pentru utilizare în tratarea unei infecții cu HIV.

Intr-o altă realizare se prevede aplicarea hemifumaratului de tenofovir alafenamidă pentru tratamentul profilactic sau terapeutic al unei infecții cu HBV.

15 Intr-o altă variantă de realizare se prevede aplicarea hemifumaratului de tenofovir alafenamidă pentru tratamentul unei infecții cu HBV.

Intr-un alt aspect al prezentei invenții se prevede aplicarea hemifumaratului de tenofovir alafenamidă pentru prepararea sau fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei infecții cu HBV.

20 Intr-o altă variantă de realizare ulterioară se prevede hemifumarat de tenofovir alafenamidă pentru utilizare în tratarea unei infecții cu HBV.

În unele realizări ale prezentei invenții metodele de tratare și altele asemenea prevăd administrarea a mai multe doze zilnice.

In alte exemple de realizare metodele de tratare și altele asemenea prevăd administrarea unei doze zilnice unice.

25 Intr-o altă variantă de realizare a invenției se prevede o compoziție constând în esență din hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Invenția se explică prin desenele din fig. 1-fig. 4, care reprezintă:

fig. 1, difracția de raze X a pulberii (XRPD) a probei de hemifumarat de tenofovir alafenamidă;

fig. 2, graficul analizei DSC pentru hemifumarat de tenofovir alafenamidă;

30 fig. 3, graficul analizei termogravimetrice (TGA) cu datele pentru hemifumarat de tenofovir alafenamidă;

fig. 4, graficul analizei sorbției dinamice a vaporilor (DVS) pentru hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

35 Valorile specifice enumerate în prezenta descriere pentru radicali, substituenți și intervale sunt prezentate doar pentru ilustrare, ele nu exclud alte valori definite sau alte valori în intervalele definite pentru radicali și substituenți.

40 Intr-o realizare se prevede o formă de hemifumarat de tenofovir alafenamidă (de exemplu, hemifumarat de tenofovir alafenamidă). Această formă poate avea un raport (de exemplu, un raport stoichiometric sau un raport molar) de acid fumaric la tenofovir alafenamidă de $0,5 \pm 0,1$, $0,5 \pm 0,05$, $0,5 \pm 0,01$ sau de aproximativ 0,5, sau altele asemenea.

Intr-o variantă de realizare hemifumarat de tenofovir alafenamidă constă din acid fumărie și tenofovir alafenamidă în raport de $0,5 \pm 0,1$.

Intr-o altă variantă de realizare hemifumarat de tenofovir alafenamidă constă în esență din acid fumărie și tenofovir alafenamidă în raport de $0,5 \pm 0,1$.

45 Intr-o altă variantă de realizare hemifumarat de tenofovir alafenamidă are o probă XRPD cuprinzând valori pentru 2Teta de $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $12,2 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm 0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$ și $20,8 \pm 0,2^\circ$.

50 Intr-o altă variantă de realizare hemifumarat de tenofovir alafenamidă are o probă XRPD cuprinzând cel puțin patru valori pentru 2Teta selectate din: $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $12,2 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, $16,3 \pm 0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$ și $20,8 \pm 0,2^\circ$.

Intr-o altă variantă de realizare hemifumarat de tenofovir alafenamidă are un debut endoterm în DSC la $131 \pm 2^\circ\text{C}$ sau $131 \pm 1^\circ\text{C}$.

Intr-o realizare o compoziție de hemifumarat de tenofovir alafenamidă conține mai puțin de aproximativ 5% din greutate de monofumarat de tenofovir alafenamidă.

55 Intr-o altă realizare o compoziție de hemifumarat de tenofovir alafenamidă conține mai puțin de aproximativ 1% din greutate de monofumarat de tenofovir alafenamidă.

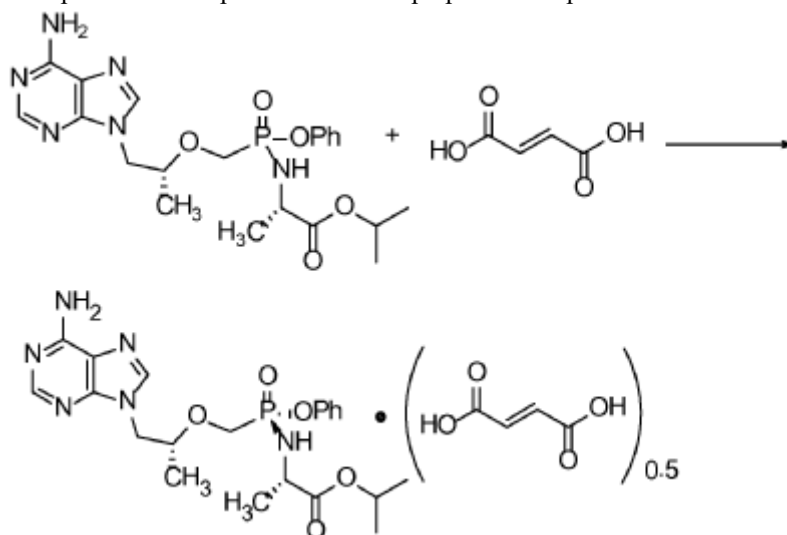
Intr-o realizare o compoziție de hemifumarat de tenofovir alafenamidă conține mai puțin de aproximativ 0,5% din greutate de monofumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-o altă realizare o compoziție de hemifumarat de tenofovir alafenamidă conține o cantitate nedetectabilă de monofumarat de tenofovir alafenamidă.

5 Tenofovir alafenamida (de exemplu, compusul 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(izopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil] metoxi] propil] adenină) poate fi preparată printr-o metodă cunoscută [1].

Cristalizarea selectivă

Intr-o realizare hemifumaratul de tenofovir alafenamidă poate fi preparat folosind o cristalizare selectivă. Un exemplu de schemă pentru metoda de preparare este prezentat în continuare.



10 Metoda poate fi realizată prin expunerea unei soluții care cuprinde: a) un solvent potrivit, b) acid fumaric; c) tenofovir alafenamidă și, opțional, d) una sau mai multe amorse care conțin hemifumarat de tenofovir alafenamidă în condiții care asigură cristalizarea acidului fumaric și tenofovir alafenamidei. Soluția de inițiere poate conține un singur diastereomer de tenofovir alafenamidă sau un amestec de tenofovir alafenamidă și unul sau mai mulți alți diastereomeri ai săi
15 (de exemplu, GS-7339 [1]).

