

Настоящее изобретение относится к терапевтическим комбинациям тетрагидро-3-фуранилового эфира 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-аминофенил]сульфонил](2-метилпропил)-амино]-2-гидрокси-1-фенилметилпропил]карбаминовой кислоты, ((3S)-тетрагидро-3-фурил-N-((1S,2R)-3-(4-амино-N-изобутилбензолсульфонамидо)-1-бензил-2-гидроксипропил)карбамата, 4-амино-N-((2S,3S)-2-гидрокси-4-фенил-3-((S)-тетрагидрофуран-3-илоксикарбониламино)-бутил)-N-изобутилбензолсульфонамида, VX-478, 141W94, 3'-азидо-3'-дезокситимидина (зидовудина) и (2R,цис)-4-амино-1-(2-гидроксиметил-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-пиримидин-2-она (ЗТС, ламивудина), которые обладают анти-ВИЧ активностью. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные комбинации, и к их применению для лечения ВИЧ-инфекций, включая инфекции ВИЧ-мутантов, несущих резистентность к нуклеозидным и/или нуклеозидным ингибиторам.

В настоящее время хорошо доказано, что зидовудин является важным и полезным химиотерапевтическим агентом для лечения и/или профилактики ВИЧ-инфекций, включающих в себя связанные с ними клинические состояния, такие как СПИД, пред-СПИД (ARC) (т.е. состояние, предшествующее синдрому приобретенного иммунодефицита), синдром деменции, обусловленный приобретенным иммунодефицитом (ADC), а также для лечения пациентов, которые обладают бессимптомной ВИЧ-инфекцией или которые являются анти-ВИЧ серопозитивными. Лечение зидовудином продлевает интервал, свободный от заболевания, у бессимптомных пациентов, инфицированных ВИЧ, и задерживает наступление смерти у пациентов с симптомами.

В процессе широко распространенного клинического применения зидовудина при лечении таких инфекций и состояний наблюдалось, что в определенных случаях после продолжительного лечения у данного вируса может развиваться определенный уровень резистентности к зидовудину и, следовательно, потеря его чувствительности к лекарственному средству.

Обнаружено, что нуклеозидные аналоги, содержащие оксатиолоновый остаток на месте остатка сахара, например, нуклеозиды, описанные в описании Европейского патента № 384536, в частности 4-амино-1-(2-гидроксиметил-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-пиримидин-2-он (ВСН-189), обладают анти-ВИЧ активностью. ВСН-189 представляет собой рацемическую смесь, и, хотя энантиомеры являются эквивалентными против ВИЧ, (-)-энантиомер обладает значительно более низкой цитотоксичностью, чем (+)-энантиомер. (-)-энантиомер имеет химическое наименование (2R,цис)-4-амино-1-(2-гидроксиметил-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-

пиримидин-2-он, в настоящее время известный как ЗТС или ламивудин.

Альтернативный оксатиолоновый нуклеозидный аналог (2R,цис)-4-амино-5-фтор-1-(2-гидроксиметил-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-пиримидин-2-он, на который обычно ссылаются как на FTC или 524W91, описан в Международном описании № WO 92/14743.

Тetraгидро-3-фураниловый эфир 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-аминофенил]сульфонил](2-метилпропил)-амино]-2-гидрокси-1-фенилметилпропил]карбаминовой кислоты (141W94) представляет собой сульфонамид с ингибиторной активностью против аспартил-протеазы ВИЧ. 141W94 особенно хорошо подходит для ингибирования вирусов ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Кодированные вирусом протеазы, которые являются существенными для репликации вируса, требуются для созревания предшественников вирусных белков. Вмешательство в созревание предшественников белков ингибирует образование инфекционных вирионов. Соответственно, ингибиторы вирусных протеаз можно применять для предотвращения или лечения хронических и острых вирусных инфекций.

До настоящего времени лечение ВИЧ-инфекции в значительной степени основывалось на монотерапии нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, такими как зидовудин, диданозин (didanosine) (ddl), залцитабин (zalcitabine) (ddC) и ставудин (stavudine) (D4T). Однако эти лекарственные средства в конечном счете становятся менее эффективными либо вследствие появления резистентных мутантов ВИЧ, либо вследствие токсичности. Следовательно, необходимы новые терапии.

Комбинация зидовудина либо с ddC, либо с ddl показала многообещающие результаты у ВИЧ инфицированных пациентов (New Eng. J. Med. 1992, 329(9) 581-587 и Program Abstract 1993 9R International Conference on AIDS, abstract US-B25-1). Была также изучена и повсеместно описана комбинация зидовудина и ЗТС. Однако следует отметить, что эти результаты являются удивительными, поскольку лекарственные средства с одним и тем же сайтом действия часто являются антагонистическими или аддитивными (Rev. Infect. Dis. 1982, 4, 255-260).

