

FUNDAMENTAREA INVENȚIEI

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) este o afecțiune gravă care, dacă este lăsată netratată, distruge în cele din urmă sistemul imunitar al gazdei, ducând la sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și la moarte prematură. În ciuda progreselor în terapiile antiretrovirale (ART), HIV continuă să fie o epidemie globală și o prioritate globală a sănătății publice. Se estimează că 35 de milioane de oameni din întreaga lume trăiau cu HIV în 2012 (Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. UNAIDS / JC2502/1/E). În SUA, se estimează că 1,2 milioane de oameni trăiesc cu HIV și aproximativ 50.000 devin nou infectați în fiecare an. Indivizii seropozitivi HIV sunt inițial asimptomatici, dar de obicei dezvoltă un complex legat de SIDA (ARC), urmat de SIDA. Peste 650.000 de oameni din SUA au murit cu SIDA și peste 14.000 de decese suplimentare sunt raportate în fiecare an. Tratamentul poate ajuta persoanele cu HIV să trăiască mai lungă și mai sănătoasă, dar în prezent doar 30% dintre persoanele cu HIV din SUA țin virusul sub control. (Center for Disease Control and Prevention. Today's HIV/AIDS epidemic. Iulie 2015).

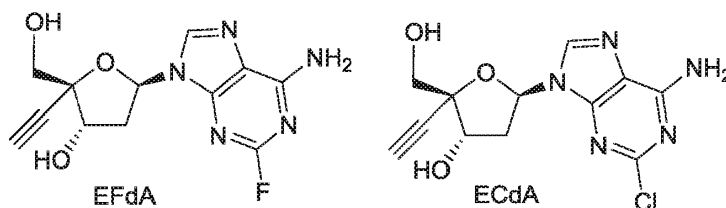
Inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (NRTI sau NsRTI) inhibă revers transcriptaza HIV și blochează replicarea HIV. Acestea sunt una dintre cele 6 clase de antiretrovirale HIV (ARV) utilizate drept componente ale regimurilor cu multimedicamente puternice și durabile care combină de obicei două INRT (sau un INRT cu un NtRTI) cu un inhibitor non-nucleozidic al revers transcriptazei, un inhibitor de transfer al catenei de integrază sau un inhibitor de protează. Tratamentul combinat maximizează răspunsul la tratament și minimizează apariția rezistenței la medicamente.

Datorită faptului că replicarea HIV este asincronă, agenții antiretrovirali trebuie să fie prezenți în mod continuu la pacienți pentru a suprima efectiv viremia. Pentru majoritatea claselor de substanțe medicamentoase, inclusiv inhibitori de protează, inhibitori de integrază și inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază, eficacitatea este dictată de concentrațiile circulante ale substanței medicamentoase, iar dozarea are ca scop furnizarea de concentrații circulante ale substanței medicamentoase pe tot parcursul intervalului de dozare (adică C_{min}) care le depășesc pe cele necesare pentru suprimarea replicării virale (adică IC50 sau IC95). În schimb, referitor la intrarea în celule,

inhibitorii NRTI și inhibitorii nucleotidici ai transcriptazei inverse (NtRTI, cum ar fi tenofovir) intră în căi anabolice intracelulare obligatorii pentru conversia în forme fosforilate active, iar acesta este timpul lor de înjumătățire intracelulară mai degrabă decât concentrațiile lor plasmatică care dictează efectul lor persistent. Toți inhibitorii NRT și NtRT aprobați în prezent sunt administrați cel puțin o dată pe zi.

4'-Etil-2-fluor-2'-deoxiadenozina (EFdA) este un inhibitor nucleozidic de revers transcriptază care blochează replicarea virală a HIV-1 și SIV in vitro (Kawamoto, A., Kodama, E., Sarafianos S. F. și colab., *Int. J. Biochim. Cell Biol.*; 40(11):2410-20 Ohrai, H., Kohgo, S., Hayakawa, H. și colab., *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 26, 1543-1546 și in vivo (Hattori, S., Ide, K., Nakata, H. și colab. *Antimicrobial. Agents and Chemotherapy*, 53, 3887-3893).

Brevetul US nr. 7339053 descrie EFdA (la care se referă brevetul '053 ca fiind 2'-deoxi-4'-C-etinil-2-fluoroadenozină) și 4'-etinil-2-clor-2'-deoxiadenozină (denumită aici ca ECdA; în brevetul '053 ca 2-cloro-2'-deoxi-4'-C-etiniladenozină). EFdA și ECdA au următoarele structuri chimice:



Ambii compuși sunt metabolizați în celule până la anabolitul lor trifosfat activ care inhibă revers transcriptaza HIV. Spre deosebire de inhibitorii NsRT și NtRT disponibili în prezent pentru tratamentul infecției cu HIV, cărora le lipsește o grupare 3'-OH pentru a bloca încorporarea nucleotidelor de intrare, EFdA și ECdA dețin o grupare 3'-OH și acționează ca un capăt de lanț prin prevenirea translocăției primer : șablon la locul activ al revers transcriptazei (RT) și împiedică legarea trifosfat dezoxiribonucleotidelor (dNTPs) care intră. În plus, se crede că încrețirea inelului de riboză modificat al EFdA și ECdA contribuie la inhibarea transcriptazei inverse prin plasarea 3'-OH într-un vector, în care fosfotransferul de la nucleotida de intrare este inefficient. (Michailidis E, et al., *Mechanism of inhibition of HIV-1 revers transcriptase by 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine*

triphosphate, J Biol Chem 284:35681-35691 Michailidis E, și colab., 4'-Ethynyl-2-fluoro-2'-deoxiadenosine (EFdA) inhibits HIV-1reverse transcriptase with multiple mechanisms, J Biol Chem 289:24533-24548).

În testele de replicare HIV in vitro, EFdA este un antiretroviral puternic și prezintă activitate antivirală comparabilă față de izolate clinice de toate subtipurile care au fost evaluate. Este rapid anabolizat, atât în liniile celulare derivate din limfoide, cât și în celulele mononucleare din sângele periferic, până la trifosfatul activ in vitro, iar timpul de înjumătățire intracelular al EFdA trifosfat (EFdA-TP) depășește 72 de ore. (Stoddart, C. A., Galkina, et al., Oral administration of the Nucleoside EFdA (4'-Ethynyl-2-fluoro-2'-deoxiadenosine) Provides Rapid Suppression of HIV Viremia in Humanized Mice and Favorable Pharmacokinetic Properties in Mice and the Rhesus Macaque, Antimicrob Agents Chemother, 2015 Jul; 59(7): 4190-4198, publicat online pe 4 mai 2015).

S-a demonstrat că EFdA are eficacitate în modelele animale cu infecție cu HIV, care includ modele de șoareci umanizați și un model de macac rhesus infectat cu SIV. Studiile farmacocinetice ale EFdA administrată oral la șoarece și maimuța rhesus au demonstrat absorbția rapidă și conversia robustă a nucleozidei în trifosfat activ în celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC). Concentrațiile substanțelor medicamentoase obținute atât la șoarecii umanizați, cât și la macaci rhesus au fost eficiente în suprimarea viremiei atunci când au fost administrate animalelor infectate cu HIV și, respectiv, SIV. PBMC care au fost izolate de la maimuțe neinfectate la 24 de ore după administrarea medicamentului au fost refractare la infecția cu SIV. (*Ibid*)

Tratamentele medicamentoase disponibile în prezent pentru infecția cu HIV funcționează în combinație pentru a suprima viremia, ținând virusul sub control. Terapia cu substanțe medicamentoase HIV este pe tot parcursul vieții, iar aderarea strictă la schemele de tratament este esențială pentru a menține supresia virală, a reduce riscul de rezistență la medicamente și a minimiza riscul de transmitere. Substanțele medicamentoase eficiente și sigure, bine tolerate, care sunt ușor de administrat cu frecvență redusă de dozare, au potențialul de a îmbunătăți aderența pacientului și succesul tratamentului pe termen lung. Pentru profilaxia infecției cu HIV, singurul tratament de profilaxie pre-expunere (PrEP) disponibil în prezent, aprobat de U.S. Food and Drug Administration este TRUVADA.[®] (emtricitabină/tenofovir DF) pentru profilaxia

infecției cu HIV la persoanele neinfectate.