Cristalizarea selectivă poate fi realizată în orice solvent potrivit. De exemplu, aceasta poate fi efectuată într-un solvent aprotic sau într-un solvent organic aprotic, sau într-un amestec al acestora. Intr-o realizare solventul conține un solvent protic (de exemplu, apă sau alcool izopropilic).

20 Intr-o altă variantă de realizare solventul conține un solvent aprotic organic (de exemplu, acetonă, acetonitril (ACN), toluen, acetat de etil, acetat de izopropil, heptan, tetrahidrofuran (THF), 2-metil THF, metil etil cetonă sau metil izobutil cetonă, sau un amestec al acestora).

Intr-o altă variantă de realizare solventul conține ACN sau un amestec de ACN și până la circa 50% de clorură de metilen (după volum).

25 Cristalizarea selectivă, de asemenea, poate fi realizată la orice temperatură potrivită, de exemplu, la o temperatură în intervalul de la circa 0°C până la circa 70°C. Intr-o realizare specifică dizolvarea se conduce la o temperatură de aproximativ 0°C.

Un avantaj major al formei hemifumarat de tenofovir alafenamidă, comparativ cu forma de monofumarat, este capacitatea sa excepțională de purificare GS-7339 (de exemplu, 9-[(R)-2-[[[(R)-[[[(S)-1-(izopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]metoxi] propil] adenină, descrisă, de
30 exemplu, [1]), care este o impuritate diastereomerică majoră în ingredientul farmaceutic activ.

Astfel, forma hemifumarat de tenofovir alafenamidă poate fi mult mai ușor și mai simplu separată de impurități, decât forma de monofumarat. Alte avantaje majore ale hemifumaratului de tenofovir alafenamidă, comparativ cu forma de monofumarat, includ ameliorarea termodinamică și
35 stabilitatea chimică (inclusiv stabilitatea la depozitare pe termen lung), reproductibilitatea procesului, uniformitatea semnificativă a conținutului produsului medicamentos și o temperatură de topire mai înaltă.

Hemifumaratul de tenofovir alafenamidă este util în tratamentul și/sau profilaxia unei sau a mai multor infecții virale umane sau la animale, inclusiv a infecții cauzate de ADN virusurilor, ARN
40 virusurilor, herpesvirusuri (de exemplu, CMV, HSV 1, HSV 2, VZV), retrovirusuri, hepadnavirusuri (de exemplu, HBV), papilomavirusuri, hantavirusuri, adenovirusuri și HIV. Este descrisă specificitatea antivirală a analogilor de nucleotide, cum ar fi tenofovir

disoproxil. Asemenea tenofovir disoproxilului, tenofovir alafenamida este o altă formă de precursor al tenofovirusului și poate fi utilizată în tratamentul și/sau profilaxia acelorși afecțiuni.

5 Hemifumarat de tenofovir alafenamidă poate fi administrat pe orice cale potrivită pentru starea, care urmează a fi tratată. Căile adecvate includ: calea orală, rectală, nazală, locală (inclusiv oculară, bucală și sublinguală), vaginală și parenterală (inclusiv subcutanată, intramusculară, intravenoasă, intradermică, intratecală și epidurală). În general, hemifumarat de tenofovir alafenamidă se administrează oral, dar poate fi administrat prin oricare din căile menționate aici.

10 Prin urmare, compozițiile farmaceutice includ formulările adecvate pentru administrare topică sau sistemică, inclusiv pe cale orală, rectală, nazală, bucală, sublinguală, vaginală sau parenterală (inclusiv subcutanată, intramusculară, intravenoasă, intradermică, intratecală și epidurală). Compozițiile sunt formulate în formă de doză unică și se prepară prin oricare din metodele bine cunoscute în domeniul farmaceutic.

15 Pentru administrare terapeutică orală hemifumaratul de tenofovir alafenamidă poate fi combinat cu unul sau mai mulți excipienți și poate fi utilizat în formă de tablete ingerabile, tablete bucale, comprimate, capsule, elixiruri, suspensii, siropuri, cașete și altele asemenea. Astfel de compoziții și preparate farmaceutice vor conține în mod tipic cel puțin 0,1% de hemifumarat de tenofovir alafenamidă. Procentul de acest compus activ în compoziții și în preparate poate, desigur, varia și poate fi potrivit între circa 2% și circa 60% sau mai mult din greutatea unei forme de dozare unică. Cantitatea de compus activ în astfel de compoziții farmaceutice terapeutic utile este, de preferință, astfel, încât nivelul de dozare eficient să se obțină după administrarea unei singure doze unice (de exemplu, a unei tablete). Alte formulări de dozare pot furniza cantități terapeutic eficiente de hemifumarat de tenofovir alafenamidă după administrare repetată a unor cantități subclinice eficiente de acestea. Formulările de unități de dozare unică preferate includ acele, care conțin o doză zilnică (de exemplu, o doză zilnică unică), precum și cele care conțin o unitate de doză subclinică zilnică, sau o fracțiune potrivită de aceasta (de exemplu, doze zilnice multiple) de hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

20 Compozițiile farmaceutice potrivite pentru administrare orală pot fi prezentate ca unități discrete, cum ar fi capsule, cașete sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de hemifumarat de tenofovir alafenamidă, în formă de pulbere sau granule, în formă de soluție sau suspensie într-un lichid apos sau un lichid neapos; sau ca emulsie ulei-in-apă sau emulsie apă-in-ulei. Hemifumaratul de tenofovir alafenamidă poate fi prezentat, de asemenea, în formă de bol, electuar sau pastă.

25 Este preferată administrarea hemifumaratului de tenofovir alafenamidă ca parte a unei compoziții sau formulări farmaceutice. O asemenea compoziție sau formulare farmaceutică conține hemifumarat de tenofovir alafenamidă împreună cu unul sau mai mulți purtători/excipienți farmaceutici acceptabili și opțional alte ingrediente terapeutice. Excipientul (excipienții)/purtătorul (purtătorii) trebuie să fie "acceptabil" în sensul de a fi compatibil(i) cu celelalte ingrediente ale formulării și să nu fie nociv pentru pacient. Excipienții includ, dar nefiind exhaustivi, substanțe care pot servi ca un vehicul sau mediu pentru hemifumarat de tenofovir alafenamidă (de exemplu, un purtător diluant). Ei pot fi incluși în învelișul capsulelor gelatinoase tari sau moi, pot fi comprimați în tablete sau pot fi încorporați direct cu alimentele din dieta pacientului.

