



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0707769-6 A2**



(22) Data de Depósito: 12/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)

(51) Int.CI.:
A61K 31/196
A61P 31/16

**(54) Título: TRATAMENTOS ANTIVIRAIS
INTRAVENOSOS**

(30) Prioridade Unionista: 13/02/2006 US 60/772,748,
12/04/2006 US PCT/US2006/013535, 12/04/2006 US
PCT/US2006/013535, 13/02/2006 US 60/772,748

(73) Titular(es): Biocryst Pharmaceuticals, INC.

(72) Inventor(es): John Michael Kilpatrick, Pooran Chand, Shane
Arnold, Shanta Bantia, Yarlagadda Sudhakara Babu

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007003755 de 12/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007095218de 23/08/2007

(57) Resumo: TRATAMENTOS ANTI VIRAIS INTRAVENOSOS. A
presente invenção refere-se a formas de dosagens unitárias, kits,
e métodos úteis para tratar infecções virais.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TRATAMENTOS ANTIVIRAIS INTRAVENOSOS".

Pedidos de Patente Relacionados

Este documento de patente reivindica o benefício de prioridade 5 de Pedido de Patente dos Estados Unidos nº 60/772.748, depositado em 13 de fevereiro de 2006, e de Pedido de Patente Internacional nº PCT/US2006/013535, depositado em 12 de abril de 2006, cujos pedidos de Patente são aqui incorporados através de referência.

Antecedentes

10 O inibidor de vírus influenza de neuraminidase peramivir possui atividade marcada contra o vírus influenza *in vitro* e em camundongos experimentalmente infectados (Govorkova e outros, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(10), 2723-2732 (2001); e Smee e outros, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(3), 743-748 (2001)).

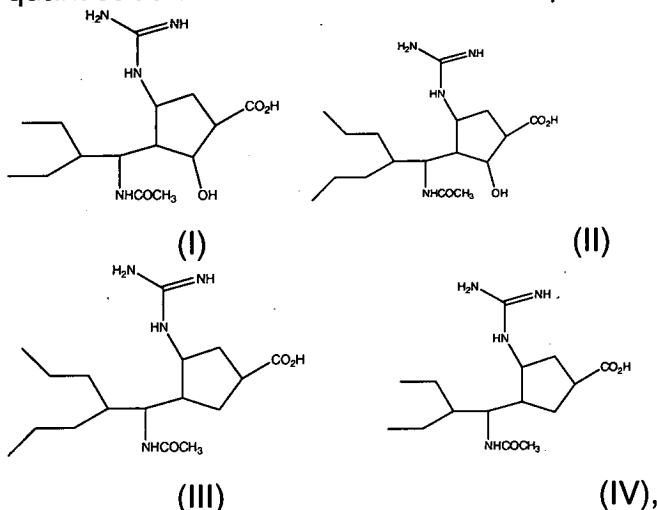
15 Infelizmente, testes clínicos utilizando este fármaco mostraram um efeito terapêutico subideal em infecção de influenza em seres humanos após administração oral durante um período de dias. Atualmente há uma necessidade por métodos e formulações que sejam úteis para tratamento de infecções virais (*por exemplo*, infecções de influenza) em seres humanos.

20 Sumário da Invenção

Foi inesperadamente descoberto que uma administração intravenosa única de peramivir a um camundongo é eficaz para tratar influenza. Estas descobertas são inesperadas não apenas por causa da alta eficácia de uma única administração do composto, mas também por causa 25 da baixa dose do composto que foi constatado fornecer tratamento eficaz. A capacidade para obter efeitos terapeuticamente úteis com uma única administração é importante entre outras coisas porque ela minimiza consequências de submissão de paciente resultantes da necessidade por múltiplas administrações. Adicionalmente, a administração de uma baixa 30 dose é importante porque ela minimiza custo e o potencial para efeitos colaterais. Foi também inesperadamente descoberto que injeções intravenosas e intramusculares de peramivir a seres humanos fornece altas

concentrações de plasma de peramivir com uma meia vida prolongada.

Conseqüentemente, em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratar uma infecção viral (*por exemplo*, uma infecção de influenza) em um ser humano compreendendo administração de uma quantidade antiviral eficaz de um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



10 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ao ser humano por uma rotina intravenosa.

A invenção também fornece um método para inibir uma neuraminidase em um ser humano compreendendo administração de uma quantidade inibitória eficaz de um composto de fórmula I, II, III, ou IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ao ser humano por uma rotina intravenosa.

A invenção também fornece uma forma de dosagem unitária que é adequada para administração intravenosa a um ser humano compreendendo até cerca de 400 mg de um composto de fórmula I, II, III, ou IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

A invenção também fornece uma forma de dosagem unitária que é adequada para administração intravenosa a um ser humano compreendendo até cerca de 1.000 mg (*por exemplo*, até cerca de 800, 600, 500, 400, 300, 200, 150, 100, ou 75 mg) de um composto de fórmula I, II, III, 25 ou IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

A invenção também fornece um *kit* compreendendo materiais de empacotamento, um composto de fórmula I, II, III, ou IV, ou um sal

farmaceuticamente aceitável deste, e instruções para administração do composto a um ser humano por uma rotina intravenosa.

A invenção também fornece o uso de um composto de fórmula I, II, III, ou IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de 5 um medicamento para injeção intravenosa para aumentar uma expectativa de vida ou reduzir uma mortalidade em um grupo de mamíferos expostos a uma fonte de um vírus influenza, através de injeção intravenosa de uma dose do medicamento em cada membro do grupo que apresenta sintomas clínicos de infecção.

10 A invenção também fornece o uso de um composto de fórmula I, II, III, ou IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para injeção intravenosa para aumentar uma expectativa de vida ou reduzir uma mortalidade em um grupo de mamíferos expostos a uma fonte de um vírus influenza, através de injeção intravenosa de uma 15 dose do medicamento em cada membro do grupo.

Breve Descrição das Figuras

Figura 1. A figura 1 representa curvas de tempo de concentração de peramivir de plasma depois de 15 minutos de infusões intravenosas de peramivir a voluntários humanos sadios.

20 Figura 2. A figura 2 representa curvas de tempo de concentração de peramivir de plasma depois de injeções intramusculares de peramivir a voluntários humanos sadios.

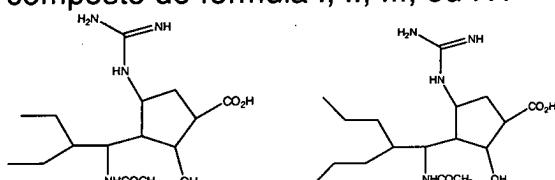
Descrição Detalhada

O inibidor de vírus influenza de neuraminidase peramivir foi 25 previamente constatado possuir atividade marcada contra vírus influenza *in vitro* e em camundongos experimentalmente infectados (Govorkova e outros, (2001); e Smee e outros, (2001)). Infelizmente, testes clínicos usando este fármaco mostraram um efeito inibitório inadequado em influenza em humanos. Este efeito foi atribuído a uma má adsorção do 30 fármaco quando administrado uma vez diariamente oralmente em pacientes.

Foi descoberto que peramivir é bem-adsorvido quando administrado intravenosamente (i.v.) em camundongos e que o composto

subsiste em níveis relativamente altos no plasma durante pelo menos 6 horas. Uma série de experimentos apresentados aqui indica que um único tratamento de peramivir dado i.v. protegerá camundongos infectados com um vírus influenza.

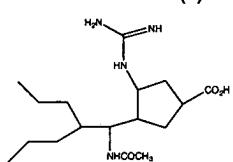
Conseqüentemente, certas modalidades da presente invenção fornecem um método para tratar uma infecção viral em um humano compreendendo administração de uma quantidade antiviral eficaz de um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



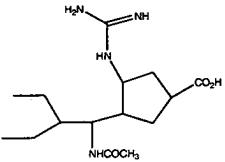
10

(I)

(II)



(III)



(IV),

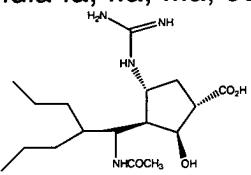
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ao ser humano por uma rotina intravenosa.

15

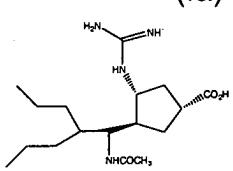
Em certas modalidades, o composto de fórmula I, II, III, ou IV é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:



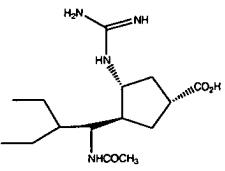
(Ia)



(IIa)



(IIIa)



(IVa),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em certas modalidades, a infecção viral é uma infecção de influenza. Em certas modalidades, a infecção viral é uma infecção de influenza tipo A ou tipo B. Em certas modalidades, a infecção viral é

causada por uma cepa de vírus representada pela fórmula H_xN_y em que X é um número inteiro de 1 a 16 e Y é um número inteiro de 1 a 9. Em certas modalidades, o influenza é um influenza H3N2, H1N1, H5N1, aviário, ou sazonal.