Medicamentele antiretrovirale administrate pe cale orală disponibile în prezent sunt administrate o dată pe zi. Dozarea mai puțin frecventă poate ajuta la atenuarea atât a provocărilor practice, cât și a impactului psihologic cumulativ al luării zilnice a medicamentelor HIV. ART cu acțiune prelungită pot ajuta pacienții să revină la un sentiment mai mare de normalitate și să ofere flexibilitate care ar putea afecta modul în care trăiesc, lucrează, călătoresc, relaționează cu ceilalți și se văd pe ei înșiși. În plus, lecțiile de la alte boli cronice care necesită tratament de-a lungul vieții, cum ar fi osteoporoza și diabetul de tip 2, au arătat că unii pacienți se adaptează și pot prefera regimuri de dozare de o dată pe săptămână, față de o dată pe zi, ceea ce poate duce la o aderență îmbunătățită la medicamente.

Ar fi de dorit să existe opțiuni suplimentare de terapie profilactică pentru persoanele cu risc de infecție cu HIV, fie prin administrarea unui singur agent activ, fie a unei combinații de agenți activi. În plus, ar fi de dorit să existe opțiuni de dozare orală pentru terapiile HIV, atât pentru tratamentul, cât și pentru profilaxia infecției cu HIV, care ar putea fi administrate mai puțin frecvent decât dozarea zilnică, pentru a oferi alte alternative pentru pacienți.

REZUMATUL INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la tratamentul profilaxiei pre-expunere (PrEP) utilizând 4'-etinil-2-fluoro-2'-deoxiadenozina (EFdA), adică utilizarea EFdA sau a unei sări sau co-cristal acceptabile farmaceutic ale acesteia, pentru profilaxia infecției cu HIV la un subiect neinfectat cu HIV, care este expus riscului de infectare. Tratamentul profilactic poate fi prin orice cale sau metodă de administrare, incluzând, dar fără a se limita la, administrare orală, parenterală sau folosind o compoziție sau dispozitiv implantabil.

Prezenta invenție cuprinde, de asemenea, tratamentul unui subiect infectat cu HIV prin administrarea parenterală de EFdA sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un co-cristal a acesteia utilizând un regim de dozare o dată pe săptămână sau mai puțin frecvent, așa cum este specificat aici. Mai include tratamentul unui subiect infectat cu HIV prin administrarea de EFdA prin utilizarea unei compoziții implantabile sau a unui

dispozitiv care este implantat în subiect o dată pe săptămână sau mai puțin frecvent pentru a elibera agentul activ în intervalul de timp de la un implant la următorul implant.

Prezenta invenție se referă în plus la administrarea orală a EFdA sau a unei sări sau co-cristal acceptabile farmaceutic ale acesteia, la un subiect care utilizează regimuri de dozare orală pentru terapia HIV în care EFdA este administrată mai puțin de o dată pe zi, și anume așa cum este specificat în continuare în revendicarea 1. De exemplu, EFdA poate fi administrată pe cale orală într-un regim de dozare de o dată pe săptămână, de două ori de două ori pe săptămână, de două ori pe lună sau de o dată pe lună pentru inhibarea revers transcriptazei HIV, tratamentul infecției cu HIV, profilaxia infecția cu HIV și profilaxia, tratamentul și/sau întârzierea apariției sau progresiei SIDA și/sau ARC.

Referințele la metodele de tratament prin terapie din această descriere trebuie interpretate ca referiri la compuși, compoziții farmaceutice sau substanțe medicamentoase din prezenta invenție pentru utilizare în acestea.

DESCRIEREA FIGURILOR

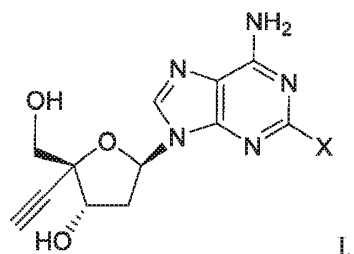
Figura 1 este un grafic al modificărilor încărcăturii virale la maimuțele infectate cu SIV din studiul „Once-weekly efficacy in a SIV infected rhesus monkey model of HIV-infection” descris în Exemplul 1.

Figura 2 este un grafic al concentrației medii PBMC în funcție de profiluri de timp pentru EFdA trifosfat (TP) în urma administrării ca doză orală o dată pe săptămână de EFdA timp de 3 săptămâni la subiecți sănătoși în repaus alimentar (scara liniară) (inferioară, grafic semi-log).

Figura 3 este un grafic al concentrației plasmatice medii de EFdA în funcție de profiluri de timp în urma administrării de doze orale o dată pe săptămână de EFdA timp de 3 săptămâni la subiecți sănătoși în repaus alimentar (scara liniară, primele 24 de ore după doză) (inferioară, diagramă semi-log) (N= 6, LOQ = 3,41 nM).

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

O variantă de realizare a prezentei invenții, denumită aici Realizarea A, se referă la o metodă pentru profilaxia infecției cu HIV care cuprinde administrarea la un subiect neinfectat cu HIV a unei cantități eficiente dintr-un compus cu formula structurală I.



sau o sare acceptabilă farmaceutic sau co-cristal ale acesteia, în care X este -F.

O cantitate eficientă din numitul compus poate fi administrată subiectului o dată pe săptămână, de două ori pe săptămână, de două ori pe lună sau o dată pe lună pentru profilaxia infecției cu HIV. Într-un aspect al acestui exemplu de realizare, o cantitate eficientă din numitul compus poate fi administrată subiectului utilizând un regim de dozare în care un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un co-cristal al acestuia este administrat subiectului mai puțin frecvent decât o dată pe zi, și anume așa cum este specificat în continuare în Revendicarea 1.

Pentru utilizare profilactică împotriva infecției cu HIV la un subiect neinfectat, compusul cu Formula I, sau o sare sau co-cristal al acestuia, poate fi administrat prin orice mijloc care produce contactul agentului activ cu locul de acțiune al agentului. Aceștia pot fi administrați prin mijloace convenționale disponibile pentru utilizare în combinație cu produse farmaceutice, fie ca agenți profilactici individuali, fie într-o combinație de agenți profilactici. Aceștia pot fi administrați singuri, dar în mod obișnuit sunt administrați cu un purtător farmaceutic selectat pe baza căii de administrare alese și a practicii farmaceutice standard. Compusul cu Formula I poate fi, de exemplu, administrat oral (de exemplu, prin tabletă sau capsulă), parenteral (inclusiv injecții subcutanate, injecție intravenoasă, intramusculară sau intrasternală sau alte tehnici de perfuzie) sau prin spray pentru inhalare, sub formă de una sau mai multe doze unitare dintr-o compoziție farmaceutică care conține, individual sau combinat, o cantitate eficientă de compus și purtători convenționali, adjuvanți și purtători acceptabili farmaceutic netoxici pentru profilaxia

infecției cu HIV. Compusul cu Formula I ar putea fi, de asemenea, administrat parenteral printr-o compoziție de administrare a medicamentului implantabil sau un dispozitiv adaptat pentru a furniza o cantitate eficientă de compus pe o perioadă lungă de timp.

Preparatele solide adecvate pentru administrare orală (de exemplu, pulberi, pilule, capsule și tablete) pot fi preparate conform tehnicilor cunoscute în domeniu și pot folosi excipienți solizi, precum amidon, zaharuri, caolin, lubrifianti, lianți, agenți de dezintegrare și alții asemenea. Preparatele lichide adecvate pentru administrare orală (de exemplu, suspensii, siropuri, elixiruri și altele asemenea) pot fi preparate conform tehnicilor cunoscute în domeniu și pot folosi oricare dintre mediile uzuale cum ar fi apă, glicoli, uleiuri, alcoolii și altele asemenea. Pentru administrarea orală, este preferată o formă de dozare solidă, în special tabletele.

Compozițiile parenterale ale compusului cu Formula I pot fi preparate conform tehnicilor cunoscute în domeniu și utilizează în mod obișnuit apă sterilă ca purtător și opțional alte ingrediente, cum ar fi stabilizatori și/sau adjuvanți de solubilitate. Soluțiile injectabile sau suspensiile injectabile pot fi preparate conform metodelor cunoscute în domeniu, de exemplu, în care purtătorul cuprinde o soluție salină, o soluție de glucoză sau o soluție care conține un amestec de soluție salină și glucoză. Compozițiile implantabile pot fi preparate, de asemenea, conform metodelor cunoscute în domeniu în care, de exemplu, purtătorul cuprinde ingredientul chimic activ cu excipienți adecvați (de exemplu, polimeri) sau utilizând un dispozitiv implantabil pentru eliberarea medicamentului.