30 Astfel, tabletele, pastilele, pilulele, capsulele și altele asemenea pot conține, de asemenea, nelimitandu-se la acestea, următoarele: liant (lianți), cum ar fi hidroxipropil celuloză, povidonă sau hidroxipropil metilceluloză; umplutură (umpluturi), cum ar fi celuloză microcristalină, amidon pregelatinizat, amidon, manitol sau lactoză monohidrat; agent (agenți) de dezintegrare, cum ar fi croscarmeloză sodică, povidonă reticulată sau amidon glicolat de sodiu; lubrifianți (lubrifianți), cum ar fi stearat de magneziu, acid stearic sau alți stearați metalici; edulcorant (edulcoranți), cum ar fi zaharoză, fructoză, lactoză sau aspartam și/sau agent (agenți) de aromatizare, cum ar fi mentă, ulei de gaulteria sau aromă de cireșe. În cazul, în care forma unității de dozare este o capsulă, aceasta poate conține, adițional la materialele menționate, un purtător lichid, cum ar fi ulei vegetal sau polietilen glicol. Diferite alte materiale pot fi prezente ca învelișuri sau pentru a modifica forma fizică a formei unității de dozare solide. De exemplu, tabletele, pilulele sau capsulele pot fi acoperite cu gelatină, polimeri, ceară, șelac sau zahăr și altele asemenea. Desigur, orice material utilizat în prepararea oricărei forme de unitate de dozare în mod tipic va fi farmaceutic acceptabil și substanțial netoxic în cantitățile folosite. În plus, hemifumaratul de tenofovir alafenamidă poate fi încorporat în preparate și dispozitive cu eliberare prelungită.

55 Pentru infecții oculare sau ale altor țesuturi externe, de exemplu, bucale sau cutanate, compozițiile farmaceutice sunt, de preferință, aplicate în formă de unguent sau cremă cu conținut de hemifumarat de tenofovir alafenamidă în cantitate, de exemplu, de 0,01 până la 10% g/g

(inclusiv ingredient activ între 0,1% și 5% în creștere cu 0,1% greutate/greutate, cum ar fi 0,6% g/g, 0,7% g/g, etc.), de preferință 0,2 până la 3% g/g și cel mai potrivit de 0,5 până la 2% greutate/greutate. Cand sunt formulate într-un unguent, ingredientul activ poate fi folosit fie cu o bază de unguent parafinică sau miscibilă cu apă. In mod alternativ, ingredientul activ poate fi formulat într-o cremă cu o bază de cremă ulei-in-apă.

Compozițiile farmaceutice potrivite pentru administrare topică bucală includ tablete cu conținut de hemifumarat de tenofovir alafenamidă într-o bază aromată, de exemplu, zaharoză și gumă arabică sau tragacant; pastile cu conținut de ingredient activ într-o bază inertă, cum ar fi gelatină și glicerină, sau zaharoză și gumă arabică, și ape de gură cu conținut de ingredient activ într-un purtător lichid potrivit.

Formulările pentru administrare rectală pot fi prezentate în formă de supozitoare cu o bază potrivită, conținând, de exemplu, unt de cacao sau un salicilat.

Formulările farmaceutice potrivite pentru administrare parenterală sunt sterile și includ soluții injectabile apoase și neapoase, care pot conține antioxidanți, tamponi, bacteriostatice și substanțe dizolvate care fac formularea izotonică cu sângele primitivului; și suspensii sterile apoase și neapoase, care pot include agenți de suspendare și agenți de îngroșare. Formulările pot fi prezentate în recipiente cu o doză unică sau cu doze multiple, de exemplu, fiole și flacoane sigilate cu dopuri din elastomeri și pot fi depozitate în stare liofilizată, care necesită ulterior numai adăugarea unui purtător lichid steril (de exemplu, apă pentru injecții) nemijlocit înainte de utilizare. Soluțiile și suspensiile injectabile pot fi preparate din pulbere, granule și tablete sterile de tipul descris anterior.

Adițional la ingredientele menționate, compozițiile/formulările farmaceutice pot include și alte ingrediente uzuale în domeniu, având în vedere tipul de formulare în cauză.

Intr-o altă realizare se prevăd compoziții veterinare, care conțin hemifumarat de tenofovir alafenamidă în asociere cu un purtător veterinar al acestuia. Purtătorii veterinari sunt materiale utile în scopul administrării compoziției la pisici, câini, cai, iepuri și alte animale, și pot fi în formă solidă, lichidă sau gazoasă, care sunt inerți sau acceptabili în domeniu veterinar, fiind compatibili cu ingredientul activ. Aceste compoziții veterinare pot fi administrate oral, parenteral sau prin orice altă cale dezirabilă.

Hemifumaratul de tenofovir alafenamidă poate fi folosit pentru a furniza formulări farmaceutice cu eliberare controlată, care conțin o matrice sau un material absorbant și un ingredient activ, conform prezentei invenții, în care eliberarea ingredientului activ poate fi controlată și reglată pentru a permite o dozare mai puțin frecventă sau o ameliorare a farmacocineticii sau a profilului de toxicitate al compusului. Formulările cu eliberare controlată, adaptată pentru administrare orală, în care se conțin unități discrete cu compus, conform prezentei invenții, pot fi preparate prin metode tradiționale în domeniu.

Dozele utile de hemifumarat de tenofovir alafenamidă pot fi determinate prin compararea activităților in vitro, precum și in vivo pe modele de animale. Metodele de extrapolare a cantități eficiente/doză la șoareci și la alte animale la cantitățile terapeutice eficiente/doze pentru om sunt cunoscute în domeniu.

Cantitatea de hemifumarat de tenofovir alafenamidă necesară pentru utilizarea în tratament va varia în funcție de mai mulți factori, incluzând, dar nefiind exhaustivi, calea de administrare, etiologia afecțiunii care urmează a fi tratată și de vârsta și starea pacientului; în cele din urmă, cantitate administrată va fi la discreția medicului sau clinicianului.

Cantitatea terapeutică eficientă/doza de hemifumarat de tenofovir alafenamidă depinde, cel puțin, de etiologia stării care urmează a fi tratată, de orice probleme de toxicitate sau de interacțiuni ale medicamentelor, de scopul pentru care se administrează: de profilaxie (de exemplu, uneori necesitând doze mai mici) sau pentru tratarea unei stări sau afecțiuni active, metoda de administrare și formularea farmaceutică, și urmează a fi determinată de clinician folosind studii uzuale de stabilire a dozei.