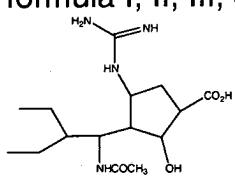
5 Em certas modalidades, a quantidade antiviral eficaz é até cerca de 800 mg. Em certas modalidades, a quantidade antiviral eficaz é até cerca de 400 mg. Em certas modalidades, a quantidade antiviral eficaz é até cerca de 300 mg. Em certas modalidades, a quantidade antiviral eficaz é até cerca de 200 mg.

10 Em certas modalidades, a dose eficaz integral é administrada em uma administração intravenosa. Em certas modalidades, a dose eficaz integral é administrada em administrações intravenosas múltiplas.

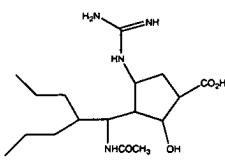
Em certas modalidades, um composto ou fórmula Ia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, é administrado.

15 Em certas modalidades, a concentração de plasma do composto é maior do que a IC_{50} do vírus que causa uma infecção viral 12 horas após uma administração do composto.

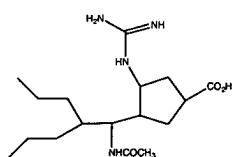
20 Certas modalidades da presente invenção fornecem um método para inibir uma neuraminidase em um ser humano compreendendo administração de uma quantidade inibitória eficaz de um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



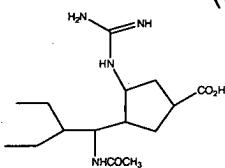
(I)



(II)



(III)

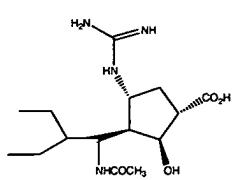


(IV),

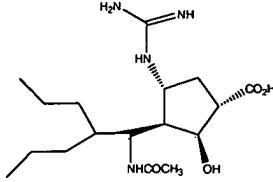
25 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ao ser humano por uma rotina intravenosa.

Em certas modalidades, o composto de fórmula I, II, III, ou IV é

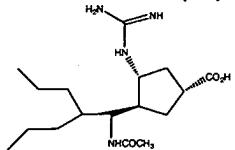
um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou Iva:



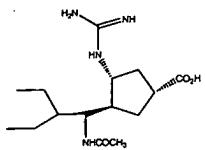
(Ia)



(IIa)



(IIIa)



(IVa),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em certas modalidades, a quantidade inibitória eficaz é até cerca de 800 mg. Em certas modalidades, a quantidade inibitória eficaz é até cerca de 400 mg. Em certas modalidades, a quantidade inibitória eficaz é até cerca de 300 mg. Em certas modalidades, a quantidade inibitória eficaz é até cerca de 200 mg.

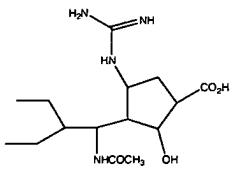
Em certas modalidades, a dose inibitória eficaz integral é administrada em uma administração intravenosa. Em certas modalidades, a dose inibitória eficaz integral é administrada em administrações intravenosas múltiplas.

Em certas modalidades, um composto de fórmula Ia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, é administrado.

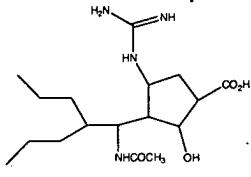
Em certas modalidades, os métodos podem além disso compreender administração oralmente de um inibidor de neuraminidase ao ser humano.

Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é carboxilato de oseltamivir.

Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é um composto de fórmula I, II, III, ou IV:

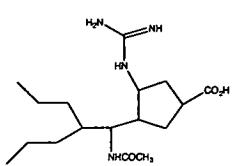


(I)

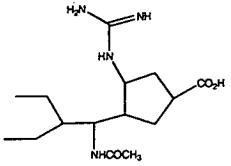


(II)

25



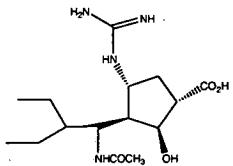
(III)



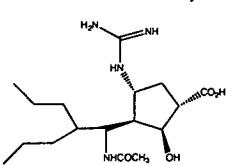
(IV),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

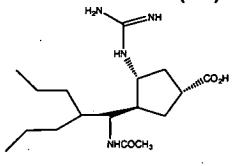
Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase que é
5 administrado oralmente é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:



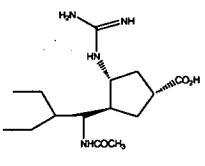
(Ia)



(IIa)



(IIIa)



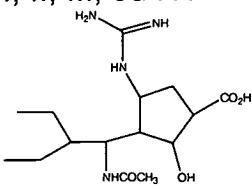
(IVa),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

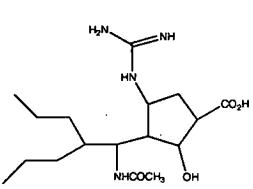
Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é um composto de fórmula Ia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase que é
15 administrado oralmente é administrado durante até 20 dias. Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é administrado durante até 10 dias. Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é administrado durante até 5 dias.

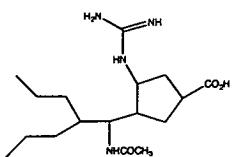
20 Certas modalidades da presente invenção fornecem uma forma de dosagem unitária que é adequada para administração intravenosa a um humano, compreendendo até cerca de 800 mg de um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



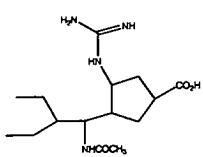
(I)



(II)



(III)

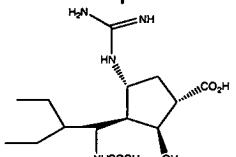


(IV),

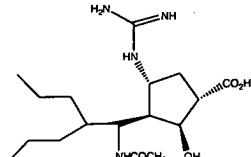
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em certas modalidades, o composto de fórmula I, II, III, ou IV é

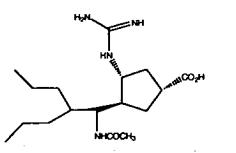
5 um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:



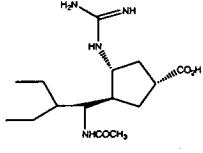
(Ia)



(IIa)



(IIIa)

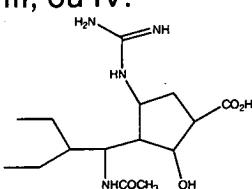


(IVa),

10 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

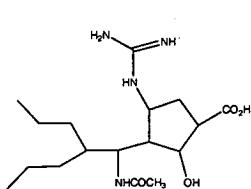
Em certas modalidades, a forma de dosagem unitária compreende até cerca de 400 mg do composto ou sal. Em certas modalidades, a forma de dosagem unitária compreende até cerca de 300 mg do composto ou sal. Em certas modalidades, a forma de dosagem 15 unitária compreende até cerca de 200 mg do composto ou sal.

Certas modalidades da presente invenção fornecer Kit, compreendendo materiais de empacotamento, um composto de fórmula I, II, III, ou IV:

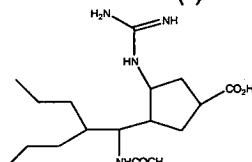


20

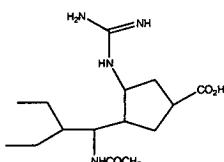
(I)



(II)



(I)



(IV),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e instruções para

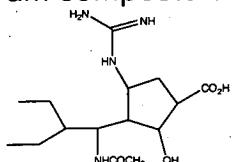
administração do composto a um ser humano por uma rotina intravenosa.

Em certas modalidades, o composto é fornecido em uma formulação adequada para administração intravenosa.

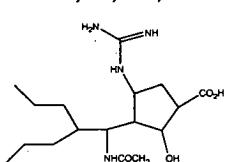
Em certas modalidades, o *kit* compreende até cerca de 800 mg 5 do composto ou sal. Em certas modalidades, o *kit* compreende até cerca de 400 mg do composto ou sal. Em certas modalidades, o *kit* compreende até cerca de 300 mg do composto ou sal. Em certas modalidades, o *kit* compreende até cerca de 200 mg do composto ou sal.