O descriere suplimentară a metodelor adecvate pentru utilizare în prepararea compozițiilor farmaceutice cu compuși cu Formula I și a ingredientelor adecvate pentru utilizare în compozițiile menționate este furnizată în Remington's Pharmaceutical Sciences, ediția a 18-a, editată de A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 și în Remington - The Science and Practice of Pharmacy, Ediția a 22-a, publicată de Pharmaceutical Press și Philadelphia College of Pharmacy de la Universitatea de Științe, 2012, ISBN 978 0 85711-062-6 și edițiile anterioare. Descrierea formulărilor parenterale poate fi găsită, de exemplu, în Wright, Jeremy C. și Burgess, Diane J. (eds.) Long Acting Injections and Implants (seria Advances in Delivery Science), Springer New York-Dordrecht-Heidelberg-Londra, 2012, Print.

Într-un aspect al Realizării A, un compus cu Formula I poate fi administrat pentru profilaxia infecției cu HIV utilizând oricare dintre schemele de dozare revendicate, de ex. pentru administrarea compusului cu Formula I o dată pe săptămână, o dată pe săptămână, de două ori pe lună, o dată pe lună. Într-un alt aspect, o unitate de dozare a unui compus cu Formula I ar putea fi administrată o dată pe săptămână, o dată pe săptămână, de două ori pe lună, o dată pe lună, pentru profilaxia infecției cu HIV. Într-un alt aspect al Realizării A, compusul cu Formula I poate fi administrat o dată pe săptămână, o dată pe săptămână, de două ori pe lună, o dată pe lună.

În general, cantitatea de dozare per administrare la fiecare interval de timp va crește pe măsură ce intervalul de timp dintre fiecare administrare crește.

Metodele sau căile de administrare preferate pot varia, de asemenea, în funcție de intervalul de timp dintre doze într-un regim de dozare. De exemplu, o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula I pentru utilizare profilactică ar putea fi administrată oral la intervale de o dată pe săptămână, o dată pe săptămână, de două ori pe lună sau o dată pe lună. În timp ce administrarea orală a unei unități de dozare este preferată la fiecare interval de dozare, pot fi administrate una sau mai multe doze unitare orale la fiecare interval de dozare după cum este necesar pentru a elibera cantitatea adecvată de agent activ.

Alternativ, o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula I pentru utilizare profilactică ar putea fi administrată parenteral la intervale de o dată pe săptămână, o dată pe săptămână, de două ori pe lună, o dată pe lună. Cu cât intervalul dintre fiecare administrare a agentului activ este mai lung, cu atât este mai mare cantitatea de agent activ la fiecare administrare. Prin urmare, una sau mai multe doze unitare pot fi administrate la fiecare interval de dozare după cum este necesar pentru a elibera cantitatea adecvată de agent activ, de exemplu, una sau mai multe injecții sau perfuzii ale compusului cu Formula I sau una sau mai multe compoziții de implant. sau dispozitive.

Orice regim de dozare pentru utilizare profilactică poate fi un regim de dozare continuă sau un regim de dozare intermitentă.

Pentru tratamentul profilactic, cantitatea de dozare unitară de EFdA poate varia de la 0,1 mg la 500 mg; sau alternativ 0,1 până la 400 mg sau mai mult pentru regimuri de dozare cu intervale mai lungi. Cantitatea de dozare pe unitate de dozare va varia în

funcție de intervalul de timp dintre doze într-un regim de dozare.

O altă variantă de realizare a prezentei invenții, denumită aici Realizarea B, se referă la metode pentru inhibarea revers transcriptazei HIV, tratamentul sau profilaxia infecției cu HIV, care include tratamentul sau profilaxia viremiei și tratamentul, profilaxia și/sau întârzierea debutul sau progresia SIDA sau ARC la un subiect care are nevoie de acesta, utilizând un regim de dozare în care un compus cu Formula I sau o sare sau un co-cristal acceptabil farmaceutic al acestuia, este administrat pe cale orală subiectului mai puțin de o dată pe zi, și anume ca specificat în revendicarea 1. În general, cantitatea de dozare per administrare la fiecare interval de timp va crește pe măsură ce intervalul de timp dintre fiecare administrare crește. EFdA, opțional sub formă de sare sau co-cristal, poate fi administrat oral prin orice mijloc care produce contactul agentului activ cu locul de acțiune al agentului. Compusul poate fi administrat oral prin mijloace convenționale disponibile pentru utilizare în combinație cu produse farmaceutice, fie ca agent terapeutic individual, fie într-o combinație de agenți terapeutici. Acesta poate fi administrat singur, dar de obicei ar fi administrat cu un purtător farmaceutic selectat pentru administrare orală, care conține o cantitate eficientă de compus și unul sau mai mulți purtători convenționali, adjuvanți și/sau purtători acceptabili farmaceutic netoxici. Preparatele solide adecvate pentru administrare orală, de exemplu, dar fără a se limita la, tablete, capsule, pulberi, pastile, pot fi preparate conform tehnicilor cunoscute în domeniu și pot folosi excipienți solizi precum amidon, zaharuri, caolin, lubrifianți, lianți, dezintegranti. agenți și altele asemenea. Preparatele lichide adecvate pentru administrare orală (de exemplu, suspensii, siropuri, elixiruri și altele asemenea) pot fi preparate conform tehnicilor cunoscute în domeniu și pot folosi oricare dintre mediile uzuale cum ar fi apă, glicoli, uleiuri, alcoolii și altele asemenea. Pentru administrarea orală, este preferată o formă de dozare solidă, în special tabletele.

Într-un aspect al Variantei B este o metodă pentru inhibarea transcriptazei inverse HIV, tratamentul infecției cu HIV care include tratamentul sau profilaxia viremiei HIV și tratamentul, profilaxia și/sau întârzierea debutului sau progresiei SIDA sau ARC la un subiect infectat cu HIV, care cuprinde administrarea orală la subiect a unei cantități eficiente de EFdA ca doză unitară, în care regimul de dozare are un interval de interval de dozare de la aproximativ o dată la 7 zile până la aproximativ o dată la 30 de zile (adică,

o dată pe lună sau o dată pe lună). Regimurile de dozare conform invenției care pot fi utilizate pentru administrarea orală de EFdA pentru această metodă includ dozare o dată pe săptămână, dozare bi-săptămânală, dozare de două ori lunar și dozare o dată pe lună. Regimul de dozare selectat ar folosi o cantitate de dozare per administrare adecvată pentru a oferi tratament pentru infecția cu HIV, SIDA sau ARC, profilaxia SIDA sau ARC și/sau întârzierea apariției sau progresiei SIDA sau ARC, în intervalul de timp de la fiecare administrare la următorul.

Într-un alt aspect al acestui exemplu de realizare, regimul de dozare menționat este un regim de dozare continuă. De obicei, pentru tratamentul infecției HIV sau SIDA, tratamentul sau profilaxia viremiei și profilaxia împotriva debutului sau progresiei SIDA sau ARC la subiecții infectați cu HIV, regimul de dozare continuă selectat este menținut atâta timp cât efectul terapeutic este necesar sau dorit. .

Pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV, menținerea suprimării viremiei este un obiectiv dorit. Pentru a atinge acest obiectiv, EFdA ar fi administrat de preferință utilizând un regim de dozare continuă în combinație cu administrarea unuia sau mai multor agenți anti-HIV suplimentari atâta timp cât viremia HIV este suprimată eficient fără recrudescență a viremiei.

Într-un alt aspect al Realizării B este o metodă pentru profilaxia infecției cu HIV la un subiect neinfectat cu HIV, care cuprinde administrarea orală la subiect a unei cantități eficiente de EFdA ca unitate de dozare, în care regimul de dozare are un interval de interval de dozare de la aproximativ o dată la 7 zile până la aproximativ o dată la 30 de zile. Exemple de regimuri de dozare pentru profilaxia infecției cu HIV care pot fi utilizate pentru administrarea orală de EFdA includ dozarea o dată pe săptămână, dozarea bi-săptămânală, dozarea de două ori pe lună și dozarea o dată pe lună. Într-un aspect al acestui exemplu de realizare, regimul de dozare menționat este un regim de dozare continuă. Într-un alt aspect al acestui exemplu de realizare, regimul de dozare menționat este un regim de dozare intermitentă.

Pentru profilaxia infecției cu HIV la un subiect neinfectat, EFdA poate fi administrat pe cale orală utilizând fie o schemă de dozare continuă, fie o schemă de dozare intermitentă utilizând unul sau mai multe dintre regimurile de dozare descrise aici (adică dozare o dată pe săptămână, dozare bi-săptămânală, de două ori). -dozarea lunară și

dozarea o dată pe lună) atât timp cât este necesar sau dorit pentru a preveni sau reduce riscul de transmitere a HIV. Regimul de dozare selectat ar folosi o cantitate de dozare per administrare adecvată pentru a asigura efect profilactic în intervalul de timp de la fiecare administrare la următoarea.