В настоящее время неожиданно обнаружили, что посредством комбинирования 141W94, зидовудина и ЗТС достигается синергичный анти-ВИЧ эффект. Признаком именно данного изобретения является то, что применение данной комбинации лекарственных средств должно обеспечить синергичные противовирусные эффекты, более полную супрессию вируса, супрессию вируса в течение более длительного периода, ограничить появление резистентных к лекарственному средству мутантов ВИЧ и позволить лучше справляться с токсичностями, связанными с лекарственным средством.

По одному аспекту изобретения предлагается комбинация, содержащая 141W94 или его физиологически функциональное производное, зидовудин или его физиологически функциональное производное и ЗТС или его физиологически функциональное производное.

Следует принимать во внимание, что зидовудин может существовать в кето- или енольной таутомерной форме, и применение такой таутомерной формы находится в пределах объема данного изобретения. ЗТС в норме будет предложен по существу свободным от соответствующего (+)-энантиомера, т.е. должно присутствовать не более чем примерно 5 мас.%/мас. соответствующего (+)-энантиомера, предпочтительно не более чем примерно 2 мас.%/мас., конкретно менее чем 1 мас.%/мас.

Термин "физиологически функциональное производное", как он используется здесь, включает в себя любую физиологически приемлемую соль, простой эфир, сложный эфир, соль такого сложного эфира 141W94, зидовудина или ЗТС; либо сольваты любого из них и их физиологически функциональные производные; либо любое другое соединение, которое при введении реципиенту способно давать (прямо или косвенно) такое соединение либо его антивирусно активный метаболит или остаток.

Предпочтительные сложные эфиры по изобретению независимо выбраны из следующей группы: (1) эфиры карбоновой кислоты, у которых некарбонильная группировка части карбоновой кислоты эфирной группы выбрана из нормальной или разветвленной цепи алкила (например, метила, н-пропила, трет-бутила или н-бутила), циклоалкила, алкоксиалкила (например, метоксиметила), аралкила (например, бензила), арилоксиалкила (например, феноксиметила), арила (например, фенила, возможно замещенного, например, галогеном, C₁₋₄алкилом или C₁₋₄алкокси) или amino; (2) эфиры сульфоновых кислот, такие как алкил- или аралкилсульфонил (например, метансульфонил); (3) эфиры аминокислот (например, L-валила или L-изолейцила) и (4) эфиры фосфоновых кислот. У таких сложных эфиров, если не указано иначе, любая присутствующая алкильная группировка предпочтительно содержит от 1 до 18 атомов углерода, конкретно от 1 до 6 атомов углерода, более конкретно от 1 до 4 атомов углерода. Любая циклоалкильная группировка, присутствующая в таких сложных эфирах, предпочтительно содержит фенильную группу. Любая ссылка на любое из вышеперечисленных соединений также включает в себя ссылку на его физиологически приемлемую соль.

Конкретно предпочтительные сложные эфиры представляют собой моно-, ди- и трифосфатные эфиры зидовудина, ЗТС (который, возможно, может быть блокирован) или любое другое соединение, которое при введении человеку способно давать (прямо или косвенно) ука-

занный моно-, ди- или трифосфатный сложный эфир.

Примеры физиологически приемлемых солей 141W94, зидовудина или ЗТС и их физиологически приемлемых производных включают в себя соли, полученные из подходящего основания, такие как соли щелочного металла (например натрия), щелочно-земельного металла (например магния), аммония или NX₄⁺ (где X представляет собой C₁₋₄алкил). Физиологически приемлемые соли атома водорода или аминогруппы включают в себя соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, молочная, винная, яблочная, изэтионовая, лактобионовая и янтарная кислоты, органических сульфоновых кислот, таких как метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая и п-толуолсульфоновая кислоты, и неорганических кислот, таких как соляная, серная, фосфорная и сульфаминовая кислоты. Физиологически приемлемые соли соединения гидроксигруппы включают в себя анион указанного соединения в сочетании с подходящим катионом, таким как Na⁺, NH₄⁺ и NX₄⁺ (где X представляет собой C₁₋₄алкильную группу).

Для терапевтического применения соли 141W94, зидовудина и ЗТС должны быть физиологически приемлемыми, т.е. они должны представлять собой соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания. Однако соли кислот или оснований, которые не являются физиологически приемлемыми, могут также находить применение, например в получении или очистке физиологически приемлемого соединения. Все соли, полученные как из физиологически приемлемых, так и не из физиологически приемлемых кислот или оснований, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Комбинации 141W94 или его физиологически функционального производного, зидовудина или его физиологически функционального производного и ЗТС или его физиологически функционального производного в дальнейшем относятся к комбинациям по изобретению.