Intr-o realizare doza orală de hemifumarat de tenofovir alafenamidă poate fi în intervalul de la aproximativ 0,0001 până la aproximativ 100 mg/kg de masă corporală pe zi, de exemplu, de la aproximativ 0,01 la aproximativ 10 mg/kg masă corporală pe zi, de la aproximativ 0,01 la aproximativ 5 mg/kg masă corporală pe zi, de la aproximativ 0,5 la aproximativ 50 mg/kg masă corporală pe zi, de la aproximativ 1 până la aproximativ 30 mg/kg masă corporală pe zi, de la circa 1,5 până la circa 10 mg/kg masă corporală pe zi sau de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 0,5 mg/kg masă corporală pe zi. În calitate de exemplu nelimitativ, doza zilnică candidat pentru o persoană adultă cu masa corporală de circa 70 kg va varia de la aproximativ 0,1 mg la aproximativ 1000 mg sau de la aproximativ 1 mg până la aproximativ 1000 mg, sau de la aproximativ 5 mg

până la aproximativ 500 mg, sau de la aproximativ 1 mg până la aproximativ 150 mg, sau de la aproximativ 5 mg până la aproximativ 150 mg, sau de la aproximativ 5 mg până la aproximativ 100 mg și pot fi în formă de doze unice sau multiple.

5 Compozițiile farmaceutice descrise aici mai pot include unul sau mai mulți agenți terapeutici adițional la hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

Intr-o realizare specifică a prezentei invenții agentul terapeutic adițional poate fi selectat din grupa constând din compuși inhibitori ai proteazei virusului imunodeficienței umane (HIV), inhibitori nenucleozidici ai revers transcriptazei HIV, inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei HIV, inhibitori nucleotidici ai revers transcriptazei HIV, inhibitori de integrază HIV și inhibitori CCR5.

10 Metodele terapeutice includ administrarea hemifumaratului de tenofovir alafenamidă la un subiect/pacient, care necesită un asemenea tratament terapeutic sau preventiv. Astfel, hemifumaratul de tenofovir alafenamidă poate fi administrat unui subiect/pacient cu o tulburare medicală sau unui subiect care poate dezvolta o tulburare medicală. Un specialist în domeniu va aprecia dacă un astfel de tratament este necesar pentru a ameliora, a preveni, a reține, a vindeca și/sau pentru a reduce severitatea unui simptom sau a unui set de simptome ale unei tulburări (inclusiv, a unei tulburări recurente). Tratamentul poate fi administrat pentru a prelungi supraviețuirea unui subiect, de exemplu, peste timpul de supraviețuire așteptat în absența unui astfel de tratament. Tulburările medicale, care pot fi tratate cu hemifumarat de tenofovir alafenamidă includ tulburările examinate în această descriere, incluzând, dar nelimitându-se la infecția cu HIV și infecția cu VHB.

In continuare sunt prezentate exemple ilustrative, care nu sunt restrictive.

Exemplul 1

25 Monofumarat de tenofovir alafenamidă solid (5,0 g) și monofumarat de 9-[(R)-2-[[[(R)-[(S)-1-(izopropoxycarbonil)etil] amino] fenoxifosfinil] metoxi] propil] adenină solidă (GS-7339) (0,75 g) s-au introdus în 35 g MTBE la o temperatură de 22°C și amestecul se agită timp de 1 oră. Se formează o suspensie care se usucă într-un evaporator rotativ. 58 g de acetonitril (ACN) se introduc în substanțele solide și amestecul se încălzește în reflux până la dizolvarea substanțelor solide. Soluția obținută se lasă să se răcească în mod natural fiind agitată. Se formează o suspensie, care se răcește ulterior pe o baie cu gheață-apă. Substanțele solide se izolează prin filtrare și se spală cu 5 g ACN. Substanțele solide se usucă într-un cuptor cu vid la o temperatură de 40°C peste noapte. Se obțin 5,52 g de substanțe solide aproape albe. Substanțele solide analizate prin XRPD s-au dovedit a conține monofumarat de tenofovir alafenamidă, GS-7339 monofumarat, și hemifumarat de tenofovir alafenamidă.

35 Exemplul 2: Prepararea hemifumaratului de tenofovir alafenamidă prin cristalizare selectivă 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(izopropoxycarbonil)etil] amino] fenoxifosfinil] metoxi] propil] adenină în formă de suspensie în ACN (9,7 kg de suspensie, 13,8% din greutate, un amestec diastereomeric de 1,0 kg (2,10 mol, 1 mol echiv.) de 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(izopropoxycarbonil) etil] amino] fenoxifosfinil] metoxi] propil] adenină și 0,35 kg de 9- [(R)-2-[[[(R)-[(S)-1-(izopropoxycarbonil)etil] amino] fenoxifosfinil] metoxi] propil] adenină se încarcă într-un reactor, anterior clătit cu diclorometan (5 kg). Amestecul se concentrează în vid până la circa 3 L cu temperatura mantalei sub 40°C. Concentratul se coevaporă cu ACN (6 kg) în vid până la circa 3 l cu temperatura mantalei sub 40°C. Concentratul se diluează cu ACN (8,5 kg) și se încălzește până la 40-46°C. Amestecul cald se filtrează într-un al doilea reactor și filtratul se răcește până la temperatura de 19-25°C.

45 La soluția anterioară se adaugă acid fumaric (0,13 kg, 1,12 mol, 0,542 mol echiv.) urmat de ACN (1 kg) și amestecul se încălzește până la o temperatură de 67-73°C. Amestecul fierbinte se transferă într-un reactor printr-un filtru de barieră și apoi temperatura se ajustează până la 54-60°C. Se introduc cristalele de amorsare (5 g) de o formă de hemifumarat de tenofovir alafenamidă (de exemplu, amestecul poate fi amorsat cu hemifumarat de tenofovir alafenamidă format în exemplul 1 sau din prepararea ulterioară), iar amestecul obținut se agită la o temperatură de 54-60°C timp de aproximativ 30 de minute. Amestecul se răcește timp de minimum 4 ore până la temperatura de 0-6°C și apoi se agită la 0-6°C timp de cel puțin 1 oră. Suspensia obținută se filtrează și se clătește cu ACN răcit (0-6°C) (2 kg). Produsul se usucă în vid la o temperatură de 45°C până când limitele pierderii la uscare (LOD) și ale impurităților volatile organice (OVI) sunt atinse (LOD <1,0%, conținut de diclorometan <0,19%, conținut de acetonitril <0,19%), se obține compusul final în formă de hemifumarat de tenofovir alafenamidă ca o pulbere de culoare de la albă până la aproape albă (randamentul tipic este de aproximativ 0,95 kg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO d6): δ 1,06 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,12-1,16 (m, 9H), 3,77 (dd, J = 10,4, 11,6 Hz, 1H), 3,84- 3,90 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 6,8, 14,8 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,85 (heptet, J = 6,0 Hz, 1H), 5,65 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 8,13 (t, J = 13,6 Hz, 2H), ³¹P RMN (162 MHz, DMSO d6): δ 23.3.