În timp ce administrarea orală a unei unități de dozare este preferată la fiecare interval de dozare, pot fi administrate una sau mai multe doze unitare orale la fiecare interval de dozare după cum este necesar pentru a elibera cantitatea adecvată de agent activ.

Pentru regimurile de dozare intermitentă pentru profilaxia împotriva infecției cu HIV la un subiect neinfectat, o singură perioadă de aderare la un regim de dozare (de exemplu, o doză într-o săptămână pentru o schemă de dozare săptămânală) sau perioade repetate consecutive de aderare la un regim de dozare (de ex. , o doză pe săptămână timp de 3 săptămâni consecutiv utilizând un regim de dozare săptămânal) ar putea fi urmată de o perioadă de nedozare, urmată de o altă perioadă de utilizare a unui regim de dozare. Un exemplu de regim de dozare intermitentă pentru profilaxia infecției cu HIV include, dar nu se limitează la, administrarea unei doze eficiente de EFdA o dată pe săptămână timp de 1 sau 2 săptămâni, apoi nedozarea timp de 1 sau 2 luni, apoi reînceperea administrării o dată. -doza saptamanala de EFdA timp de 1 sau 2 saptamani. Perioada totală de timp în care un subiect poate folosi un regim de dozare intermitentă poate varia, de exemplu, de la aproximativ 1 săptămână până la durata de viață rămasă a pacientului, în care un regim de dozare, în timpul perioadei de timp în care este utilizat, este mai puțin frecventă decât o singură dată pe zi, așa cum este descris aici.

Pentru administrare orală (de exemplu, tablete sau capsule), unitățile de dozare pot conține fiecare de la 0,1 mg la 500 mg; sau alternativ 0,1 până la 400 mg de EFdA. Cantitatea de dozare pe unitate de dozare va varia în funcție de intervalul de timp dintre doze într-un regim de dozare. Exemple de cantități de dozare unitară de EFDA sau o sare sau co-cristal acceptabile farmaceutic ale acestuia includ, dar nu sunt limitate la următoarele.

Pentru un regim de dozare de două ori pe săptămână: fiecare doză unitară poate fi compusă din EFdA într-o cantitate de la 0,5 mg la 25 mg, alternativ de la 0,5 mg la 10 mg; sau mai specific 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg sau 5 mg.

Pentru un regim de dozare o dată pe săptămână: fiecare doză unitară poate fi compusă din EFdA într-o cantitate de la 1 mg la 50 mg, alternativ de la 1 mg la 20 mg; sau mai specific 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg sau 10 mg.

Pentru un regim de dozare de două ori pe săptămână sau de două ori pe lună: fiecare unitate de dozare poate fi compusă din EFdA într-o cantitate de la 2 mg la 100 mg, alternativ de la 2 mg la 40 mg; sau mai precis 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg sau 20 mg.

Pentru un regim de dozare o dată pe lună: fiecare doză unitară poate fi compusă din EFdA într-o cantitate de la 4 mg la 200 mg, alternativ de la 4 mg la 80 mg; sau mai precis 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg sau 20 mg; 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg sau 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg sau 40 mg.

Când EFdA este administrat ca sare sau co-cristal, referirea la o cantitate de compus în miligrame sau grame se bazează pe greutatea formei libere de EFdA (adică forma non-sare sau non-co-cristal) a compusului.

Cantitatea minimă de dozare de EFdA va varia în funcție de regimul de dozare și dacă utilizarea intenționată este pentru tratament și/sau profilaxie pentru subiecții infectați cu HIV sau pentru profilaxia subiecților neinfecțați cu HIV. Un exemplu nelimitator de dozare orală o dată pe săptămână pentru un subiect infectat cu HIV este o unitate de dozare care cuprinde aproximativ 10 mg de EFdA pentru tratamentul și/sau profilaxia stărilor descrise mai sus. Un exemplu nelimitativ de dozare orală o dată pe săptămână pentru prevenirea infecției cu HIV la un subiect neinfecțat este o unitate de dozare care cuprinde aproximativ 2 mg de EFdA.

O altă variantă de realizare a prezentei invenții, denumită aici Realizarea C, se referă la metode pentru inhibarea revers transcriptazei HIV, tratamentul infecției HIV care include tratamentul viremiei și tratamentul, profilaxia și/sau întârzierea debutului sau progresiei de SIDA sau ARC, prin administrarea parenterală a unei cantități eficiente dintr-un compus cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un co-cristal al acestuia, unui subiect infectat cu HIV, utilizând un regim de dozare în care compusul este

administrat parenteral mai puțin frecvent decât o dată zilnic, așa cum este specificat în continuare în revendicarea 1.

Compusul cu Formula I poate fi administrat parenteral, incluzând injecții subcutanate, injecție intravenoasă, intramusculară sau intrasternală sau alte tehnici de perfuzie (una sau mai multe injecții sau perfuzii pot fi administrate la fiecare interval de dozare după cum este necesar pentru a elibera cantitatea adecvată de agent activ) , sau prin spray de inhalare, sub forma unei doze unitare a unei compoziții farmaceutice care conține o cantitate eficientă de compus și purtători convenționali acceptabili farmaceutic netoxici, adjuvanți și vehicule pentru tratamentul unui subiect infectat cu HIV. Compusul cu Formula I ar putea fi, de asemenea, administrat parenteral printr-o compoziție de eliberare a medicamentului implantabilă sau un dispozitiv adaptat să furnizeze o cantitate eficientă de compus pe o perioadă extinsă de timp. Prepararea compozițiilor parenterale așa cum este descris mai sus pentru utilizare la un subiect neinfestat cu HIV (vezi Realizarea A) sunt de asemenea adecvate pentru prepararea compozițiilor parenterale pentru tratamentul unui subiect infectat cu HIV. Pentru tratamentul subiecților infectați cu HIV trebuie utilizat un regim de dozare continuă.

Într-un aspect al Realizării C, o unitate de dozare dintr-o cantitate eficientă dintr-un compus cu Formula I poate fi administrată parenteral la intervale de o dată pe săptămână, două săptămâni, de două ori sau lunar.

Într-un alt aspect al Realizării C, compusul poate fi administrat parenteral la intervale de o dată pe lună.

Cu cât intervalul dintre fiecare administrare a agentului activ este mai lung, cu atât este mai mare cantitatea de agent activ la fiecare administrare. Prin urmare, una sau mai multe doze unitare pot fi administrate la fiecare interval de dozare revendicat pentru a elibera cantitatea adecvată de agent activ, de exemplu, una sau mai multe injecții sau perfuzii sau una sau mai multe compoziții de implant sau dispozitive care cuprind un compus cu Formula I. .

Prezenta invenție, care include toate exemplele de realizare, aspectele și descrierile descrise aici, este, de asemenea, direcționată spre utilizarea EFdA în regimurile de dozare descrise mai sus cu administrarea unuia sau mai multor agenți anti-HIV. Un "agent anti-HIV" este orice agent care este direct sau indirect eficient în inhibarea

HIV, tratamentul sau profilaxia infecției cu HIV și/sau tratamentul, profilaxia sau întârzierea debutului sau progresiei SIDA sau ARC. Se înțelege că un agent anti-HIV este eficient în tratarea, prevenirea sau întârzierea debutului sau progresiei infecției cu HIV sau SIDA și/sau boli sau stări care decurg din acestea sau asociate cu acestea. De exemplu, compusul cu Formula I poate fi administrat eficient, fie în perioadele de pre-expunere și/sau post-expunere, în combinație cu cantități eficiente de unul sau mai mulți agenți anti-HIV selectați dintre agenți antivirali HIV, imunomodulatori, antiinfecțioși, sau vaccinuri utile pentru tratarea infecției cu HIV sau SIDA.

Prezenta invenție cuprinde compoziții farmaceutice cuprinzând o cantitate eficientă de EFdA și un purtător acceptabil farmaceutic. Compoziția menționată poate cuprinde EFdA ca singur ingredient activ sau poate include unul sau mai multe ingrediente active suplimentare. În consecință, prezenta invenție mai cuprinde compoziții farmaceutice care cuprind o cantitate eficientă de EFdA și un purtător acceptabil farmaceutic cuprinzând în plus o cantitate eficientă de unul sau mai mulți agenți anti-HIV suplimentari selectați dintre unul sau mai mulți agenți antivirali HIV, imunomodulatori și antiinfecțioși. agenți. În cadrul acestei realizări, agentul anti-HIV este un antiviral selectat dintre unul sau mai mulți inhibitori de protează HIV, inhibitori de revers transcriptază HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de fuziune HIV, inhibitori de intrare HIV și inhibitori de maturare HIV.