10 Certas modalidades da presente invenção fornecem um *kit* compreendendo materiais de empacotamento, uma forma de dosagem unitária tal como descrito aqui, e instruções para administração do composto a um ser humano por uma rotina intravenosa.

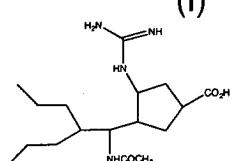
Certas modalidades da presente invenção fornecem um uso de 15 um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



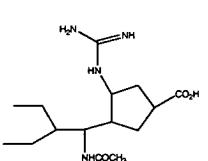
(I)



(II)



(III)



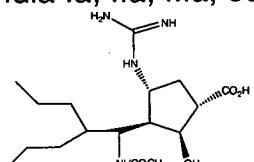
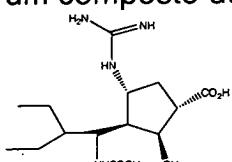
(IV),

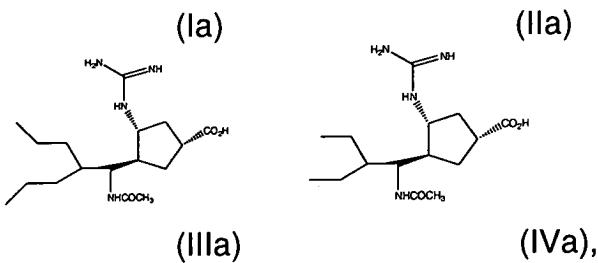
15

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para injeção intravenosa para aumentar uma expectativa de vida ou reduzir uma mortalidade em um grupo de mamíferos expostos a uma fonte de um vírus influenza, através de injeção intravenosa de uma dose do medicamento em cada membro do grupo que apresenta sintomas clínicos de infecção.

20

Em certas modalidades, o composto de fórmula I, II, III, ou IV é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:



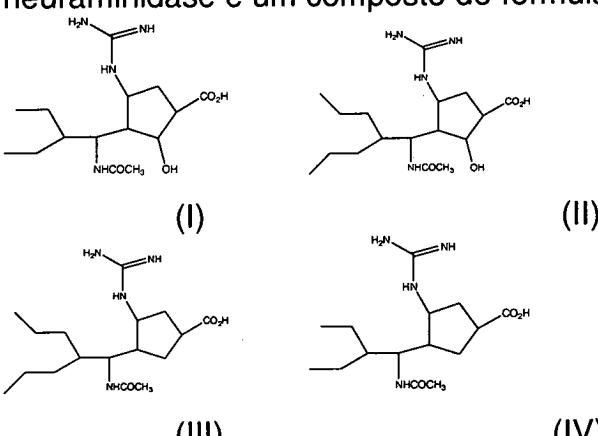


ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5 Em certas modalidades, o vírus influenza é um vírus influenza aviário. Em certas modalidades, o vírus influenza é um vírus influenza tipo A ou tipo B. Em certas modalidades, o vírus influenza é H5N1, ou uma cepa mutante deste. Em certas modalidades, o vírus influenza é uma cepa de vírus representada pela fórmula H_xN_y em que X é um número inteiro de 1 a 10 16 e Y é um número inteiro de 1 a 9. Em certas modalidades, o vírus influenza é um vírus influenza H3N2, H1N1, H5N1, aviário, ou sazonal.

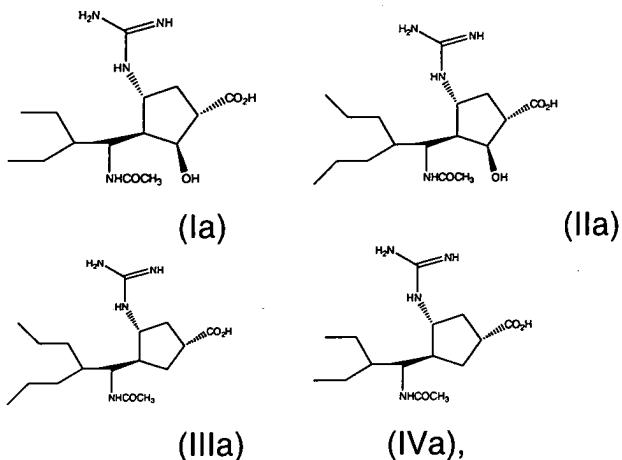
15 Em certas modalidades, cada membro do grupo que apresenta sintomas de infecção recebe apenas uma dose intravenosa do medicamento. Em certas modalidades, cada membro do grupo que apresenta sintomas de infecção recebe doses intravenosas múltiplas do medicamento.

20 Em certas modalidades, os membros do grupo que apresenta sintomas clínicos de infecção são tratados oralmente com um inibidor de neuraminidase. Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase é carboxilato de oseltamivir. Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase é um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



25 (III) (IV),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:

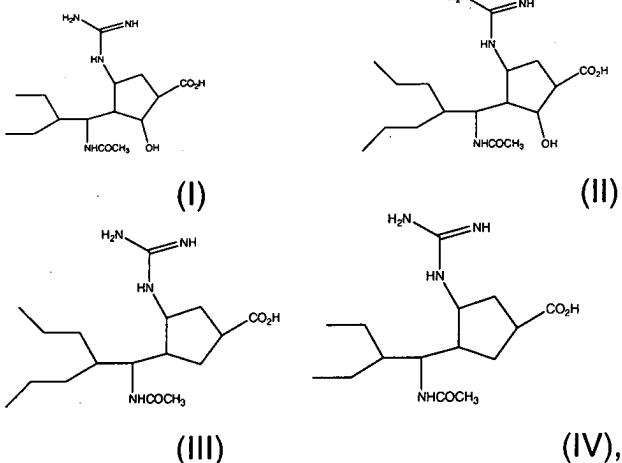


5 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase é um composto de fórmula 1a, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em certas modalidades, a fonte do vírus é um pássaro infectado. Em certas modalidades, a fonte do vírus é um mamífero que apresenta sintomas de infecção.

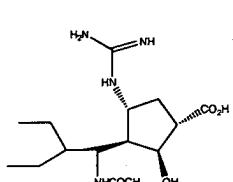
Em certas modalidades, o uso é para reduzir uma mortalidade.

Certas modalidades da presente invenção fornecem um uso de um composto de fórmula I, II, III, ou IV:

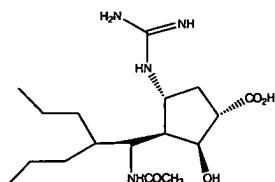


ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para injeção intravenosa para aumentar uma expectativa de vida ou reduzir uma mortalidade em um grupo de mamíferos expostos a uma fonte de um vírus influenza, através de injeção intravenosa de uma dose do medicamento em cada membro do grupo.

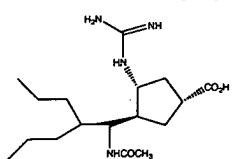
Em certas modalidades, o composto de fórmula I, II, III, ou IV é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:



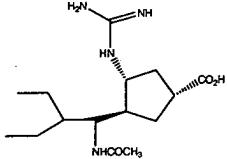
(Ia)



(IIa)



(IIIa)



(IVa),

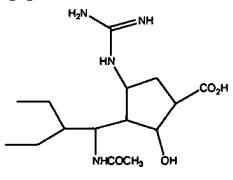
5 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em certas modalidades, o vírus influenza é um vírus influenza aviário. Em certas modalidades, o vírus influenza aviário é H5N1, ou uma cepa mutante deste. Em certas modalidades, o vírus influenza é uma cepa de vírus representada pela fórmula H_xN_y em que X é um número inteiro de 1 10 a 16 e Y é um número inteiro de 1 a 9. Em certas modalidades, o vírus influenza é um vírus influenza tipo A ou tipo B. Em certas modalidades, o vírus influenza é um vírus influenza H3N2, H1N1, H5N1, aviário, ou sazonal.

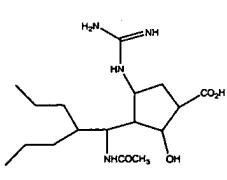
15 Em certas modalidades, cada membro do grupo recebe apenas uma dose intravenosa do medicamento. Em certas modalidades, cada membro do grupo recebe doses intravenosas múltiplas do medicamento.