Exemplul 3: Prepararea hemifumaratului de tenofovir alafenamidă

Intr-un reactor cu manta echipat cu agitator superior se încăcă 9-[(R)-2-[[[(S)- [(S)-1-(izopropoxicarbonil) etil] amino] fenoxifosfinil] metoxi] propil] adenină (10 g), acid fumaric (1,22 g) și ACN (100 ml). Amestecul se încălzește până la o temperatură de 70-75°C pentru a dizolva substanțele solide. Orice particule nedizolvate se îndepărtează prin filtrare printr-un filtru cu cartuş. Soluția filtrată se răcește până la o temperatură de 60-65°C și se amorsează cu 1% (din greutate) de hemifumarat de tenofovir alafenamidă. Suspensia se lasă pentru 30 min și se răcește până la o temperatură de 0-5°C timp de 2 ore. Temperatura se menține timp de 1-18 ore, iar suspensia obținută se filtrează și se spală cu 2 ml de ACN rece (0-5°C). Substanțele solide se usucă în vid la temperatura de 50°C, se formează o formă de hemifumarat de tenofovir alafenamidă, care se caracterizează așa cum este descris în continuare.

Caracterizarea hemifumaratului de tenofovir alafenamidă din Exemplul 3

Hemifumaratul de tenofovir alafenamidă din Exemplul 3 este format din 9-[(R)-2- [[[(S)-[(S)-1-(izopropoxicarbonil) etil] amino] fenoxifosfinil] metoxi] propil] adenină și o jumătate de echivalent de acid fumaric. Hemifumaratul de tenofovir alafenamidă este anhidru, ne higroscopic și are un debut endoterm în DSC la circa 131°C.

Difracția cu raze X a pulberii

Diagrama XRPD a probei de hemifumarat de tenofovir alafenamidă s-a obținut în următorii parametri experimentali: 45 KV, 45 mA, K_a1 = 1,5406 Å, interval de scanare 2. - 40°, dimensiunea pasului 0,0084°, timp de numărare: 8,25 s. Diagrama XRPD pentru hemifumarat de tenofovir alafenamidă este prezentată în fig. 1.

Varfurile caracteristice includ: 6,9 ± 0,2°, 8,6 ± 0,2°, 10,0 ± 0,2°, 11,0 ± 0,2°, 12,2 ± 0,2°, 15,9 ± 0,2°, 16,3 ± 0,2°, 20,2 ± 0,2° și 20,8 ± 0,2°.

Difracția de raze X pe monocristal

Dimensiunea cristalului constituia 0,32 x 0,30 x 0,20 mm³. Proba a avut loc la 123 K și datele au fost colectate utilizând o sursă de radiație cu lungimea de undă de 0,71073 Å în intervalul teta de la 1,59 până la 25,39°. Condițiile și datele colectate din difracția cu raze X pe monocristal sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1.

40 Difracția de raze X pe monocristal

formula empirică	C ₂₃ H ₃₁ N ₆ O ₇ P	
Formula greutății	534.50	
Temperatura	123(2) K	
Mărimea cristalului	0.32 x 0.30 x 0.20 mm ³	
Intervalul Teta pentru totalitatea datelor	1,59 până la 25,39°	
Lungime de undă	0,71073 Å	
Sistemul cristalului	Tetragonal	
Grupa tridimensională	P4(2)2(1)2	
Dimensiunile unui element aparte	a = 18.1185(12) Å	α = 90°
	b = 18.1185(12) Å	β = 90°
	c = 17.5747(11) Å	Γ = 90°
Volumul	5769.4(6) Å ³	
Z	8	
Densitatea (calculată)	1.231 g/cm ³	

Analiza DSC

Analiza DSC s-a condus utilizând 2,517 mg de hemifumarat de tenofovir alafenamidă. Acesta s-a încălzit la 10°C/min în intervalul de 40-200°C. Debutul endoterm s-a determinat la circa 131°C (fig. 2).

5 Date TGA

Datele TGA au fost obținute utilizând 4,161 mg de hemifumarat de tenofovir alafenamidă. Acesta a fost încălzit la 10°C/min în intervalul de 25-200°C. Proba a pierdut 0,3% din greutate înainte de topire (fig. 3). A fost determinată a fi o formă anhidră.

10 Analiza DVS

Analiza DVS s-a realizat utilizand 4,951 mg de hemifumarat de tenofovir alafenamidă. Materialul a fost menținut la o temperatură de 25°C într-o atmosferă de azot la o umiditate cuprinsă între 10% și 90% umiditate relativă, fiecare pas fiind echilibrat pentru 120 min. Sorbția izotermă este prezentată în fig. 4. Materialul s-a dovedit a fi nehidroscopic și absoarbe 0,65% de apă la o umiditate relativă de 90%.

15

Purificarea impurităților diastereomerice

În sintezele anterioare ale tenofovir alafenamidei, una din principalele impurități este, de obicei, diastereomerul 9-[(R)-2-[[[(R)-[(S)-1-(izopropoxycarbonil)etil]amino] fenoxifosfinil] metoxi] propil] adenină. Forma hemifumarat de tenofovir alafenamidă din Exemplul 3 are o capacitate excepțională de eliminare a acestei impurități diastereomerice, în comparație cu capacitatea formei de monofumarat [1].

20

Datele din tabelul 2 (prezentat în continuare) demonstrează, că hemifumaratul de tenofovir alafenamidă (lotul 2) elimină impuritatea diastereomerică până la mai puțin de o zecime din concentrația inițială, în timp ce forma monofumarat de tenofovir alafenamidă (lotul 1) elimină doar puțină impuritate diastereomerică.

25

Tabelul 2.

Comparația capacităților de purificare

Lotul	Impuritatea diastereomerică în materialul inițial	Solvent	Acidul fumaric încărcat (mol echiv.)	Produsul obținut	Impuritatea diastereomerică în produs
1	9.3%	ACN	0.9	Forma monofumarat	7.6%
2	10.0%	ACN	0.5	Forma hemifumarat	0.65%

30

Stabilitatea chimică

Stabilitatea chimică a formei de hemifumarat de tenofovir alafenamidă a fost comparată cu cea a formei de monofumarat. Din Tabelul 3 (prezentat în continuare) se relevă, că în condiții identice forma de hemifumarat de tenofovir alafenamidă a fost mai stabilă chimic, având și o stabilitate mai bună la o depozitare pe termen lung, cu o degradare semnificativ mai redusă (% total de produse), decât forma de monofumarat. Condițiile evaluate includ temperatura, umiditatea relativă (RH), precum și starea închisă sau deschisă a capacului containerului.