Antiviralele HIV adecvate pentru utilizare în combinație cu un compus din prezenta invenție includ, dar nu sunt limitate la, de exemplu, cele enumerate în Tabelul A.

Tabelul A: Agenți antivirali pentru tratarea infecției cu HIV sau a SIDA

Denumire	Tip
abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir +lamivudină, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudină + zidovudină, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
atazanavir, Reyataz®	PI
AZT, zidovudină, azidotimidină, Retrovir®	nRTI

Denumire	Tip
capravirina	nnRTI
darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalcitabină, dideoxicitidină, Hivid®	nRTI
ddl, didanozină, dideoxiinozină, Videx®	nRTI
ddl (acoperit enteric), Videx EC®	nRTI
delavirdină, DLV, Rescriptor®	nnRTI
dolutegravir, Tivicay®	InI
doravirina, MK-1439	nnRTI
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
efavirenz + emtricitabină + tenofovir DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
elvitegravir	InI
emtricitabină, FTC, Emtriva®	nRTI
emtricitabină + tenofovir DF, Truvada®	nRTI
emvirina, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtidă, Fuzeon®	FI
didanozină acoperită enteric, Videx EC®	nRTI
etravirină, TMC-125	nnRTI
fosamprenavir calciu, Lexiva®	PI
indinavir, Crixivan®	PI
lamivudină, 3TC, Epivir®	nRTI
lamivudină + zidovudină, Combivir®	nRTI
lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI

Denumire	Tip
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapină, NVP, Viramune®	nnRTI
PPL-100 cunoscut și ca PL-462) (Ambrilia)	PI
raltegravir, MK-0518, Isentress™	InI
rilpivirina	nnRTI
ritonavir, Norvir®	PI
saquinavir, Invirase®, Fortovase®	PI
stavudină, d4T, didehidrodeoxitimidină, Zerit®	nRTI
tenofovir DF (DF = fumarat de disoproxil), TDF, Viread®	nRTI
fumarat de tenofovir alafenamidă, TAF	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI
vicriviroc	EI
EI = inhibitor de intrare; FI = inhibitor de fuziune; InI = inhibitor de integrază; PI = inhibitor de protează; nRTI = inhibitor nucleozidic de revers transcriptază; nnRTI = inhibitor non-nucleozidic de revers transcriptază. Unele dintre medicamentele enumerate în tabelul A sunt utilizate sub formă de sare; de exemplu, sulfat de abacavir, mesilat de delavirdină, sulfat de indinavir, sulfat de atazanavir, mesilat de nelfinavir, mesilat de saquinavir.	

Se înțelege că domeniul de aplicare al combinațiilor unui compus cu Formula I cu agenți anti-HIV nu se limitează la antiviralele HIV enumerate în Tabelul A, ci include, în principiu, orice combinație cu orice compoziție farmaceutică utilă pentru tratamentul și/sau profilaxia HIV și SIDA. Agenții antivirali HIV și alți agenți vor fi utilizați în mod

obișnuit în aceste combinații în intervalele și regimurile lor convenționale de dozare, așa cum sunt raportate în domeniu, incluzând, de exemplu, dozele descrise în Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, ediția a 57-a (2003)), cel Ediția a 58-a (2004), sau Ediția a 59-a (2005) și The Physicians' Desk Reference (ediția 68). (2014), Montvale, NJ: PDR Network. Intervalele de dozare pentru un compus al prezentei invenții în aceste combinații pot fi aceleași cu cele prezentate mai sus.

Prezenta invenție cuprinde, de asemenea, EFdA pentru utilizare la prepararea unui medicament util pentru oricare sau mai multe dintre inhibarea HIV revers transcriptazei, tratamentul infecției cu HIV, profilaxia infecției cu HIV sau tratamentul, profilaxia și/sau întârziere în debutul sau progresia SIDA sau ARC la un subiect care are nevoie de aceasta. Acesta cuprinde în plus administrarea de EFdA în combinație cu unul sau mai mulți agenți anti-HIV suplimentari selectați dintre unul sau mai mulți agenți antivirali HIV, imunomodulatori și agenți anti-infecțioși pentru utilizare la prepararea unui medicament pentru oricare sau mai mulți dintre inhibarea revers transcriptazei HIV, tratamentul infecției cu HIV, profilaxia infecției cu HIV, tratamentul SIDA sau profilaxia sau întârzierea apariției sau progresiei SIDA la un subiect care are nevoie de aceasta. În cadrul acestei variante de realizare a prezentei invenții, agentul anti-HIV este un antiviral selectat dintre unul sau mai mulți inhibitori de protează HIV, inhibitori de revers transcriptază HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de fuziune HIV, inhibitori de intrare HIV și inhibitori de maturare HIV.

O variantă suplimentară a prezentei invenții include metodele, compozițiile farmaceutice, medicamentele, utilizările și combinațiile prezentate aici, în care HIV de interes este HIV-1. Astfel, de exemplu, în oricare dintre metode, compoziții farmaceutice, medicamente, utilizări și combinații care utilizează regimurile de dozare descrise prezentate aici, EFdA sau ECdA sunt folosite într-o cantitate eficientă împotriva HIV-1; și atunci când este utilizat în combinație cu unul sau mai mulți agenți anti-HIV, fiecare agent suplimentar anti-HIV este un antiviral HIV-1 selectat dintre unul sau mai mulți inhibitori de protează HIV-1, inhibitori de revers transcriptază HIV-1, HIV-1. 1 inhibitori de integrază, inhibitori de fuziune HIV-1, inhibitori de intrare HIV-1 sau inhibitori de maturare HIV-1.

EFdA poate prezenta, de asemenea, activitate împotriva HIV-2 atunci când este administrată o dată pe săptămână sau mai rar în regimurile de dozare descrise aici. EFdA

poate prezenta, de asemenea, activitate împotriva formelor de HIV rezistente la medicamente (de exemplu, tulpinile mutante asociate NRTI M184V, M184I, K65R).

Nivelul specific de doză și frecvența dozei pentru orice pacient în particular pot fi variate și vor depinde de o varietate de factori, inclusiv de activitatea compusului specific utilizat, stabilitatea metabolică și durata de acțiune a aceluși compus, vârsta, greutatea corporală, sănătatea, sexul, dieta, modul și timpul de administrare, rata de excreție, combinația de medicamente, severitatea afecțiunii particulare și subiectul supus terapiei. În unele cazuri, în funcție de potența compusului sau de răspunsul individual, poate fi necesar să se devieze în sus sau în jos de la doza dată. Cantitatea și frecvența administrării pot fi reglementate în funcție de judecata clinicianului curant, luând în considerare astfel de factori.

Într-o altă variantă de realizare a prezentei invenții, în fiecare dintre metodele, compozițiile farmaceutice, medicamentele, utilizările, combinațiile, aspectele și alte realizări descrise și/sau revendicate aici, compusul cu Formula I este EFdA sau o sare sau co-cristal acceptabil farmaceutic ale acesteia (adică, în care X este -F).

Pentru concizie, expresia „sau o sare acceptabilă farmaceutic sau un co-cristal al acestuia” nu este întotdeauna citată după termenul „compus cu Formula I”, „EFdA” de aici. Cu toate acestea, referirea la utilizarea unui compus cu Formula I, EFdA în metode, compoziții farmaceutice, medicamente, utilizări, combinații, aspecte și alte realizări descrise și/sau revendicate aici include utilizarea unui compus cu Formula I, EFdA. (unde apare fiecare termen) sau o sare sau co-cristal acceptabile farmaceutic ale acestuia.

Termenul "subiect" sau "pacient" așa cum este utilizat aici se referă la un animal, de preferință un mamifer, cel mai preferabil un om, care a fost sau va fi obiectul tratamentului incluzând tratament profilactic, observare sau experiment. Subiecții umani sau pacienții includ (1) cei infectați cu HIV, cu sau fără SIDA, care caută tratament pentru infecția cu HIV, ARC sau SIDA și/sau profilaxie și/sau întârziere în debutul sau progresia ARC sau SIDA și (2) persoanele neinfectate cu HIV care caută sau primesc tratament profilactic pentru a preveni sau reduce riscul de transmitere a HIV. Într-o variantă de realizare a acestei invenții, fiecare dintre metodele, compozițiile farmaceutice, medicamentele, utilizările, combinațiile, aspectele și alte realizări descrise și/sau revendicate aici, subiectul este un subiect uman.