Далее в настоящем изобретении предлагаются комбинации по изобретению для применения в терапии, в частности для лечения и/или профилактики ВИЧ инфекции, включая инфекции ВИЧ мутантов, несущих резистентность к нуклеозидным ингибиторам, в частности зидовудину, ЗТС, FTC, ddI, ddC или D4T либо их комбинациям, и нуклеозидным ингибиторам, таким как невирапин (Nevirapine) (BI-RG-587), ловирид (Lamivudine) (□-APA) и делавуридин (Delaviridine) (BMAP). Кроме того, комбинации по изобретению являются особенно полезными для лечения СПИД и связанных с ним клинических состояний, таких как пред-СПИД (ARC), прогрессирующая генерализованная лимфаденопатия (PGL), саркома Капоши, тромбоцитопеническая пурпура, СПИД-ассоциированные нев-

рологические состояния, такие как синдром деменции, обусловленный приобретенным иммунодефицитом, рассеянный склероз или тропический парапарез, а также состояний, анти-ВИЧ и ВИЧ-серопозитивных, включая такие состояния у бессимптомных пациентов.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения ВИЧ инфекции у инфицированного животного, например, у млекопитающего, включая человека, при котором указанное млекопитающее лечат терапевтически эффективным количеством комбинации 141W94, зидовудина и ЗТС или физиологически функционального производного любого из них.

Здесь ссылка на лечение распространяется на профилактику, также как на лечение установленных инфекций или симптомов.

Следует принимать во внимание, что соединения этой комбинации можно вводить одновременно, либо в одном и том же фармацевтическом препарате, либо в различных фармацевтических препаратах, либо последовательно. Если имеет место последовательное введение, задержка во введении второго и третьего активного ингредиента не должна быть такой, чтобы потерять преимущество синергичного терапевтического эффекта комбинации активных ингредиентов. Следует также понимать, что 141W94, зидовудин и ЗТС или физиологически функциональные производные любого из этих соединений, представляемые одновременно или последовательно, можно вводить индивидуально или в составах, либо в любой их комбинации. 141W94, зидовудин и ЗТС предпочтительно вводят одновременно или последовательно в отдельных фармацевтических препаратах, наиболее предпочтительно одновременно.

В настоящем изобретении также предлагается применение 141W94 в производстве лекарственного средства для введения одновременно или последовательно с зидовудином и ЗТС, соответственно, для лечения и/или профилактики ВИЧ инфекций и ассоциированных клинических состояний, описанных выше. Следует принимать во внимание, что 141W94, зидовудин или ЗТС (или, альтернативно ЗТС, FTC) или любую их комбинацию можно применять для производства вышеуказанного лекарственного средства.

Синергичные эффекты комбинации 141W94, зидовудина и ЗТС или физиологически функционального производного любого из этих соединений наблюдаются в пределах соотношения, например, от 1 до 20 : от 1 до 20 : от 1 до 10 (по массе), предпочтительно от 1 до 10 : от 1 до 10 : от 1 до 5 (по массе), конкретно от 1 до 3 : от 1 до 3 : от 1 до 2 (по массе). Приемлемые соотношения активных компонентов включают в себя 8:1:2, 7:1:2, 6:1:2 и 3:1:2 141W94:зидовудин:ЗТС.

Приемлемо использовать каждое соединение в комбинации в том количестве, в котором

оно проявляет антивирусную активность при применении отдельно.

Количество комбинации 141W94, зидовудина и ЗТС, которое требуется, чтобы быть эффективным в качестве анти-ВИЧ агента, разумеется, должно варьировать и в конечном счете находится в ведении медицинского профессионала. Факторами, которые следует учитывать, являются путь введения и природа препарата, масса тела животного, возраст и общее состояние, а также природа и тяжесть заболевания, которое нужно лечить.

Как правило, подходящая доза 141W94 для введения человеку может находиться в пределах от 5 до 100 мг на килограмм массы тела в сутки, преимущественно в пределах от 8 до 70 мг на килограмм массы тела в сутки, предпочтительно в пределах от 8 до 50 мг на килограмм массы тела в сутки.

Подходящая доза зидовудина должна находиться в пределах от 3 до 120 мг на килограмм массы тела реципиента в сутки, предпочтительно в пределах от 6 до 90 мг на килограмм массы тела в сутки и наиболее предпочтительно в пределах от 10 до 30 мг на килограмм массы тела в сутки.

Для ЗТС подходящая суточная доза должна находиться в пределах от примерно 0,3 до примерно 60 мг на килограмм массы тела реципиента в сутки, предпочтительно в пределах от 0,75 до 35 мг на килограмм массы тела в сутки, наиболее предпочтительно от 1,5 до 20 мг на килограмм массы тела в сутки, как, например, от 1 до 10 мг на килограмм массы тела в сутки.