35

40

Tabelul 3.

Compararea stabilității chimice

Condiții de depozitare	Momentul timpului (săptămâni)	Forma de monofumarat		Forma de hemifumarat	
		% TA* suprafața normalizată	% total de produse degradate	% TA suprafața normalizată	% total de produse degradate
40°C/75% RH Capac închis	0	97.1	0.69	98.4	0.05
	1	97.0	0.87	98.4	0.14
	2	96.6	1.18	98.5	0.14
	4	96.4	1.49	98.4	0.25

	8	95.4	2.36	98.0	0.49
40°C/75% RH Capac deschis	0	97.1	0.69	98.4	0.05
	1	96.9	0.90	98.5	0.15
	2	96.6	1.10	98.5	0.14
	4	96.2	1.67	98.4	0.26
	8	95.0	2.74	98.1	0.50
70°C Capac inchis	0	97.1	0.69	98.4	0.05
	2	96.2	1.83	98.5	0.22
	4	93.3	4.78	98.4	0.33

*TA este tenofovir alafenamidă

Stabilitatea termodinamică

- 5 Screeningul formei stabile de hemifumarat de tenofovir alafenamidă atestă o stabilitate termodinamică în majoritatea solvenților, cum ar fi ACN, toluen, acetat de etil, metil terț-butil eter (MTBE), acetonă, THF și 2-metil THF. Un screening similar pentru forma de monofumarat a arătat, că această formă nu este stabilă termodinamic în solvenții menționați. La suspendare în acești solvenți forma de monofumarat de tenofovir alafenamidă se transformă complet în forma de hemifumarat în THF și 2-metil THF, și parțial se transformă în formă de hemifumarat în ACN, acetat de etil, MTBE și acetonă, precum și la temperaturi ambiante .
- 10

Stabilitate termică

- Așa cum arată datele DSC, forma de hemifumarat de tenofovir alafenamidă are un punct de topire care este cu aproximativ 10°C mai înalt, decât cel pentru forma de monofumarat, ceea ce indică că forma de hemifumarat are o stabilitate termică mai înaltă, comparativ cu forma monofumarat.
- 15

- Toate publicațiile, brevetele și documentele de brevet sunt încorporate aici ca referință. Invenția a fost descrisă cu referire la diferite realizări și tehnici specifice și preferate. Cu toate acestea, trebuie înțeles faptul, că mai pot fi realizate numeroase variante și modificări în limitele scopului prezentei invenții.
- 20

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. US 7390791 B2 2008.06.24
2. US 7803788 B2 2010.09.28

Descrierea se publică în redacția solicitantului.

(57) Revendicări:

1. Hemifumarat de tenofovir alafenamidă.
2. O compoziție ce cuprinde hemifumarat de tenofovir alafenamidă, **caracterizată prin aceea că** raportul dintre acid fumaric și tenofovir alafenamidă în compoziția menționată este de $0,5 \pm 0,1$.
3. Compoziție conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** raportul dintre acid fumaric și tenofovir alafenamidă este de $0,5 \pm 0,05$.
4. Compoziție conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** raportul dintre acid fumaric și tenofovir alafenamidă este de $0,5 \pm 0,01$.
5. Hemifumarat de tenofovir alafenamidă, având un patern al difracției cu raze X pe pulbere ce include valorile 2θ de $6,9 \pm 0,2^\circ$ și $8,6 \pm 0,2^\circ$, măsurate la o undă de $1,5406 \text{ \AA}$.
6. Hemifumarat conform revendicării 5, caracterizat prin aceea că paternul difracției cu raze X include valorile 2θ $6,9 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, $15,9 \pm 0,2^\circ$, și $20,2 \pm 0,2^\circ$, măsurate la o undă de $1,5406 \text{ \AA}$.
7. Hemifumarat conform revendicării 1, care la analiza prin metoda calorimetrică cu scanare diferențială (DSC) are un efect endotermic cu temperatura onset de $131 \pm 1^\circ \text{C}$.
8. O compoziție farmaceutică ce cuprinde hemifumarat, conform oricărei din revendicările 1 și 5-7, sau compoziție, conform oricărei din revendicările 2-4, și un excipient farmaceutic acceptabil.
9. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 8, ce mai cuprinde un agent terapeutic adițional.
10. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 9, **caracterizată prin aceea că** agentul terapeutic adițional este selectat din grupul format din compuși ce inhibă proteaza virusului imunodeficienței umane (HIV), inhibitori nenucleozidici de transcriptază inversă HIV, inhibitori nucleozidici de transcriptază inversă HIV, inhibitori nucleotidici de transcriptază inversă HIV, inhibitori de integrază HIV, și inhibitori CCR5.
11. Un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice ce cuprinde combinarea hemifumaratului din oricare din revendicările 1 și 5-7 sau compoziție, conform oricărei din revendicările 2-4, și a unui excipient farmaceutic acceptabil pentru a obține compoziția farmaceutică.
12. Un procedeu de preparare a hemifumaratului de tenofovir alafenamidă ce cuprinde expunerea unei soluții ce cuprinde a) un solvent potrivit; b) acidul fumaric; c) tenofovir alafenamidă; și d) unul sau mai mulți agenți de cristalizare de hemifumarat de tenofovir alafenamidă la condițiile care asigură cristalizarea acidului fumaric și tenofovir alafenamidei.
13. Procedeu, conform revendicării 12, **caracterizat prin aceea că** solventul cuprinde acetonitril.
14. Procedeu, conform revendicării 12, **caracterizat prin aceea că** soluția este expusă la o temperatură din intervalul de la aproximativ 0°C până la 75°C .
15. Un procedeu de preparare a hemifumaratului tenofovir alafenamidei, ce cuprinde etapele: amestecarea a) unui solvent aprotic organic; b) acidului fumaric; c) tenofovir alafenamidei; și d) unuia sau mai mulți agenți de cristalizare de hemifumarat tenofovir alafenamidă.
16. Un procedeu de preparare a hemifumarat tenofovir alafenamidei ce cuprinde etapele: amestecarea a) unui solvent ce cuprinde apă, alcool izopropilic, acetonă, acetonitril, toluen, acetat de etil, acetat de izopropil, heptan, tetrahidrofur, 2-metil tetrahidrofur, metil etil cetonă, metil izobutil cetonă sau amestecurile acestora; b) acidului fumaric; c) tenofovir alafenamidei; și d) unuia sau mai mulți agenți de cristalizare de hemifumarat tenofovir alafenamidă; și cristalizarea adițională a hemifumarat tenofovir alafenamidei la o temperatură de la aproximativ 0°C până la aproximativ 70°C .
17. Procedeu, conform revendicării 16, **caracterizat prin aceea că** solventul cuprinde acetonitril și până la aproximativ 50% din volum clorură de metilen.
18. Hemifumarat, conform oricărei din revendicările 1 și 5-7 sau o compoziție, conform oricărei din revendicările 2-4, pentru utilizare în terapia medicală.
19. Hemifumarat, conform oricărei din revendicările 1 și 5-7 sau o compoziție, conform oricărei din revendicările 2-4, pentru utilizare în tratamentul infecției HBV.
20. O metodă de tratament a infecției virusului imunodeficienței umane (HIV), care cuprinde administrarea la un subiect, care necesită aceasta, a unei cantități terapeutice eficiente de