Em certas modalidades, os membros do grupo são tratados oralmente com um inibidor de neuraminidase. Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase é carboxilato de oseltamivir. Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase é um composto de fórmula I, II, III,

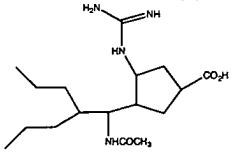
20 ou IV:



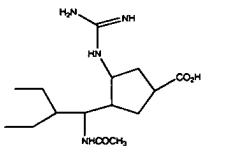
(I)



(II)



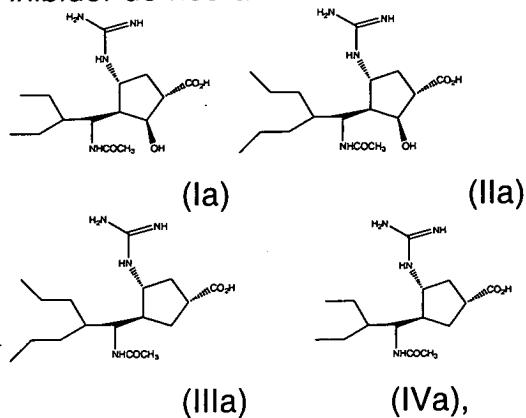
(III)



(IV),

25 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em certas modalidades, o

inibidor de neuraminidase é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:

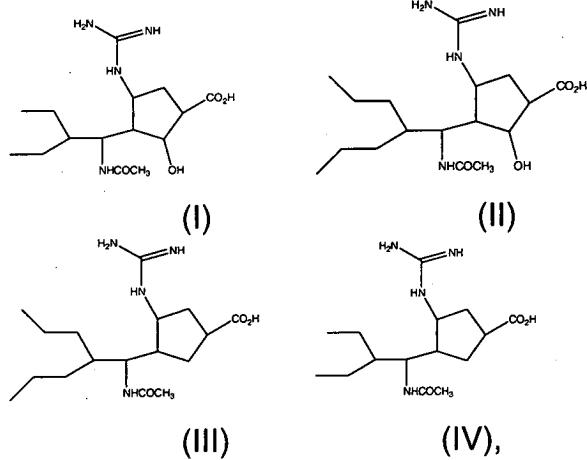


ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em certas modalidades, o inibidor de neuraminidase é um composto de fórmula 1a, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em certas modalidades, a fonte do vírus é um pássaro infectado. Em certas modalidades, a fonte do vírus é um mamífero que apresenta sintomas de infecção.

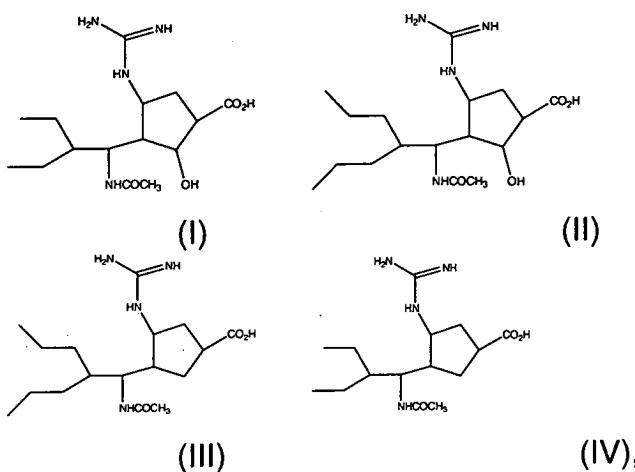
Em certas modalidades, o uso é para reduzir a mortalidade.

Certas modalidades da presente invenção fornecem um uso de um composto de fórmula I, II, III, ou IV :



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para injeção intravenosa para obter uma concentração de plasma em um ser humano do composto que é eficaz para tratar um vírus através de injeção intravenosa de uma dose do medicamento no ser humano.

Certas modalidades da presente invenção fornecem um uso de
25 - um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



5 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para injeção intramuscular para obter uma concentração de plasma em um ser humano do composto que é eficaz para tratar um vírus através de injeção intramuscular de uma dose do medicamento no ser humano.

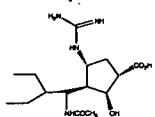
10 Em certas modalidades, a concentração de plasma do composto
é maior do que a IC₅₀ do vírus 12 horas após injeção do composto.

Camundongos infectados com influenza A/de pato/MN/1525/81 (H5N1) vírus foram tratados uma única vez i.v. 1 hora pré-exposição ao vírus com peramivir em doses de 20, 10 e 3 mg/kg. Peramivir foi 15 significantemente protetor aos camundongos nas duas dosagens mais elevadas usadas, tal como visto por prevenção de mortes, diminuição de consolidação pulmonar, e inibição de títulos de vírus pulmonar. A dose de 3 mg/kg foi moderadamente inibitória a parâmetros pulmonares. O composto pareceu bem-tolerado em controlos de toxicidade concomitantemente 20 conduzidos. Estes dados indicam que um tratamento de peramivir i.v. único é eficaz em camundongos infectados por vírus influenza.

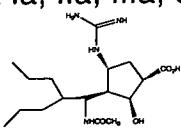
Os compostos usados na invenção são conhecidos na técnica e podem ser sintetizados pelo trabalhador da técnica usando métodos disponíveis (veja, por exemplo, Patente dos Estados Unidos nº 6.562.861).

25 Valores específicos listados aqui para radicais, substituintes, e faixas, são para ilustração apenas; eles não excluem outros valores definidos ou outros valores dentro de faixas definidas para os radicais e substituintes.

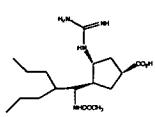
Um composto específico de fórmula I, II, III, ou IV é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:



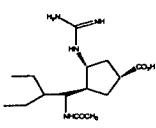
(Ia)



(IIa)



(IIIa)



(IVa),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Um composto específico de fórmula I, II, III, ou IV é Ácido (1*S,2S,3R,4R*)-3-(1-acetamido-2-ethylbutil)-4-guanidino-2-hidroxiciclopentano-carboxílico; Ácido (1*S,2S,3R,4R*)-3-(1-acetamido-2-propilpentil)-4-guanidino-2-hidroxiciclopentanocarboxílico; Ácido (1*R,3R,4R*)-3-(1-acetamido-2-propilpentil)-4-guanidinociclopentanocarboxílico; ou Ácido (1*R,3R,4R*)-3-(1-acetamido-2-ethylbutil)-4-guanidinociclopentanocarboxílico; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Um composto específico de fórmula I é um composto de fórmula Ia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Será apreciado por aqueles versados na técnica que compostos possuindo um ou mais centros quirais possam existir em e ser isolados em formas opticamente ativas e racêmicas. Alguns compostos podem exibir polimorfismo. Deve ser entendido que a presente invenção abrange o uso de qualquer forma racêmica, opticamente ativa, polimórfica, ou estereoisomérica, ou misturas destas, de um composto de fórmula I, II, III, ou IV, que possua as propriedades úteis descritas aqui, sendo bem-conhecido na técnica como preparar formas opticamente ativas (por exemplo, por resolução da forma racêmica através de técnicas de recristalização, através de síntese de materiais de partida opticamente ativos, através de síntese quiral, ou através de separação cromatográfica usando uma fase estacionária quiral) e como determinar atividade antiviral (por exemplo antiinfluenza) usando os testes padrões descritos aqui, ou usando outros testes similares que são bem-conhecidos na técnica.

Em casos onde compostos são suficientemente básicos ou acídicos para formar sais de ácido ou base não tóxicos estáveis, administração dos compostos como sais pode ser apropriado. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são sais de adição de ácido orgânicos formados com ácidos que formam um ânion aceitável fisiológico, por exemplo, tosilato, metanossulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato, e α -gliceroftosfato. Sais inorgânicos adequados podem também ser formados, incluindo sais de cloridrato, sulfato, nitrato, fosfato, bicarbonato, e carbonato.

Sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser obtidos usando procedimentos padrão bem-conhecidos na técnica, por exemplo por reação de um composto suficientemente básico tal como uma amina com um ácido adequado fornecendo um ânion fisiologicamente aceitável. Sais de metal de álcali (por exemplo, sódio, potássio ou lítio) ou metal alcalino-terroso (por exemplo cálcio) de ácidos carboxílicos podem também ser produzidos.

Os compostos de fórmula I, II, III, e IV podem ser formulados como composições farmacêuticas e administrados a um hospedeiro mamífero, tal como um paciente humano, através de rotinas intravenosas. Soluções do composto ativo ou seus sais podem ser preparados em água, opcionalmente misturadas com um tensoativo não tóxico. Dispersões podem também ser preparadas em glicerol, glicóis de polietileno líquido, triacetina, e misturas destes e em óleos. Sob condições ordinárias de armazenagem e uso, estas preparações contêm um conservante para prevenir o desenvolvimento de microorganismos.