Если не указано иначе, все массы активных ингредиентов вычисляются по существу по лекарственному средству. В случае физиологически функционального производного 141W94, зидовудина, ЗТС или сольвата любого из них цифры следует увеличить пропорционально. Желаемую дозу предпочтительно представляют как одну субдозу, две, три, четыре, пять, шесть или более чем шесть субдоз, которые вводят через соответствующие интервалы в течение суток. Эти субдозы можно вводить в виде стандартных лекарственных форм, например, содержащих от 1 до 1500 мг, предпочтительно от 5 до 1000 мг, наиболее предпочтительно от 10 до 700 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму. Альтернативно, если состояние реципиента этого требует, дозу можно вводить путем непрерывной инфузии.

Компоненты комбинации, которые можно отнести к активным ингредиентам, можно вводить для терапии животному, например, млекопитающему, включая человека, стандартным путем.

Хотя возможно вводить активные ингредиенты комбинации в виде сырых химических веществ, предпочтительно представлять их в виде фармацевтического препарата. Фармацевтические препараты по настоящему изобрете-

нию содержат комбинацию по изобретению вместе с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом и, возможно, другими терапевтическими агентами. Носитель (носители) должен быть приемлемым в том смысле, что он должен быть совместимым с другими ингредиентами состава и не должен являться вредным для его реципиента. Когда индивидуальные компоненты комбинации вводят по отдельности, каждый из них, как правило, представляют в виде фармацевтического препарата. В дальнейшем ссылки на препараты относятся, если не указано иначе, к препаратам, содержащим либо указанную комбинацию, либо ее компонент.

Комбинацию 141W94, зидовудина и ЗТС или физиологически функционального производного любого из них приемлемо представлять в виде фармацевтического препарата в стандартизированной лекарственной форме. Приемлемый препарат стандартизированной дозировки содержит активные ингредиенты в количествах от 10 мг до 3 г каждого, как, например, от 50 мг до 3 г каждого, например, от 100 мг до 2 г.

Возможно также комбинировать любые два из этих активных ингредиентов в стандартизированной лекарственной форме для одновременного или последовательного введения с третьим активным ингредиентом, например, типичная стандартизированная дозировка может содержать от 50 мг до 3 г каждого из соединений 141W94 и зидовудина, предпочтительно от 100 мг до 2 г каждого из соединений 141W94 и зидовудина, или от 50 мг до 3 г каждого из соединений 141W94 и ЗТС, предпочтительно от 100 мг до 2 г каждого из соединений 141W94 и ЗТС.

Следующим представленным признаком настоящего изобретения является стандартизированная лекарственная форма, содержащая, по меньшей мере, два активных ингредиента, выбранных из 141W94, зидовудина и ЗТС или физиологически функциональных производных любого из них и фармацевтически приемлемый носитель для них.

Следует принимать во внимание, что существенной частью изобретения является введение двух активных соединений, выбранных из 141W94, зидовудина и ЗТС, предпочтительно в виде предшественника по отношению к оставшемуся третьему активному ингредиенту, который следует вводить. Комбинации 141W94 и зидовудина, 141W94 и ЗТС и 141W94 являются предпочтительными, в частности, комбинация 141W94 и зидовудина.

Кроме того, авторы изобретения обнаружили, что при комбинировании вышеописанных соединений также наблюдается синергичный эффект.

Еще одним представленным признаком настоящего изобретения является комбинация, содержащая два соединения, выбранные из

141W94, зидовудина и ЗТС, при условии, что два соединения не являются зидовудином и ЗТС. Предпочтительно комбинацию вводят одновременно или последовательно с третьим оставшимся соединением.

Фармацевтические препараты часто прописывают пациенту в виде "пакетов пациента", содержащих полный курс лечения в единой упаковке, обычно в блистерной упаковке. Пакеты пациента имеют преимущество по сравнению с традиционными рецептами, в которых фармацевт выделяет запас фармацевтического средства для пациента из основного запаса, в том, что пациент всегда имеет доступ к вкладышу упаковки, находящемуся в пакете пациента, который обычно отсутствует в традиционных рецептах. Показано, что включение вкладыша в упаковку улучшает выполнение пациентом инструкций врача.

Следует понимать, что дополнительный желательный признак данного изобретения представляет собой назначение комбинации по изобретению посредством единого пакета пациента, либо пакетов пациента для каждого из препаратов, содержащих внутри упаковки вкладыш, инструктирующий пациента по правильному применению изобретения.

В дальнейшем аспекте изобретения предлагается тройной пакет, содержащий, по меньшей мере, один активный ингредиент 141W94, зидовудин, ЗТС или из комбинации по изобретению и информационный вкладыш, содержащий указания по применению комбинации по изобретению.

В другом аспекте изобретения предлагается тройной пакет, содержащий в сочетании для отдельного введения 141W94 или его физиологически функциональное производное, зидовудин или его физиологически функциональное производное и ЗТС или его физиологически функциональное производное.