hemifumarat, conform oricărei din revendicările 1 și 5-7 sau de compoziție, conform oricărei din revendicările 2-4.

21. Metodă de tratare a infecției HIV, conform revendicării 20, care mai cuprinde administrarea la subiect a unui sau mai mulți agenți terapeutici adiționali selectați din grupul ce include compuși ce inhibă proteaza HIV, inhibitori nenucleozidici de transcriptază inversă HIV, inhibitori nucleozidici de transcriptază inversă HIV, inhibitori nucleotidici de transcriptază inversă HIV, inhibitori de integrază HIV, și inhibitori CCR5.

22. O metodă pentru tratarea infecției virusului hepatic B virus (HBV) ce cuprinde administrarea la un subiect, care necesită aceasta, a unei cantități terapeutice eficiente de hemifumarat, conform oricărei din revendicările 1 și 5-7 sau de compoziție, conform oricărei din revendicările 2-4.

23. Metodă de tratament a infecției HIV, conform revendicării 20, **caracterizată prin aceea că** hemifumaratul este administrat în doze zilnice multiple.

24. Metodă pentru tratamentul infecției HIV, conform revendicării 20, **caracterizată prin aceea că** hemifumaratul este administrat într-o doză zilnică unică.

25. Metodă pentru tratamentul infecției HBV, conform revendicării 22, **caracterizată prin aceea că** hemifumaratul este administrat în doze zilnice multiple.

26. Metodă pentru tratamentul infecției HBV, conform revendicării 22, **caracterizată prin aceea că** hemifumaratul este administrat într-o doză zilnică unică.