Termenul "cantitate eficientă" așa cum este utilizat aici înseamnă o cantitate dintr-un compus suficientă pentru a inhiba revers transcriptaza HIV, pentru a inhiba replicarea HIV, pentru a exercita un efect profilactic și/sau pentru a exercita un efect terapeutic după administrare. O variantă de realizare a „cantității eficiente” este o „cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic” care este o cantitate dintr-un compus care este eficient pentru inhibarea transcriptazei inverse HIV, inhibând replicarea HIV (oricare dintre cele de mai sus, care poate fi menționată aici ca „inhibare eficientă”. cantitate”), tratarea infecției cu HIV, tratarea SIDA sau ARC și/sau încetinirea progresiei SIDA sau ARC la un pacient. O altă variantă de realizare a "cantității eficiente" este o "cantitate eficientă profilactic" care este o cantitate de compus care este eficientă pentru profilaxia infecției cu HIV, întârzierea apariției SIDA sau ARC, sau profilaxia SIDA sau ARC la un pacient. Se înțelege că la un subiect infectat cu HIV, o cantitate eficientă ar putea fi simultan atât o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic, de exemplu, pentru tratamentul infecției cu HIV, cât și o cantitate eficientă profilactic, de exemplu, pentru prevenirea sau reducerea riscului de a dezvolta SIDA sau ARC sau pentru întârzierea debutului sau progresiei SIDA sau ARC.

Profilaxia (sau prevenirea) infecției cu HIV la un subiect neinfectat este destinată să însemne prevenirea sau reducerea probabilității infecției cu HIV la subiect. La un subiect infectat cu HIV, profilaxia (sau prevenirea) SIDA sau ARC este destinată să însemne prevenirea sau reducerea probabilității de a dezvolta SIDA sau ARC la subiect.

O altă variantă de realizare a „cantității eficiente” cuprinde o cantitate de EFdA sau ECdA care reduce viremia la subiecții infectați cu HIV sau care previne infecția cu HIV a persoanelor neinfectate care sunt expuse la virus.

În terapiile combinate ale prezentei invenții, o cantitate eficientă se poate referi la fiecare agent individual sau la combinație ca un întreg, în care cantitățile tuturor agenților administrați în combinație sunt eficiente împreună, dar în care un agent component al combinației poate sau poate să nu fie prezent individual într-o cantitate eficientă cu referire la ceea ce este considerat eficient pentru acel agent component dacă ar fi administrat singur. Termenul "administrare" și variantele acestuia (de exemplu, "administrarea" unui compus) cu referire la metodele de aici, înseamnă furnizarea compusului subiectului care are nevoie de tratament sau profilaxie și include atât

autoadministrarea, cât și administrarea pacientului de către un alt pacient. persoană. Când EFdA este furnizat în combinație cu unul sau mai mulți alți agenți activi (de exemplu, agenți antivirali utili pentru tratarea sau profilaxia infecției cu HIV sau SIDA), "administrarea" și variantele sale sunt înțelese ca includ fiecare furnizare de EFdA și celălalt(i) agent(i)) subiectului în același timp (adică, toate în aceeași schemă de dozare) sau la momente diferite dacă celălalt(i) agent(i) nu poate fi administrat(i) în aceeași schemă de dozare ca EFdA. Când agenții unei combinații sunt administrați în același timp, ei pot fi administrați împreună într-o singură compoziție sau pot fi administrați separat.

SIV = Virusul imunodeficienței simiene; VL = încărcătură virală; LLQ = limita inferioară de cuantificare.

Regimurile de dozare ale prezentei invenții care utilizează dozarea EFdA mai puțin frecvent decât o dată pe zi sunt descrise mai sus. Referirea la "intervale" de dozare poate fi de asemenea citată aici pentru a descrie regimurile de dozare. Termenul "regimă de dozare continuă" așa cum este utilizat aici, înseamnă un regim de dozare care este repetat fără pauze atâta timp cât efectul terapeutic dorit sau efectul profilactic este necesar sau considerat adecvat de către un clinician sau pacient. Termenul „schemă de dozare intermitentă” așa cum este utilizat aici înseamnă un regim de dozare care trebuie utilizat pentru una sau mai multe perioade limitate de timp pentru profilaxia periodică pentru a preveni sau a reduce riscul de transmitere a HIV cu întreruperea regimului de dozare după o perioadă sau între perioade. de folosire a regimului de dozare.

Prezenta invenție furnizează regimuri de dozare prin care o unitate de dozare a EFdA este administrată în mod regulat conform unui interval de dozare în conformitate cu revendicările.

Expresia dozare "o dată pe săptămână" așa cum este utilizată aici înseamnă că o doză unitară de EFdA este administrată o dată pe săptămână, adică o dată pe o perioadă de șapte zile, de preferință în aceeași zi a fiecărei săptămâni. În regimul de dozare o dată pe săptămână, doza este în general administrată aproximativ la fiecare șapte zile. Un exemplu nelimitator de regim de dozare o dată pe săptămână ar presupune administrarea unei doze unitare de EFdA în fiecare duminică. Este de preferat ca doza unitară să fie administrată o dată la 7 zile, dar regimul de dozare o dată pe săptămână cuprinde un

regim de dozare în care o doză unitară este administrată la fiecare 5 până la 10 zile atâta timp cât două doze consecutive se încadrează în două perioade săptămânale diferite.

Expresia dozare "bisăptămânală" așa cum este utilizată aici înseamnă că o doză unitară de EFdA este administrată o dată pe o perioadă de două săptămâni, adică o dată pe o perioadă de paisprezece zile, de preferință în aceeași zi în timpul fiecărei perioade de două săptămâni. În regimul de dozare bisăptămânală, fiecare unitate de dozare este în general administrată o dată la paisprezece zile. Un exemplu nelimitator de regim de dozare bi-săptămânală ar presupune administrarea unei doze unitare de EFdA în fiecare duminică. Este de preferat ca doza unitară să fie administrată o dată la 14 zile, dar regimul de dozare bi-săptămânal cuprinde un regim de dozare în care o unitate de dozare este administrată la fiecare 12 până la 16 zile, atâta timp cât două doze consecutive se încadrează în două doze bi-săptămânale în perioade diferite.

Expresia dozare "de două ori lunar" așa cum este utilizată aici înseamnă că o doză unitară de EFdA este administrată de două ori, adică de două ori, în timpul unei perioade calendaristice lunare. Cu regimul de două ori lunar, dozele sunt administrate de preferință în aceleași două date ale fiecărei luni. În regimul de dozare de două ori pe lună, fiecare unitate de dozare este în general administrată aproximativ la fiecare paisprezece până la șaisprezece zile. Un exemplu nelimitator de regim de dozare de două ori pe lună ar presupune administrarea la sau în jurul primei luni a lunii și la sau în jurul datei de cincisprezece ale lunii, adică la jumătatea lunii. Este de preferat ca dozele unitare să fie administrate la fiecare 14 până la 16 zile, dar regimul de dozare de două ori lunar cuprinde un regim de dozare în care o doză unitară este administrată la fiecare 13 până la 18 zile atâta timp cât două doze sunt administrate într-o perioadă lunară. Regimul de două ori lunar este definit aici ca fiind distinct de, și necuprinzând, regimul de dozare bisăptămânală deoarece cele două regimuri au o periodicitate diferită și au ca rezultat administrarea unui număr diferit de doze pe perioade lungi de timp. De exemplu, pe o perioadă de un an, un total de aproximativ douăzeci și patru de doze ar fi administrate conform regimului de două ori lunar (deoarece există douăsprezece luni calendaristice într-un an), în timp ce un total de aproximativ douăzeci și șase de doze ar fi administrate în conformitate cu regimul de dozare bisăptămânal (pentru că într-un an sunt aproximativ cincizeci și două de săptămâni).

Expresia „lunar” (sau „o dată pe lună”), așa cum este utilizată aici, înseamnă că o doză unitară de EFdA este administrată o dată pe o perioadă de o lună, adică o dată pe parcursul unei perioade calendaristice lunare, de preferință în aceeași zi pe parcursul fiecărei perioade de o lună. În regimul de dozare o dată pe lună, fiecare unitate de dozare este în general administrată o dată la 28-31 de zile. Un exemplu nelimitator de regim de dozare o dată pe lună ar presupune administrarea unei doze unitare de EFdA în sau aproximativ în prima zi a fiecărei luni. Este de preferat ca doza unitară să fie administrată o dată la 28-31 de zile, dar regimul de dozare lunar cuprinde un regim de dozare în care o doză unitară este administrată la fiecare 27 până la 33 de zile, atâta timp cât două doze consecutive se încadrează în două doze lunare diferite perioade.