Препараты включают в себя те, которые являются пригодными для перорального, ректального, назального, местного (включая трансдермальное, трансбуккальное и подъязычное), вагинального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное и внутрикожное) введения. Приемлемо представлять препараты в стандартной лекарственной форме, и их можно изготавливать любыми способами, хорошо известными специалистам в фармацевтике. Такие способы представляют следующий признак настоящего изобретения и включают в себя стадию, на которой активные ингредиенты приводят в контакт с носителем, который составляет один или более чем один вспомогательный ингредиент. Как правило, препараты изготавливают посредством тесного и однородного приведения в контакт активных ингредиентов либо с жидкими носителями, либо с тонко измельченными твердыми носителями, либо с теми и другими, а затем, если это необ-

ходимо, посредством придания формы продукту.

Препараты по настоящему изобретению, пригодные для перорального введения, можно представлять в виде дискретных единиц, таких как капсулы, таблетки, крахмальные облатки или таблетки, каждая из которых содержит предопределенное количество активных ингредиентов; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; либо в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или жидкой эмульсии типа вода-в-масле. Активный ингредиент также можно представлять в виде болюса, электуария или пасты.

Таблетку можно производить посредством прессования или формования, возможно с одним или более чем одним вспомогательным ингредиентом. Прессованные таблетки можно изготавливать посредством прессования в подходящем аппарате активных ингредиентов в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, возможно смешанных со связывающим веществом (например, повидоном), желатином, гидроксипропилметилцеллюлозой), смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, разрыхлителем (например, крахмальным гликолятом натрия, поперечно-связанным повидоном, поперечно-связанной натрийкарбоксиметилцеллюлозой), поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки можно производить посредством формования смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем, в подходящем аппарате. Таблетки возможно могут быть покрыты оболочкой или сделаны с маркировкой, и их можно изготавливать так, чтобы обеспечить медленное или регулируемое высвобождение активных ингредиентов при применении, например, с гидроксиметилцеллюлозой в варьирующих долях для обеспечения желаемого профиля высвобождения. Таблетки возможно могут быть снабжены энтеросолюбильной оболочкой, чтобы обеспечить высвобождение в частях кишечника, иных, чем желудок.

Препараты, пригодные для местного введения в рот, включают в себя лепешки, содержащие активные ингредиенты в корригентной основе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь; жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе. Препараты для ректального введения можно представлять в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, масло какао или салицилат.

Местное введение можно также осуществлять посредством трансдермального ионофоретического аппарата.

Препараты, пригодные для вагинального введения, можно представлять в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или аэрозольных препаратов, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые, по мнению специалистов, являются подходящими.

Фармацевтические препараты, пригодные для ректального введения, где носитель представляет собой твердое вещество, наиболее предпочтительно представлять в виде суппозитория стандартной дозы. Подходящие носители включают в себя масло какао и другие материалы, обычно применяемые специалистами. Суппозитории приемлемо формировать посредством смешивания активной комбинации с размягченным или растопленным носителем (носителями) с последующим охлаждением и формованием в формах.

Препараты, пригодные для парентерального введения, включают в себя водные и неводные изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические факторы и растворенные вещества, которые делают препарат изотоничным крови реципиента, которому он предназначен; водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие агенты и загущающие агенты; и липосомы или другие системы микрочастиц, которые разработаны так, чтобы доставлять соединения к компонентам крови либо к одному или более чем одному органу. Препараты можно представлять в запаянных контейнерах, содержащих однократную дозу или множественные дозы, например, в ампулах и флаконах, и можно хранить их в лиофилизированном состоянии, что требует только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, немедленно перед применением. Неподготовленные растворы для инъекций и суспензии можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного ранее типа.

Предпочтительными препаратами стандартных дозировок являются те, которые содержат суточную дозу или суточную субдозу активных ингредиентов, как описано ранее, или ее соответствующую часть.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, препараты по данному изобретению могут включать в себя другие агенты, приемлемые на уровне техники, с учетом типа интересующего препарата, например препараты, пригодные для перорального применения, могут включать в себя такие дополнительные агенты, как подсластители, загустители и корригенты.

Соединения комбинации по настоящему изобретению можно получить общепринятым способом. Например, зидовудин можно получить, как описано в патенте США 4,724,232,

включенном здесь путем ссылки. Зидовудин можно также получить от Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI 53233, USA.

141W94 можно получить, как описано в WO 94/05639, включенном здесь путем ссылки.

Способы получения ЗТС описаны среди прочего в международных заявках на патент №№ WO 91/17159, WO 92/20669 и WO 95/29174, включенных здесь путем ссылки.

Следующие примеры предназначены только для иллюстрации, но не предназначены, чтобы каким-либо образом ограничивать объем изобретения. "Активный ингредиент" означает 141W94, зидовудин, ЗТС, либо их составы, либо физиологически функциональное производное любого из вышеупомянутых соединений.

Пример 1. Препарат в таблетках.

Следующие препараты А, Б и В изготавливают посредством влажного гранулирования ингредиентов с раствором повидона с последующим добавлением стеарата магния и прессованием.