As formas de dosagem farmacêuticas adequadas para injeção ou infusão podem incluir soluções ou dispersões aquosas estéreis ou pós estéreis compreendendo o(s) ingrediente(s) ativo(s) que são adaptados para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis ou infusíveis estéreis, opcionalmente encapsuladas em lipossomas. Em todos os casos, a forma de dosagem final deve ser estéril, fluida e estável sob as condições de manufatura e armazenagem. O portador ou veículo líquido pode ser um solvente ou meio de dispersão líquido compreendendo, por

exemplo, água, etanol, um poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol, polietileno glicóis líquidos, e similares), óleos vegetais, ésteres de glicerila não tóxicos, e misturas adequadas destes. A fluidez própria pode ser mantida, por exemplo, pela formação de lipossomas, pela manutenção do 5 tamanho de partícula requerido no caso de dispersões ou pelo uso de tensoativos. A prevenção da ação de microorganismos pode ser realizada por vários agentes antibacteriais e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, e similares. Em muitos casos, será preferível incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, tampões 10 ou cloreto de sódio. Absorção prolongada das composições injetáveis pode ser realizada pelo uso nas composições de agentes retardantes de absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

Soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas por incorporação do(s) composto(s) ativo(s) em um solvente apropriado com os 15 outros ingredientes opcionais enumerados acima, opcionalmente seguido por esterilização de filtro. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos preferidos de preparação são técnicas de secagem a vácuo e a secagem por congelamento, que produz um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente desejado adicional 20 presente nas soluções filtradas previamente estéreis.

Tal como usado aqui os termos “tratar”, “tratando” e “tratamento” incluem administração de um composto antes do início de sintomas clínicos de um estado/condição de doença a fim de prevenir o desenvolvimento de qualquer sintoma, assim como administração de um composto depois do 25 início de um ou mais sintomas clínicos de um estado/condição de doença a fim de reduzir ou eliminar qualquer tal sintoma, aspecto ou característica do estado/condição de doença. Tal tratamento não necessita ser absoluto para ser útil. Tal como ilustrado a seguir, os compostos ativos podem ser administrados antes de exposição ao vírus. Os agentes podem também ser 30 administrados subseqüente (*por exemplo*, dentro de 1, 2, 3, 4, ou 5 dias) à exposição ao vírus.

Tal como usado aqui o termo “forma de dosagem unitária”

refere-se a uma formulação intravenosa contendo uma quantidade específica de um fármaco, a totalidade da qual pretende-se que seja administrada como uma única dose. Ela é distingüida de um fornecimento de uma quantidade indefinida de um medicamento, *por exemplo*, um frasco de medicamento, da qual uma dose deve ser medida.

Em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratar uma infecção viral em um ser humano compreendendo administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, II, III, ou IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ao ser humano por administração intravenosa. Tipicamente, a quantidade eficaz é administrada em uma única administração intravenosa. Em algumas modalidades, a quantidade eficaz é administrada em administrações múltiplas. Conseqüentemente, os métodos da invenção fornecem alta complacência de paciente e eles requerem uma baixa dose do agente eficaz.

Em uma modalidade da invenção, a quantidade inibitória eficaz do composto de fórmula I, II, III, ou IV é até cerca de 1.000 mg.

Em uma modalidade da invenção, a quantidade inibitória eficaz do composto de fórmula I, II, III, ou IV é até cerca de 800 mg.

Em uma modalidade da invenção, a quantidade inibitória eficaz do composto de fórmula I, II, III, ou IV é até cerca de 600 mg.

Em uma modalidade da invenção, a quantidade inibitória eficaz do composto de fórmula I, II, III, ou IV é até cerca de 500 mg.

Em uma modalidade da invenção, a quantidade inibitória eficaz do composto de fórmula I, II, III, ou IV é até cerca de 400 mg.

Em uma modalidade da invenção, a quantidade inibitória eficaz do composto de fórmula I, II, III, ou IV é até cerca de 300 mg.

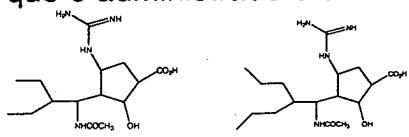
Em uma modalidade da invenção, a quantidade inibitória eficaz do composto de fórmula I, II, III, ou IV é até cerca de 200 mg.

Em uma modalidade da invenção, a quantidade inibitória eficaz do composto de fórmula I, II, III, ou IV é até cerca de 150 mg.

Em uma modalidade da invenção, a quantidade inibitória eficaz do composto de fórmula I, II, III, ou IV é até cerca de 75 mg.

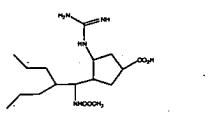
De acordo com os métodos da invenção um composto de fórmula I, II, III, ou IV é administrado a um ser humano intravenosamente. Em uma modalidade da invenção, o composto de fórmula I, II, III, ou IV é administrada uma vez a um ser humano intravenosamente. Em outra 5 modalidade da invenção, um inibidor de neuraminidase é também administrado ao ser humano oralmente. Em uma modalidade da invenção, o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é carboxilato de oseltamivir. Em uma modalidade da invenção, o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é um composto de fórmula I, II, III, ou IV:

10

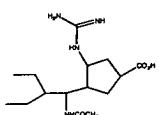


(I)

(II)



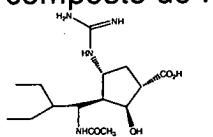
(III)



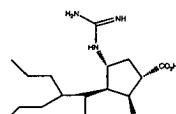
(IV),

15

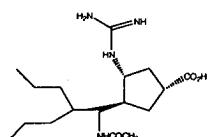
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em uma modalidade da invenção, o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:



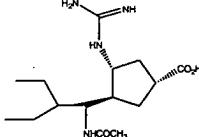
(Ia)



(IIa)



(IIIa)



(IVa),

20

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em uma modalidade da invenção, o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é um composto de fórmula Ia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

25

De acordo com os métodos da invenção, o composto de fórmula I, II, III, ou IV, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, pode também ser administrado em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, tais como agentes antivirais (*por exemplo*, agentes ativos contra

influenza) ou antibióticos.

As formulações intravenosas da invenção podem também compreender um ou mais agentes terapêuticos adicionais, tais como agentes antivirais (*por exemplo*, agentes ativos contra influenza) e 5 antibióticos.

Desta forma, administração intravenosa de peramivir para tratar uma infecção viral é descrita aqui. Administração intramuscular de peramivir para tratar uma infecção viral é também descrita aqui (veja, por exemplo, Exemplo 2), o que também exemplifica administração intramuscular de 10 peramivir para tratar uma infecção viral, tal como é descrito em Pedido Internacional No. PCT/US2006/013535, depositado em 12 de abril de 2006, a descrição da qual é incorporada através de referência. Além disso, tal como descrito aqui, foi inesperadamente constatado que injeções intravenosas e intramusculares de peramivir a seres humanos fornecem 15 altas concentrações de plasma de peramivir com uma meia vida de plasma estendida.

Tal como descrito aqui, os compostos descritos aqui podem ser usados para tratar um vírus, *por exemplo*, um vírus influenza. Por exemplo, os compostos podem ser usados para tratar qualquer uma ou combinação 20 das seguintes cepas. Na tabela abaixo, o "H" representa um tipo de hemaglutinina, e o "N" representa um tipo de neuraminidase. A fórmula H_xN_y em que X é um número inteiro de 1 a 16 e Y é um número inteiro de 1 a 9, pode também ser usada para descrever as combinações apresentadas na tabela.

25

Tabela 1

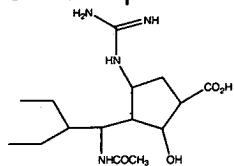
	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9
H1	H1N1	H1N2	H1N3	H1N4	H1N5	H1N6	H1N7	H1N8	H1N9
H2	H2N1	H2N2	H2N3	H2N4	H2N5	H2N6	H2N7	H2N8	H2N9
H3	H3N1	H3N2	H3N3	H3N4	H3N5	H3N6	H3N7	H3N8	H3N9
H4	H4N1	H4N2	H4N3	H4N4	H4N5	H4N6	H4N7	H4N8	H4N9
H5	H5N1	H5N2	H5N3	H5N4	H5N5	H5N6	H5N7	H5N8	H5N9
H6	H6N1	H6N2	H6N3	H6N4	H6N5	H6N6	H6N7	H6N8	H6N9
H7	H7N1	H7N2	H7N3	H7N4	H7N5	H7N6	H7N7	H7N8	H7N9
H8	H8N1	H8N2	H8N3	H8N4	H8N5	H8N6	H8N7	H8N8	H8N9
H9	H9N1	H9N2	H9N3	H9N4	H9N5	H9N6	H9N7	H9N8	H9N9

H10	H10N1	H10N2	H10N3	H10N4	H10N5	H10N6	H10N7	H10N8	H10N9
H11	H11N1	H11N2	H11N3	H11N4	H11N5	H11N6	H11N7	H11N8	H11N9
H12	H12N1	H12N2	H12N3	H12N4	H12N5	H12N6	H12N7	H12N8	H12N9
H13	H13N1	H13N2	H13N3	H13N4	H13N5	H13N6	H13N7	H13N8	H13N9
H14	H14N1	H14N2	H14N3	H14N4	H14N5	H14N6	H14N7	H14N8	H14N9
H15	H15N1	H15N2	H15N3	H15N4	H15N5	H15N6	H15N7	H15N8	H15N9
H16	H16N1	H16N2	H16N3	H16N4	H16N5	H16N6	H16N7	H16N8	H16N9

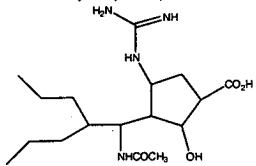
O vírus pode ser, por exemplo, um vírus aviário ou um vírus aviário humanizado. Desta forma, o termo "vírus aviário" inclui tanto formas aviárias do vírus e formas humanizadas do vírus aviário.