EFdA poate fi administrată sub formă de sare acceptabilă farmaceutic sau co-cristal acceptabil farmaceutic. Termenul "sare acceptabilă farmaceutic" și "co-cristal acceptabil farmaceutic" se referă la o sare sau co-cristal care nu este nedorită din punct de vedere biologic sau în alt mod (de exemplu, nu este nici toxică, nici dăunătoare în alt mod pentru primitorul acesteia). Deoarece EFdA conține cel puțin o grupare bazică pe baza de fluorodenină, prezenta invenție include sărurile corespunzătoare acceptabile farmaceutic. Deoarece conține cel puțin o grupare bazică pe baza adenină, adică o grupare care poate fi protonată, aceasta poate fi utilizată conform prezentei invenții sub forma sărurilor sale de adiție acidă cu acizi anorganici sau organici, cum ar fi, de exemplu, dar fără a se limita săruri cu acid clorhidric, bromură de hidrogen, acid fosforic, acid sulfuric, acid azotic, acid benzensulfonic, acid metansulfonic, acid p-toluensulfonic, acizi naftalendisulfonic, acid trifluoracetic, acid tartric, acid lactic, acid salicilic, acid benzoic, acid formic, acid propionic, acid pivalic, acid succinic, etc. EFdA poate fi utilizat conform prezentei invenții sub forma co-cristalelor sale acide cu acizi anorganici sau organici, cum ar fi, de exemplu, dar fără a se limita la, săruri acid benzensulfonic, acid metansulfonic, acid p-toluensulfonic, acizi naftalendisulfonici, acid trifluoracetic, acid tartric, acid lactic, acid salicilic, acid benzoic, acid formic, acid propionic, acid pivalic, acid succinic etc. Sărurile și co-cristalele pot fi obținute din EFdA în mod obișnuit prin metode care sunt cunoscute persoanei de specialitate în domeniu, de exemplu prin combinare cu un acid sau o bază organică sau anorganică într-un solvent sau dispersant, sau prin schimb ionic din alte săruri.

Așa cum este utilizat aici, termenul "compoziție" este destinat să cuprindă un produs care cuprinde ingredientele specificate, precum și orice produs care rezultă din combinarea ingredientelor specificate. Ingredientele adecvate pentru includerea într-o compoziție farmaceutică sunt ingrediente acceptabile farmaceutic, ceea ce înseamnă că ingredientele trebuie să fie compatibile între ele și să nu fie dăunătoare pentru primitorul acestora.

EXEMPLUL 1

Eficacitate la doză o dată pe săptămână într-un model de infecție cu HIV la o maimuță rhesus infectată cu SIV.

Studiile de eficacitate orală au fost efectuate la New Iberia Research Center (NIRC), Lafayette, Louisiana. În urma tratamentului cu BAYTRIL® (5 mg/kg, IM, SID) timp de 5 zile, 20 de maimuțe au fost inoculate intravenos cu SIVmac251. După 3 zile, sângele venos a fost colectat la fiecare 2-5 zile (2x pe săptămână) pentru testarea încărcăturii virale și monitorizat până la viremie stabilă (în care 3 probe consecutive au fost de 3 ori una de cealaltă după vârful viremiei acute). Nivelurile de ARN viral SIV în plasmă au fost determinate folosind o tehnică de ADN ramificat la Siemens Diagnostics, Berkeley, California.

După determinarea viremiei stabile, maimuțele infectate cu SIV au fost randomizate în funcție de vârstă, greutate și încărcătură virală (n=3 per grup). A fost folosit un design adaptativ cu 2 brațe, în care rezultatele din Brațul 1 au informat dozele pentru Brațul 2. În Brațul 1, animalele au primit două doze o dată pe săptămână de vehicul, 1,3 mg/kg EFdA sau 13 mg/kg EFdA administrate pe cale orală. gavaj. În brațul 2, animalele au primit 3,9 mg/kg sau 18,2 mg/kg EFdA o dată pe săptămână sau 0,19 mg/kg EFdA o dată pe zi timp de două săptămâni. S-a extras sânge (4 ml) pentru determinările încărcăturii virale în timpul perioadei de tratament în zilele -2, 0 (ziua de dozare), 1, 2, 3, 5, 7 (ziua de dozare), 8, 9, 10, 12 și 14, și apoi de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni în timpul perioadei de spălare. În plus, sângele (1 ml) a fost extras în zilele 0 (2 ore după doză), 1 (24 ore după doză), 7 (2 ore după doză) și 8 (24 ore după doză) pentru evaluarea farmacocinetică EFdA.

ARN-ul SIV pentru genotipare a fost izolat din 140 μ i de plasmă folosind kitul QIAamp Viral ARN Mini (Cat# 52904/52906). Regiunea de transcriptază inversă a SIVmac251 a fost transcrisă invers și amplificată folosind SuperScript III RT/polimeraza de platină, primerii S251RTF1 (GGCAAAGGATTAAAGGGAC [2732-2751]) (SEQ ID NR: 1) și S251RTR1 (TTTTACTTTTT [GTCTTT05]-CC4Q24251) :2) și 8 ui ARN matrită în reacții de 20 μ i. O reacție PCR imbricată a fost efectuată utilizând 3,5 pl de produs din prima reacție cu TaKaRa LA Taq și primeri S251RTF2 (ACAATCATGACAGGGGACAC [2750-2769]) (SECV ID NR:3) și S251RTR2 (GCTTTCCCTTCTTTTGA CTG SECV ID NR:4) în reacții de 50 pl. După verificarea dimensiunii de $\sim$ 1,5 kb prin electroforeză pe gel, produsele PCR au fost purificate utilizând ExoSAP-IT (Affymetrix; cat #78201) și ajustate la 15 ng/ml. Produsele PCR (10 ui) au fost amestecate cu 5 ui 5 uM primeri de secvențiere S251RTS5 (CAGGGGACACTCCGATTAAC [2760-2779]) (SEQ ID NO:5), s251RTS6 (AAGTTCTGCCTCAGGGATG [3266-3285]) sau S251RTS7 (CTCAGTCAGGAACAAGAAGG [3755-3774]XSEQ ID NR:7). Secvențierea ADN a fost efectuată la Genewiz (115 Corporate Blvd, South Plainfield, NJ 07080).

Maimuțele au arătat un grad ridicat de variabilitate a răspunsului între indivizi. Cei cu VL mari care depășesc 10 nu au răspuns la fel de bine ca cei cu VL scăzut și acest lucru a contribuit la o abatere standard mare (Figura 1). Cu toate acestea, grupurile au fost echilibrate în ceea ce privește VL și datele medii arată o curbă de răspuns la doză în ceea ce privește reducerea VL și revenirea VL la încetarea dozării (eliminare). De la 3,9 la 18,2 mg/kg QW, scăderea VL a părut a fi aproape de maximă și, chiar și la 3,9 mg/kg, suprimarea VL a fost menținută timp de 7 zile din ziua 7 până în ziua 14. O maimuță din grupul vehicul a fost eutanasiată în jurul zilei 19 din cauza simptomelor clinice slabe. A existat o revenire a VL dependentă de doză în timpul perioadei de spălare.

Aceste experimente demonstrează că EFdA poate controla viremia la administrare orală o dată pe săptămână, precum și la tratament o dată pe zi.

EXEMPLUL 2

Farmacocinetica EFdA după administrarea de doze orale la oameni sănătoși.

Farmacocinetica EFdA a fost evaluată în studii de fază I cu doze unice și cu doze

multiple în creștere. În studiul cu doză unică, doze orale unice de suspensie orală de EFdA de la 5 la 400 mg au fost administrate la trei grupuri alternante de 8 subiecți adulți sănătoși. În cadrul fiecărui grup, subiecților li s-au administrat doze unice de EFdA ($n=6$) sau placebo potrivire ($n=2$) în mod orb în până la 3 perioade de tratament. Panelul A a primit 15 mg și 200 mg. Panelul B a primit 30 mg, 400 mg și 30 mg cu alimente. Panelul C a primit 100 mg și 5 mg. În studiul cu doze multiple în creștere, doze multiple de capsule orale de EFdA au fost administrate la trei grupuri de 8 subiecți adulți sănătoși. În cadrul fiecărui grup, subiecților li s-au administrat trei doze o dată pe săptămână de EFdA ($n=6$) sau placebo potrivit ($n=2$) în Zilele 1, 8 și 15. Panelul A a primit 10 mg. Panelul B a primit 30 mg, iar panelul C a primit 100 mg.