Препарат А

	мг/таблетка
Активный ингредиент	250
Лактоза В.Р. (Британская Фармакопея)	210
Повидон В.Р.	15
Крахмальный гликолят натрия	20
Стеарат магния	5
	500

Препарат Б

	мг/таблетка
Активный ингредиент	250
Лактоза В.Р.	150
Avicel PH 101	60
Повидон В.Р.	15
Крахмальный гликолят натрия	20
Стеарат магния	5
	500

Препарат В

	мг/таблетка
Активный ингредиент	250
Лактоза В.Р.	200
Крахмал	50
Повидон	5
Стеарат магния	4
	359

Следующие препараты Г и Д изготавливают посредством прямого прессования смешанных ингредиентов. Лактоза в препарате Д получена посредством прямого прессования (Dairy Crest "Zeragox").

Препарат Г

	мг/таблетка
Активный ингредиент	250
Прежелатинизированный крахмал NF15	150
	400

Препарат Д

	мг/таблетка
Активный ингредиент	250
Лактоза В.Р.	150
Avicel	100
	500

Препарат Е (препарат с регулируемым высвобождением).

Препарат изготавливают посредством влажного гранулирования ингредиентов с раствором повидона с последующим добавлением стеарата магния и прессованием.

	мг/таблетка
Активный ингредиент	500
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel K4M Premium)	112
Лактоза В.Р.	53
Повидон В.Р.	28
Стеарат магния	7
	700

Высвобождение лекарственного средства имеет место в течение периода примерно в 6-8 ч и завершается через 12 ч.

Пример 2. Препараты в форме капсул.

Препарат А.

Препарат в форме капсул изготавливают посредством смешивания ингредиентов препарата Г из примера 1 выше и заполнения ими твердой желатиновой капсулы из двух частей. Препарат Б (ниже) готовят подобным способом.

Препарат Б

	мг/капсула
Активный ингредиент	250
Лактоза В.Р.	143
Крахмальный гликолят натрия	25
Стеарат магния	2
	420

Препарат В

	мг/капсула
Активный ингредиент	250
Macrogel 4000 В.Р.	350
	600

Капсулы препарата В изготавливают посредством плавления Macrogel 4000 В.Р., диспергирования активного ингредиента в расплаве и заполнения расплавом твердой желатиновой капсулы из двух частей.

Препарат Г

	мг/капсула
Активный ингредиент	250
Лецитин	100
Арахисовое масло	100
	450

Капсулы препарата Г изготавливают посредством диспергирования активного ингредиента

в лецитине и арахисовом масле и заполнения дисперсией мягких, эластичных желатиновых капсул.

Препарат Д

	мг/капсула
Активный ингредиент	150,0
Витамин Е TPGS	400,0
Полиэтиленгликоль 400 NF	200,5
Пропиленгликоль USP	39,5

Четыре (4) килограмма (кг) витамина Е TPGS (полученного от Eastman Chemical Co.) нагревали при 50°C, пока он не становился разжиженным. К разжиженному витамину Е TPGS добавляли 2,005 кг полиэтиленгликоля 400 (ПЭГ 400) (низший альдегид, <10 млн⁻¹, получен от Union Carbide или Dow Chemical Co.), нагретого до 50°C, и смешивали до образования гомогенного раствора. Полученный раствор нагревали до 65°C. 1,5 кг активного ингредиента растворяли в разжиженном растворе витамина Е TPGS и ПЭГ 400. Добавляли 0,395 кг пропиленгликоля комнатной температуры и смешивали до образования гомогенного раствора. Раствор охлаждали до 28-35°C. Затем раствор дегазировали. Смесь инкапсулировали предпочтительно при 28-35°C при достаточном массовом эквиваленте до 150 мг свободного от летучих веществ соединения, в продолговатые размера 12, белые непрозрачные мягкие желатиновые капсулы с использованием аппарата для заполнения капсул. Оболочки капсул высушивали до постоянной достаточной влажности 3-6% воды и твердости оболочки 7-10 Ньютон и помещали в подходящий контейнер.

Препарат Е (капсула с регулируемым высвобождением).

Следующий препарат в капсулах с регулируемым высвобождением изготавливали посредством экструдирования ингредиентов а, б и в с использованием экструдера с последующим приданием экструдату сферической формы и высушивания. Высушенные шарики затем покрывали мембраной, регулирующей высвобождение (г), и заполняли ими твердую желатиновую капсулу из двух частей.

	мг/капсула
(а) Активный ингредиент	250
(б) Микрористаллическая целлюлоза	125
(в) Лактоза В. Р.	125
(г) Этилцеллюлоза	13
	513

Пример 3. Препарат для инъекций.