Certas modalidades da presente invenção fornecem o uso de

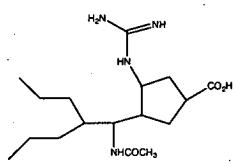
5 um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



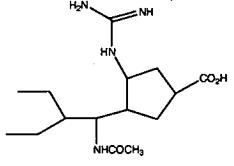
(I)



(II)



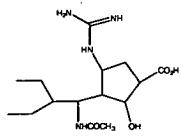
(III)



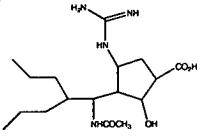
(IV),

10 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para injeção intravenosa para obter uma concentração de plasma em um ser humano do composto que é eficaz para tratar um vírus através de injeção intravenosa de uma dose do medicamento no ser humano.

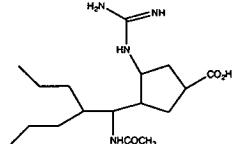
15 Certas modalidades da presente invenção também fornecem o uso de um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



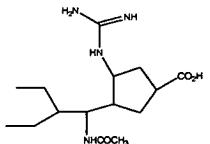
(I)



(II)



(III)



(IV),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de um

medicamento para injeção intramuscular para obter uma concentração de plasma em um ser humano do composto que é eficaz para tratar um vírus através de injeção intramuscular de uma dose do medicamento no ser humano.

5 Certas modalidades da invenção também fornecem composições compreendendo peramivir formuladas para administração intravenosa a um ser humano. Certas modalidades da invenção também fornecem composições compreendendo peramivir formuladas para administração intravenosa para uso em tratamento de um vírus por 10 obtenção de uma concentração de plasma em um humano de peramivir que é eficaz para tratar o vírus.

15 Certas modalidades da invenção também fornecem composições compreendendo peramivir formuladas para administração intramuscular a um ser humano. Certas modalidades da invenção também fornecem composições compreendendo peramivir formuladas para administração intramuscular para uso em tratamento de um vírus por 20 obtenção de uma concentração de plasma em um ser humano de peramivir que é eficaz para tratar o vírus.

25 Em certas modalidades da invenção, a concentração de plasma do composto é maior do que a IC_{50} do vírus pelo menos cerca de 12 horas após a injeção.

30 Em certas modalidades da invenção, a concentração de plasma do composto é maior do que a IC_{50} do vírus pelo menos cerca de 24 horas após a injeção.

25 Em certas modalidades da invenção, a concentração de plasma do composto é maior do que a IC_{50} do vírus pelo menos cerca de 36 horas após a injeção.

30 Em certas modalidades da invenção, a concentração de plasma do composto é maior do que a IC_{50} do vírus pelo menos cerca de 48 horas após a injeção.

 Em certas modalidades da invenção, a concentração de plasma do composto é maior do que a IC_{50} do vírus pelo menos cerca de 60 horas

após a injeção.

Em certas modalidades da invenção, a concentração de plasma do composto é maior do que a IC₅₀ do vírus pelo menos cerca de 72 horas após a injeção.

5 Em certas modalidades da invenção, o vírus é um vírus influenza. Em certas modalidades da invenção, o vírus é um vírus influenza aviário. Em certas modalidades da invenção, o vírus é H5N1, ou uma cepa mutante deste.

10 A invenção agora será ilustrada pelos seguintes Exemplos não limitantes.

Exemplo 1. Efeito de Tratamento IV com Peramivir em Infecção de Influenza A Vírus

15 *Projeto de Experimento:* Camundongos foram infectados i.n. com uma dose acreditada to ser o LD100 de vírus influenza. Grupos de 10 camundongos foram tratados i.v. com peramivir em dosagens de 20, 10 e 3 mg/kg uma única vez 1 hora pré-exposição ao vírus. Placebo (salina estéril) foi administrado i.v. em partodosel com o acima a 20 camundongos infectados. Camundongos infectados tratados por fármaco e controles tratados por placebo foram observados diariamente durante morte por 21 dias. Como controles de toxicidade, 3 camundongos não infectados foram tratados com a mais elevada dose dos compostos em partodosel aos animais infectados. Todos os controles de toxicidade foram observados durante morte por 21 dias e foram pesados imediatamente antes do tratamento inicial e 18 h depois do tratamento final. Cinco controles normais 20 foram pesados.

25

Tabela 2. Efeito de Tratamento I.V. único com Peramivir em uma Infecção de Influenza A vírus em Camundongos.

<i>Animais:</i> Camundongos BALB/c de 18 a 21 gramas fêmeas	<i>Programação de tratamento:</i> Peramivir, único tratamento 1 hora pré-exposição ao vírus.
<i>Vírus:</i> Influenza A/Duck/MN/152518 (H5N1)	<i>Rotina de tratamento:</i> Peramivir i.v.;
<i>Diluente de fármaco:</i> solução salina estéril	<i>Duração de Expt.:</i> 21 dias

		Controles de Tox	Camundongos tratados infectados	
Tratamento	Dose (mg/kg)	Sobreviventes/ Total	Sobreviventes / Total	Dia Médio para morte ^b ± SD
Peramivir	20	3/3	10/10**	>21,0 ± 0,0***
	10	3/3	10/10**	>21,0 ± 0,0***
	3	3/3	5/10	9,6 ± 1,3
Salina	—	—	9/20	9,1 ± 1,4
Controles normais	—	5/5	—	—

^bDia médio para morte de camundongos morrendo antes do dia 21.

P<0,01; *P<0,001 comparado a controles tratados por salina.

A infecção induzida neste experimento foi letal a 55% dos camundongos (Tabela 1), com um dia médio para morte de 9,1 dias. A injeção i.v. única com peramivir em 20 e 10 mg/kg foi altamente protetora aos animais infectados, com 100% de sobreviventes à infecção (P<0,01). Controles de toxicidade conduzidos em partodosel, todos sobreviveram e ganharam peso, indicando que o composto foi bem-tolerado neste experimento.

Estes dados indicam que peramivir é um inibidor de influenza significante quando usado em uma injeção i.v. Única.

Exemplo 2. Efeitos de tratamento IV e IM com Peramivir em Humanos

Peramivir foi estudado em um estudo clínico de fase I controlado por placebo em voluntários humanos sadios para avaliar parâmetros de segurança e farmacocinéticos usando administrações intravenosas e intramusculares. Amostras de sangue foram coletadas dos sujeitos em diferentes momentos depois de administração de fármaco para determinar a concentração do fármaco em plasma. As plotagens de curso de tempo são mostradas na figura 1 e figura 2 para administrações intravenosas e intramusculares respectivamente.

No estudo intravenoso, concentrações de peramivir seguiram cinética linear com uma meia vida de plasma estendida raramente de maior do que 12 horas. Em doses de 2 mg/kg e acima, o nível de peramivir em plasma em 48 horas pós-dose é maior do que a IC₅₀ para todas as cepas de

vírus influenza testados, incluindo tipos de vírus H5. Para doses maiores do que 4 mg/kg, ainda em 72 horas, os níveis do fármaco são maiores do que os valores de IC₅₀.

No estudo intramuscular, concentrações de peramivir também 5 seguiram cinética linear com uma meia vida de plasma estendida raramente. Ainda em 72 horas pós-dosagem, os níveis de peramivir são maiores do que os valores de IC₅₀ para todas as cepas de vírus influenza testados.

A meia vida de plasma longa e os altos níveis de peramivir em voluntários humanos são descobertas extraordinárias e inesperadas e 10 indicam que administrações intravenosas e intramusculares de peramivir são benéficas no tratamento de influenza em seres humanos.