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

LOZOVANU Maria

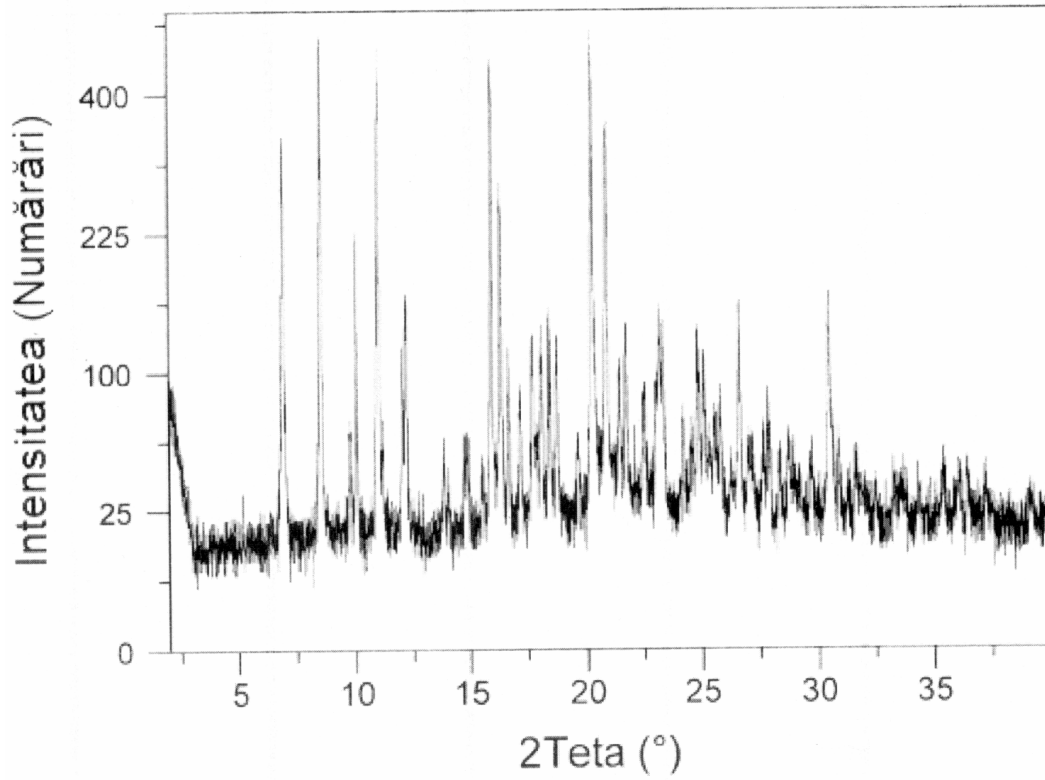


Fig. 1

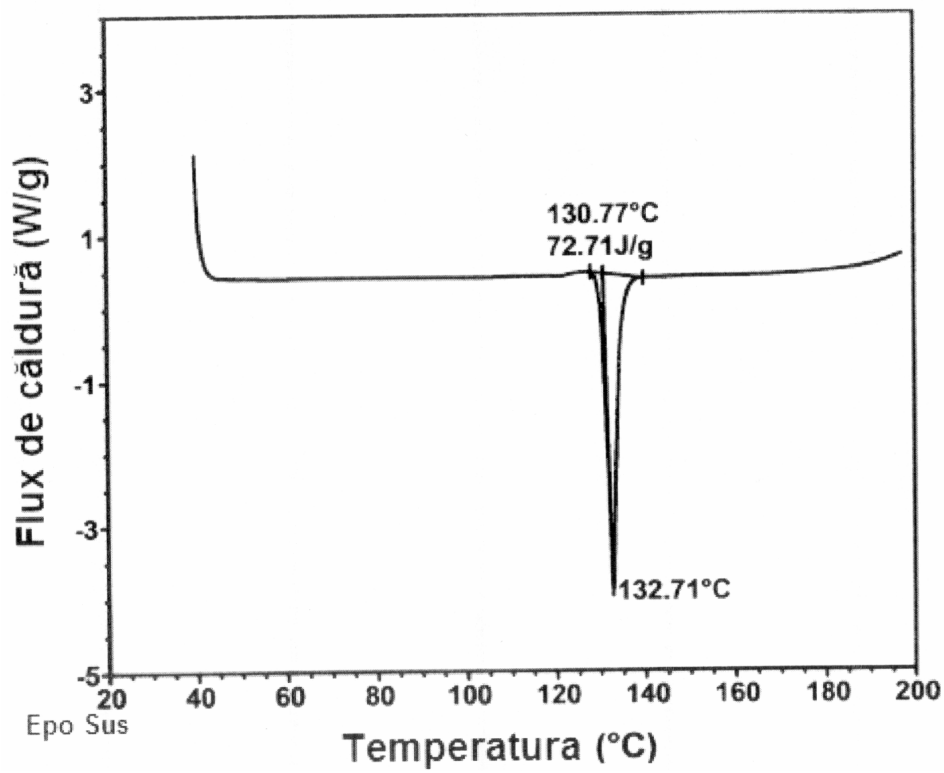


Fig. 2

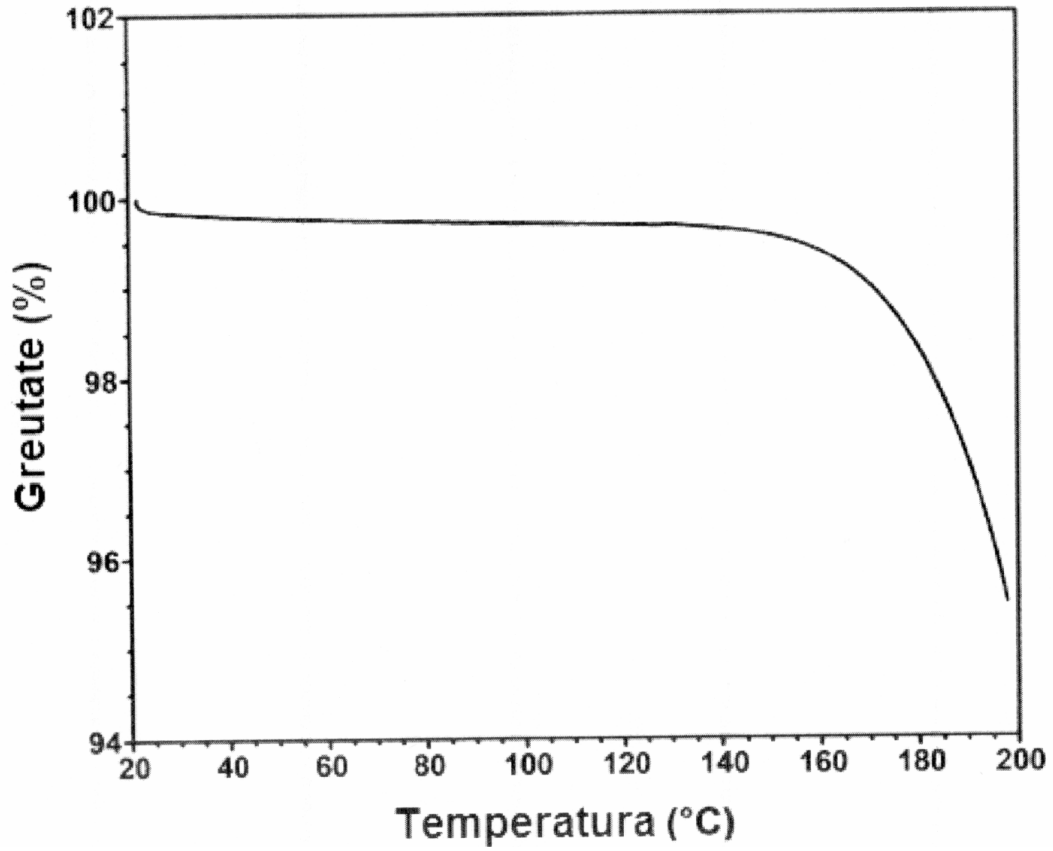


Fig. 3

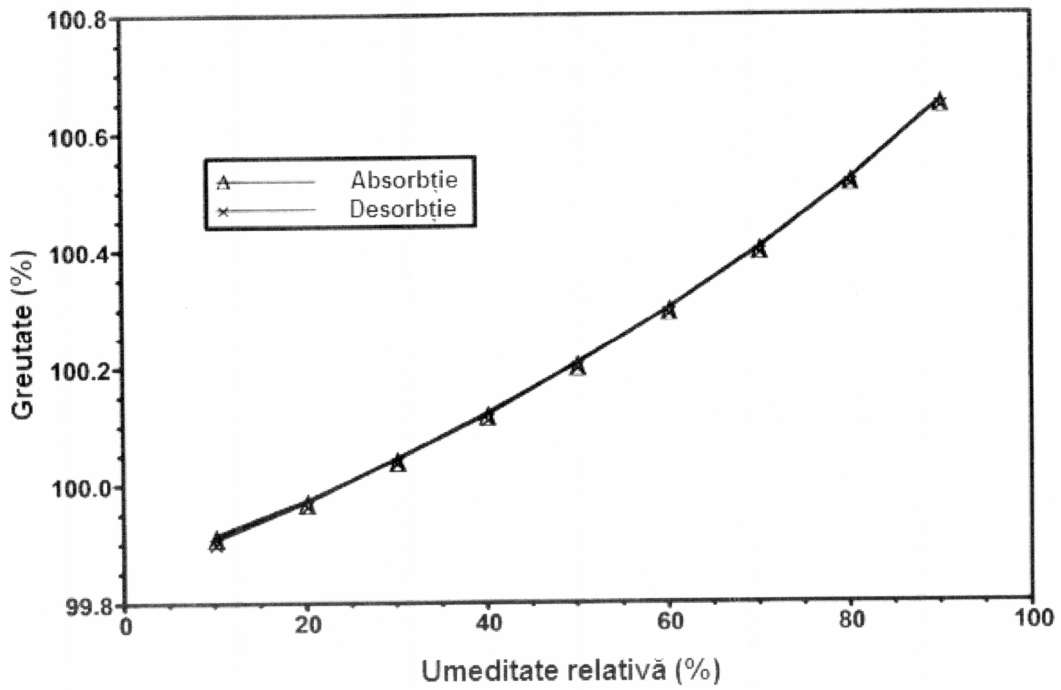


Fig. 4