Препарат А

	мг
Активный ингредиент	200
Раствор соляной кислоты 0,1М или раствор гидроксида натрия 0,1М, сколько необходимо до рН	от 4,0 до 7,0
Стерильная вода, сколько необходимо до	10 мл

Активный ингредиент растворяют в большей части воды (35-40°C) и доводят рН до значения между 4,0 и 7,0 соляной кислотой или гидроксидом натрия соответственно. Затем объем смеси доводят водой и фильтруют через стерильный фильтр с микропорами в стерильный 10 мл флакон желтого стекла (тип 1) и герметизируют стерильными крышками и верхним изолирующим слоем.

Препарат Б

Активный ингредиент	125 мг
Стерильный апиrogenный, рН 7, фосфатный буфер, сколько необходимо до	25 мл

Пример 4. Внутримышечная инъекция.

Активный ингредиент	200 мг
Бензиловый спирт	0,10 г
Гликофуrol 75	1,45 г
Вода для инъекций, сколько необходимо до	3,00 мл

Активный ингредиент растворяют в гликофуrole. Затем добавляют бензиловый спирт, растворяют и добавляют воду до 3 мл. Затем смесь фильтруют через стерильный фильтр с микропорами и герметизируют в стерильные 3 мл флаконы желтого стекла (тип 1).

Пример 5. Сироп.

Активный ингредиент	250 мг
Раствор сорбита	1,50 г
Глицерин	2,00 г
Бензоат натрия	0,005 г
Корригент Персик 17.42.3169	0,0125 мл
Очищенная вода, сколько необходимо до	5,00 мл

Активный ингредиент растворяют в смеси глицерина и большей части очищенной воды. Затем к раствору добавляют водный раствор бензоата натрия с последующим добавлением раствора сорбита и, наконец, корригента. Объем доводят очищенной водой и хорошо перемешивают.

Пример 6. Суппозиторий.

	мг/капсула суппозитория
Активный ингредиент	250
Твердый жир, В.Р. (Witepsol H15-Dynamit Nobel)	1770
	2020

Одну пятнадцатую Witepsol H15 плавят в котле с паровой рубашкой при максимуме 45°C. Активный ингредиент просеивают через 200 мкм сито и добавляют к расплавленной основе с перемешиванием с использованием Silverson, снабженного режущей головкой, до достижения ровной дисперсии. Поддерживая смесь при 45°C, к суспензии добавляют оставшийся Witepsol H15 и перемешивают до получения однородной смеси. Всю суспензию пропускают че-

рез 250 мкм сетку из нержавеющей стали и дают остыть до 45°C при непрерывном перемешивании. При температуре от 38 до 40°C подходящие 2 мл пластмассовые формы заполняют 2,02 г смеси. Суппозиториям дают остыть до комнатной температуры.

Пример 7. Пессарии.

	мг/пессарий
Активный ингредиент	250
Безводная декстроза	380
Картофельный крахмал	363
Стеарат магния	7
	1000

Вышеуказанные ингредиенты смешивают непосредственно и изготавливают пессарии посредством прямого прессования полученной смеси.

Результаты биологического теста

Высшие и низшие плазменные уровни

Высшие и низшие значения концентраций в микромолях, использованные в данном исследовании, взяты из определенных клинически высших и низших плазменных уровней. Эти значения должны были отражать действительные высшие и низшие плазменные уровни, достигнутые у пациентов при применении терапевтических доз каждого лекарственного средства в качестве единственного агента.

Антивирусная активность по отдельности и в комбинации Анти-ВИЧ анализ. Клеточную линию MT4, трансформированную лимфотропным вирусом Т-клеток человека типа 1, выращивали и инфицировали штаммом 3В или штаммом MN ВИЧ-1 (Advanced Biotechnologies Inc., Columbia, Maryland) в 10-кратном количестве, необходимом, чтобы вызывать 50% снижение роста клеток MT4 ($10 \times \text{TCID}_{50}$, 2×10^4 колониеобразующих единиц на клетку), если не указано иначе. Готовили также ложно инфицированные клетки. После 1 ч инкубации клетки раскапывали на 96-луночные платы по 12×10^4 клеток на лунку. Лунки содержали различные концентрации зидовудина и высшие и низшие плазменные уровни 141W94 и 3ТС. Инфицированные Т-лимфобластоидные клетки инкубировали в течение 5 дней, чтобы получить ВИЧ-1-опосредованное ингибирование роста. Затем платы обрабатывали 28 мкл 5% Nonidet P-40 (Sigma) в забуференном фосфатом физиологическом растворе (ФСБ), и 60 мкл образцы переносили в 96-луночные платы с фильтром на дне (Idexx Corp.). Платы помещали в автоматический аппарат для анализа (Idexx Screen Machine), который добавлял пропидиумидиод в каждую лунку, осуществлял серию отмывок и определял итоговую флуоресценцию (Е). Показано, что флуоресценция прямо коррелирует с количеством клеток, что позволяет вычислить ВИЧ-1-опосредованный цитопатический эффект (ЦПЕ). Определили, что неинфицированные

клетки обладали 0% ЦПЕ, а инфицированные необработанные клетки обладали 100% ЦПЕ. Определяли процент ингибирования ВИЧ-1-индуцированного ЦПЕ и $\text{IC}_{95\text{S}}$ (95% ингибирующую концентрацию).