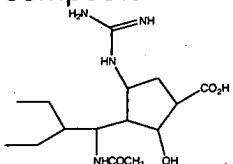
Todas as publicações, patentes e pedidos de patente citados aqui são incorporados aqui através de referência. Embora no relatório descritivo antecedente esta invenção ter sido descrita em relação a certas 15 modalidades desta, e muitos detalhes terem sido apresentados para propósitos de ilustração, será aparente àqueles versados na técnica que a invenção é suscetível a modalidades adicionais e que certos detalhes descritos aqui podem ser variados consideravelmente sem afasta-se dos princípios básicos da invenção.

O uso do termos "um, uma (a)" e "um, uma (an)" e "o, a" e referentes similares no contexto de descrição da invenção deve ser interpretado abranger tanto o singular quanto o plural, a não ser que de outra forma indicado aqui ou claramente contradito pelo contexto. Os termos "compreendendo," "possuindo," "incluindo," e "contendo" devem ser 20 interpretados como termos em aberto (isto é, significando "incluindo, mas não limitado a") a não ser que de outra forma mencionado. Menção de faixas de valores aqui meramente pretende servir como um método de taquigrafia de referência individualmente a cada valor separado que inclui-se na faixa, a não ser que de outra forma indicado aqui, e cada valor separado 25 é incorporado no relatório descritivo como se ela fosse individualmente recitado aqui. Todos os métodos descritos aqui podem ser desempenhados em qualquer ordem adequada a não ser que de outra forma indicada aqui 30

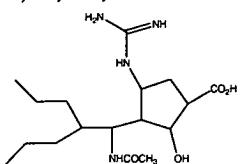
ou de outra forma claramente contradita pelo contexto. O uso de qualquer e todos os exemplos, ou linguagem exemplar (por exemplo, "tal como") fornecido aqui, pretende meramente esclarecer melhor a invenção e não representa uma limitação no escopo da invenção a não ser que de outra 5 forma reivindicado.

REIVINDICAÇÕES

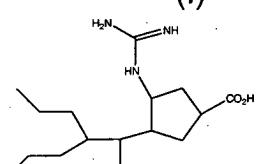
1. Método para tratar uma infecção viral em um ser humano
compreendendo administrar uma quantidade antiviral eficaz de um
composto de fórmula I, II, III, ou IV:



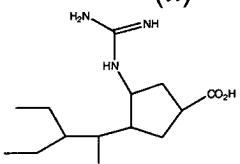
5



(1)



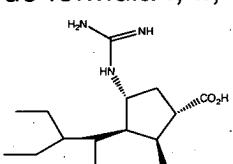
(II)



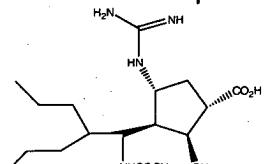
(IV).

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ao ser humano por uma rotina intravenosa.

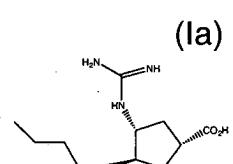
2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula I, II, III, ou IV é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:



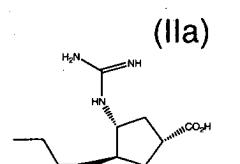
(a)



(IIa)



(IIIa)



(IVa).

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a infecção viral é uma infecção de influenza.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, em que a infecção viral é uma infecção de influenza tipo A ou tipo B.

5. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a infecção viral é causada por uma cepa de vírus representada pela fórmula H_xN_y em que X é um número inteiro de 1-16 e Y é um número inteiro de 1-9.

6. Método de acordo com a reivindicação 3, em que a influenza é uma influenza H3N2, H1N1, H5N1, aviária, ou sasonal.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que a quantidade antiviral eficaz é até cerca de 800 mg.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que a quantidade antiviral eficaz é até cerca de 400 mg.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a quantidade antiviral eficaz é até cerca de 300 mg.

10. Método de acordo com a reivindicação 9, em que a
10 quantidade antiviral eficaz é até cerca de 200 mg.

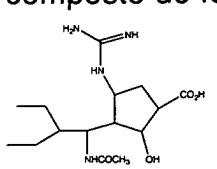
11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que a dose eficaz inteira é administrada em uma administração intravenosa.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
15 10, em que a dose eficaz inteira é administrada em administrações
intravenosas múltiplas.

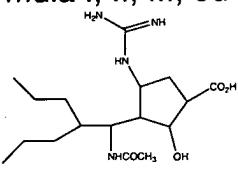
13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 12, em que um composto de fórmula Ia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, é administrado.

20 14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
13, em que a concentração de plasma do composto é maior do que a IC_{50}
do vírus que causa a infecção viral 12 horas após a administração do
composto.

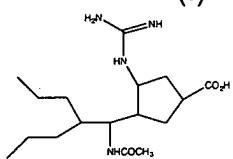
15. Método para inibir a neuraminidase em um humano
25 compreendendo administrar uma quantidade inibitória eficaz de um
composto de fórmula I, II, III, ou IV:



(1)



(11)

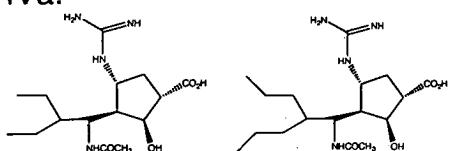


(III)

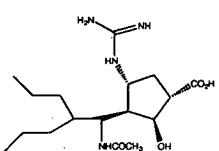
(IV),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ao ser humano por uma rotina intravenosa.

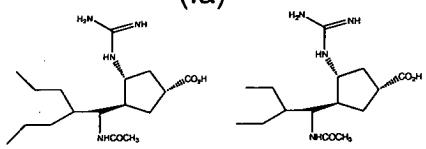
16. Método de acordo com a reivindicação 15, em que o
5 composto de fórmula I, II, III, ou IV é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou
IVa:



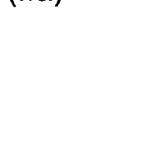
(Ia)



(IIa)



(IIIa)



(IVa),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

17. Método de acordo com a reivindicação 15 ou 16, em que a quantidade inibitória eficaz é até cerca de 800 mg.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, em que a
15 quantidade inibitória eficaz é até cerca de 400 mg.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, em que a quantidade inibitória eficaz é até cerca de 300 mg.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, em que a quantidade inibitória eficaz é até cerca de 200 mg.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15
20, em que a dose inibitória eficaz inteira é administrada em uma
administração intravenosa.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15
20, em que a dose inibitória eficaz inteira é administrada em
25 administrações intravenosas múltiplas.

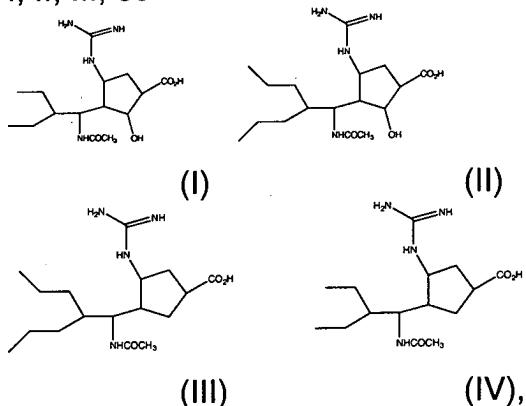
23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16
22, em que um composto de fórmula Ia, ou um sal farmaceuticamente
aceitável deste, é administrado.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a

23, também compreendendo administrar oralmente um inibidor de neuraminidase ao ser humano.

25. Método de acordo com a reivindicação 24, em que o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é carboxilato de oseltamivir.

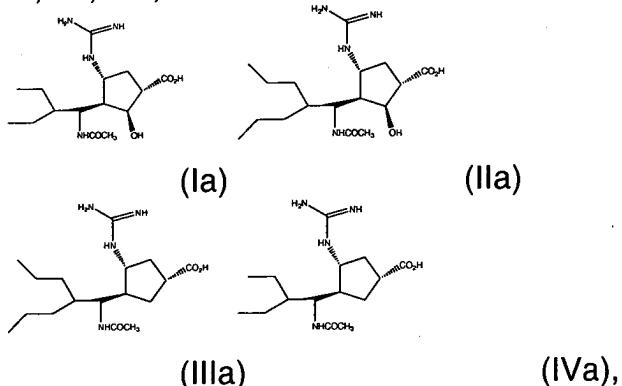
26. Método de acordo com a reivindicação 24, em que o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

27. Método de acordo com a reivindicação 24, em que o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é um composto de fórmula

15 Ia, IIa, IIIa, ou IVa:



20 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, em que o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é um composto de fórmula Ia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

29. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 24
25 a 28, em que o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é
administrado durante até 20 dias.