În studiul cu doză unică, EFdA-TP a ajuns la $C_{intracelular_{max}}$ la un $T_{median_{max}}$ de 6-24 ore și concentrațiile în PBMC au scăzut cu un timp de înjumătățire terminal aparent de ~120-210 ore. Farmacocinetica EFdA intracelulară a fost în mare parte neafectată de o masă bogată în grăsimi. EFdA a fost absorbit rapid cu un T_{max} median de 0,5 ore. Concentrațiile plasmatice au scăzut într-o manieră bifazică cu o fază inițială rapidă (C_{max} redusă de aproximativ 10 ori în primele 6-12 ore) și o fază terminală lentă cu un timp de înjumătățire terminal aparent de ~50-60 ore. Expunerea plasmatică la EFdA pare să crească într-o manieră aproximativ proporțională cu doza între 5 și 400 mg.

Farmacocinetica intracelulară a EFdA-trifosfat (TP) din studiul cu doze multiple este prezentată în Figura 2 și Tabelul 1. Farmacocinetica EFdA în plasmă din studiul cu doze multiple este prezentată în Figura 3 și Tabelul 2. Rezultatele studiului cu doze multiple recapitulează rezultatele de la unică studiul dozei.

După doze multiple de 30 mg și 100 mg, pare să existe un grad modest de acumulare a $ASC_{EFdA-TP_{0-168 \text{ ore}}}$ și C_{max} , în timp ce nu a existat o acumulare mică sau deloc de EFdA-TP $C_{168 \text{ ore}}$. A existat puțină sau deloc acumulare de EFdA în plasmă, așa cum se anticipa din timpul de înjumătățire relativ scurt. Toți subiecții au avut concentrații plasmatice sub LLQ (3,41 nM) la 48 de ore după doză și mai târziu în săptămâna 1 și la 96 de ore după doză sau mai târziu în săptămâna 3 la doza de 10 mg. Expunerea la EFdA în plasmă și la EFdA-TP în PBMC pare să crească într-o manieră, în general, proporțională cu doza.

Tabelul 1 - Sumarul valorilor parametrilor farmacocinetici ai EfdA intracelular după administrarea o singură dată săptămânal a dozelor orale de EfdA timp de 3 săptămâni la subiecți sănătoși în repaus alimentar

Doză (mg)	N	Săptămâna	Media geometrică (%GCV)				
			AUC _{0-168ore} (ore*pmol/10 ⁶ celule)	C _{max} (pmol//10 ⁶ celule)	C _{168 ore} (pmol/10 ⁶ celule)	Tmax [†] (ore)	t _{1/2} (ore)
10	6	1	341 (21,2)	3,78 (1,15,3)	0,989 (40,4)	48,00(24,00; 96,00)	--
		3	--‡	--‡	--‡	--‡	--‡
30	6	1	1160 (41,5)	13,2 (51,3)	3,67 (35,8)	9,00 (6,00; 24,00)	--
		3	1570 (12,3)	19,6 (13,7)	5,37 (10,7)	15,00 (6,00; 24,00)	150 (21,0)
		AR§	1,36 (0,97; 2,28)	1,49 (0,87; 2,72)	1,46 (1,10; 2,49)	--	--
100	6	1	3020 (31,3)	27,9 (21,2)	13,5 (36,9)	18,00 (6,00; 48,00)	--
		3	4580 (17,6)	43,0 (16,7)	14,3 (27,6)	24,00 (12,00; 24,00)	162 (14,6)
		AR§	1,52 (1,12; 2,44)	1,54 (1,35; 2,08)	1,06 (0,74; 1,48)	--	--

PBMC: Celule mononucleare din sânge periferic

† Mediană (min, max)

‡ 30% din probele de PBMC din săptămâna 3 au fost pierdute în timpul transportului datorită unor vicii de manevrare. De aceea, valorile parametrului PK nu au putut fi determinate

§ Raportul mediei geometrice de acumulare din Săptămâna 3/Săptămâna 1 (min, max)

Tabelul 2: Sumarul valorilor parametrilor farmacocinetici plasmatici ai EFdA după administrarea de doze orale o dată pe săptămână de EFdA timp de 3 săptămâni la subiecți sănătoși în repaos alimentar

Doza (mg)	N	Săptămâna	Media geometrică (%GCV)			
			AUC ₀₋₁₆₈ oră [‡] (μM*oră)	C _{max} (nM)	T _{max} [†] (ore)	t _{1/2} (ore)
		1	-	193 (40,8)	1,00 (0,50, 2,00)	-

Doza (mg)	N	Săptămâna	Media geometrică (%GCV)			
			AUC ₀₋₁₆₈ oră [‡] (μM*oră)	Cmax (nM)	Tmax [†] (ore)	t _{1/2} (ore)
10	6	3	--&	241 (48,9)	1,00 (0,50, 1,00)	---
		AR [§]	--	1,25 (0,70, 1,66)	--	--
30	6	1	--	647 (25,3)	1,00 (0,50, 1,00)	--
		3	3,97 (18,5)	637 (31,0)	1,00 (0,50, 1,00)	74,1 (14,1)
		AR [§]	--	0,98 (0,73, 1,44)	--	--
100	6	1	--	1470 (65,1)	2,00(1,00- 6,00)	--
		3	12,0 (14,8)	1850 (62,2)	1,00 (1,00- 6,00)	87,1 (9,55)
		AR [§]	--	1,26 (0,26, 3,59)	--	--

[‡] AUC₀₋₁₆₈ ore nu a putut fi determinată pentru săptămâna 1, deoarece probele de plasmă au fost colectate până la 96 de ore pentru săptămâna 1

[†]Mediană (Min, Max)

[§]Raportul mediei geometrice de acumulare Săptămâna 3/Săptămâna 1 (min, max)

[&] Valorile nu au putut fi determinate din cauza datelor insuficiente în faza terminală.

EXEMPLUL 3

Eficacitatea monoterapiei cu doză unică a EFDA este în prezent evaluată la pacienții HIV-1 naivi la tratament antiretroviral. În acest studiu, o singură doză de 10 mg de EFDA a fost asociată cu o reducere rapidă și robustă a VL. La 168 de ore după administrare, a fost observată o reducere medie a VL ajustată cu placebo (95% CI) de 1,67 log₁₀ (1,47, 1,87). VL medie a continuat să scadă până în ziua 10, cu o reducere

medie de 1,78 log₁₀ (1,59, -1,98) și nicio dovadă de recrudescență. Doza de 10 mg a fost în general bine tolerată, cu un număr limitat de reacții adverse ușoare/moderate raportate. EFDA plasma și EFDA-TP PBMC PK au fost similare cu datele raportate anterior la subiecții sănătoși. Un rezumat al modificării corectate cu placebo față de valoarea inițială a încărcăturii virale pentru o doză de 10 mg este prezentat în Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3: Modificarea corectată cu placebo față de valoarea inițială a încărcăturii virale pentru o doză de 10 mg de EFDA

Tratament	N	Min	Median	Max	SD [†]	LS înseamnă‡ (95% CI §)
PBO	20	- 0,52	-0,04	0,42	0,25	-0,03 (-0,13, 0,08)
Panelul A: EFDA	6	- 1,97	-1,63	-1,31	0,24	-1,67 (-1,87, - 1,47)
		Mediu posterior			PP	
EFDA ajustată de PBO		-1,64			>99,9%	

† SD = abaterea standard;

‡ LS = cele mai mici pătrate.

§ CI = interval de încredere.

Datele PBO au fost reunite din date istorice placebo din studii recente de monoterapie la pacienții cu HIV și au fost echipate cu un model de analiză longitudinală a datelor care conține efecte fixe pentru studiu și timp și un efect aleatoriu pentru subiect. Datele EFdA au fost echipate cu un model de analiză longitudinală a datelor (LDA) care conține efecte fixe pentru tratament, timp și tratament în funcție de interacțiunea timpului și un efect aleatoriu pentru subiect.

^{||}PP = Probabilitatea posterioară a diferenței medii adevărate în reducerea ARN HIV-1 plasmatic față de valoarea inițială între EFdA și placebo de cel puțin 0,5 log10 copii/mL