На фигуре графически показаны результаты для комбинации 141W94, зидовудина и 3ТС в сравнении с 141W94, зидовудином и 3ТС по отдельности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация для лечения ВИЧ-инфекций вне центральной нервной системы, содержащая тетрагидро-3-фураниловый эфир $3\text{S}-[3\text{R}^*(1\text{R}^*,2\text{S}^*)]-[3-[[4\text{-аминофенил}]\text{сульфонил}]](2\text{-метилпропил})\text{-амино}-2\text{-гидрокси}-1\text{-}(\text{фенилметил})\text{-пропил}-\text{карбаминовой кислоты}$ или его физиологически функциональное производное, зидовудин или его физиологически функциональное производное и (2R, цис)-4-амино-1-(2-гидроксиметил-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-пиримидин-2-он или его физиологически функциональное производное, где соотношение этих трех компонентов находится в диапазоне от 1 до 10 : от 1 до 10 : от 1 до 5 по массе.

2. Комбинация по п.1, содержащая тетрагидро-3-фураниловый эфир $3\text{S}-[3\text{R}^*(1\text{R}^*,2\text{S}^*)]-[3-[[4\text{-аминофенил}]\text{сульфонил}]](2\text{-метилпропил})\text{-амино}-2\text{-гидрокси}-1\text{-}(\text{фенилметил})\text{-пропил}-\text{карбаминовой кислоты}$, зидовудин и (2R, цис)-4-амино-1-(2-гидроксиметил-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-пиримидин-2-он.

3. Комбинация по любому из пп.1-2 для применения в медицине.

4. Комбинация по любому из пп.1-2 для применения при лечении ВИЧ-инфекций.

5. Комбинация по любому из пп.1-2 для применения при лечении ВИЧ-инфекции, резистентной к нуклеозидным или нуклеозидным ингибиторам.

6. Комбинация по любому из пп.1-2 для применения при лечении СПИДа.

7. Фармацевтический препарат, содержащий комбинацию по любому из пп.1-2 в сочетании с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем для нее.

8. Препарат по п.7 в стандартной лекарственной форме.

9. Применение тетрагидро-3-фуранилового эфира $3\text{S}-[3\text{R}^*(1\text{R}^*,2\text{S}^*)]-[3-[[4\text{-аминофенил}]\text{сульфонил}]](2\text{-метилпропил})\text{-амино}-2\text{-гидрокси}-1\text{-}(\text{фенилметил})\text{-пропил}-\text{карбаминовой кислоты}$ в производстве лекарственного средства для введения либо одновременно, либо последовательно с зидовудином и (2R, цис)-4-амино-1-(2-гидроксиметил-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-пиримидин-2-оном для лечения ВИЧ-инфекции вне центральной нервной системы.

10. Применение зидовудина в производстве лекарственного средства для введения одновременно или последовательно с

временно или последовательно с тетрагидро-3-фураниловым эфиром 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-аминофенил]сульфонил](2-метилпропил)-амино]-2-гидрокси-1-(фенилметил)пропил]-карбаминовой кислоты и (2R, цис)-4-амино-1-(2-гидроксиметил-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-пиримидин-2-оном для лечения ВИЧ-инфекции вне центральной нервной системы.

11. Применение (2R, цис)-4-амино-1-(2-гидроксиметил-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-пиримидин-2-она в производстве лекарственного средства для введения одновременно или последовательно с тетрагидро-3-фураниловым эфиром 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-аминофенил]сульфонил](2-метилпропил)-амино]-2-гидрокси-1-(фенилметил)пропил]-карбаминовой кислоты и зидовудином для лечения ВИЧ-инфекции вне центральной нервной системы.

12. Применение по любому из пп.9-11 для лечения ВИЧ-инфекции, резистентной к нуклеозидным или нуклеотидным ингибиторам.

13. Применение по любому из пп.9-11 при лечении СПИД-ассоциированных состояний.

14. Пакет пациента, содержащий, по меньшей мере, один активный ингредиент, выбранный из тетрагидро-3-фуранилового эфира 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-аминофенил]сульфонил](2-метилпропил)-амино]-2-гидрокси-1-

(фенилметил)пропил]-карбаминовой кислоты, зидовудина и (2R, цис)-4-амино-1-(2-гидроксиметил-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-пиримидин-2-она, и информационный вкладыш, содержащий указания по применению всех трех активных ингредиентов.

10x TCID₅₀ ВИЧ 3В зидовудин, 141W94 и 3ТС, добавленные при низших уровнях