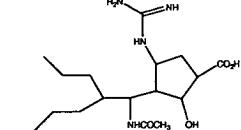
30. Método de acordo com a reivindicação 29, em que o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é administrado durante até 10 dias.

5 31. Método de acordo com a reivindicação 30, em que o inibidor de neuraminidase que é administrado oralmente é administrado durante até 5 dias.

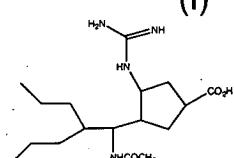
32. Forma de dosagem unitária que é adequada para administração intravenosa a um ser humano, compreendendo até cerca de 800 mg de um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



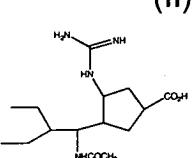
(I)



(II)



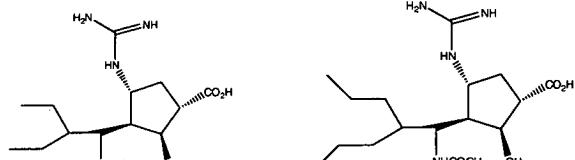
(III)



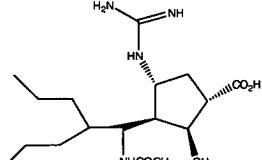
(IV),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

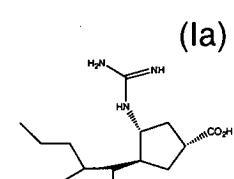
15 33. Forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 32, em que o composto de fórmula I, II, III, ou IV é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:



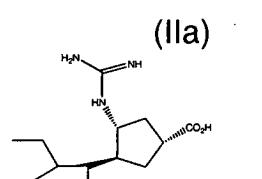
(Ia)



(IIa)



(IIIa)



(IVa),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

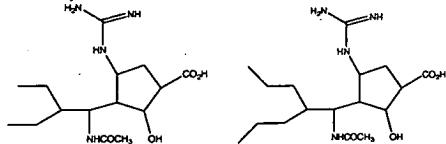
34. Forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 32 ou 33, que compreende até cerca de 400 mg do composto ou sal.

25 35. Forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação

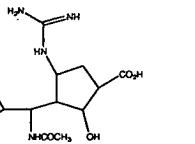
34, que compreende até cerca de 300 mg do composto ou sal.

36. Forma de dosagem unitária de acordo com a reivindicação 35, que compreende até cerca de 200 mg do composto ou sal.

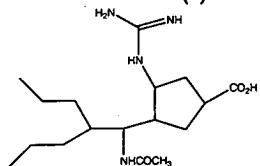
37. Kit, compreendendo materiais de empacotamento, um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



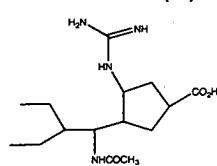
(I)



(II)



(III)



(IV),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e instruções para administrar o composto a um ser humano por uma rotina intravenosa.

38. Kit de acordo com a reivindicação 37, em que o composto é fornecido em umas formulação adequada para administração intravenosa.

39. Kit de acordo com a reivindicação 37 ou 38, que compreende até cerca de 800 mg do composto ou sal.

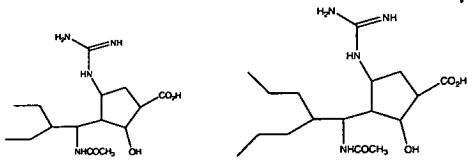
40. Kit de acordo com a reivindicação 39, que compreende até cerca de 400 mg do composto ou sal.

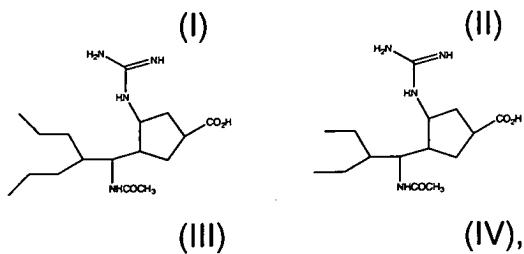
41. Kit de acordo com a reivindicação 40, que compreende até cerca de 300 mg do composto ou sal.

42. Kit de acordo com a reivindicação 41, que compreende até cerca de 200 mg do composto ou sal.

43. Kit, compreendendo materiais de empacotamento, uma forma de dosagem unitária como definida em qualquer uma das reivindicações 32 a 36, e instruções para administrar o composto a um ser humano por uma rotina intravenosa.

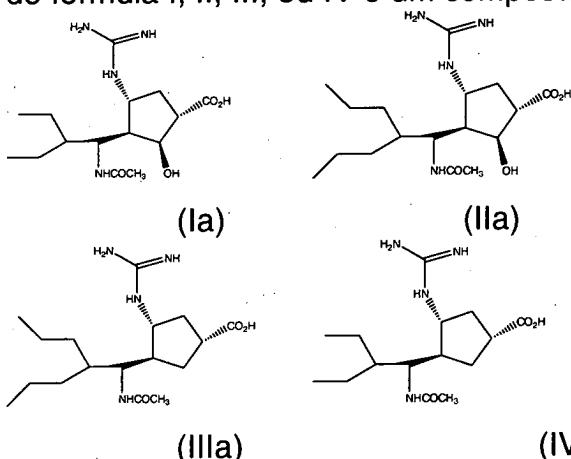
44. Uso de um composto de fórmula I, II, III, ou IV:





ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para injeção intravenosa para aumentar a expectativa de vida ou reduzir a mortalidade em um grupo de mamíferos expostos a uma fonte de um vírus influenza, por injeção intravenosa de uma dose do medicamento em cada membro do grupo apresentando sintomas clínicos de infecção.

10 45. Uso de acordo com a reivindicação 44, em que o composto de fórmula I, II, III, ou IV é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:



15 (IIIa) (IVa),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

46. Uso de acordo com a reivindicação 44 ou 45, em que um vírus influenza é um vírus influenza aviário.

47. Uso de acordo com a reivindicação 44 ou 45, em que um vírus influenza é um vírus influenza tipo A ou tipo B.

48. Uso de acordo com a reivindicação 44 ou 45, em que um vírus influenza é H5N1, ou uma cepa mutante deste.

49. Uso de acordo com a reivindicação 44 ou 45, em que um vírus influenza é uma cepa de vírus representada pela fórmula H_xN_y em que 25 X é um número inteiro de 1-16 e Y é um número inteiro de 1-9.

50. Uso de acordo com a reivindicação 44 ou 45, em que um

vírus influenza é um vírus influenza H3N2, H1N1, H5N1, aviário, ou sasonal.

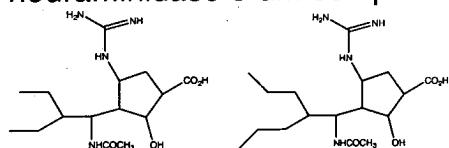
51. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 50, em que cada membro do grupo apresentando sintomas de infecção recebe apenas uma dose intravenosa do medicamento.

52. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 50, em que cada membro do grupo apresentando sintomas de infecção recebe doses intravenosas múltiplas do medicamento.

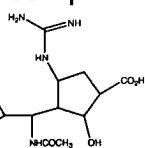
53. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 52, para aumentar a expectativa de vida ou reduzir a mortalidade em um grupo de mamíferos, em que os membros do grupo que apresentam sintomas clínicos de infecção são tratados oralmente com um inibidor de neuraminidase.

54. Uso de acordo com a reivindicação 53, em que o inibidor de neuraminidase é carboxilato de oseltamivir.

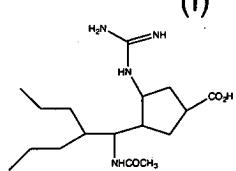
55. Uso de acordo com a reivindicação 53, em que o inibidor de neuraminidase é um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



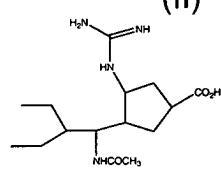
(I)



(II)



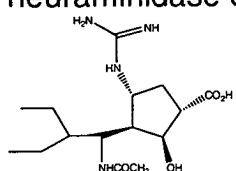
(III)



(IV),

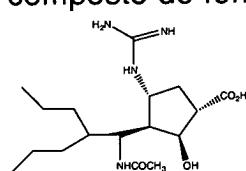
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

56. Uso de acordo com a reivindicação 53, em que o inibidor de neuraminidase é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:

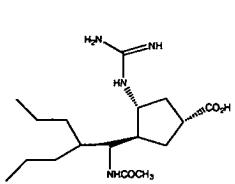


25

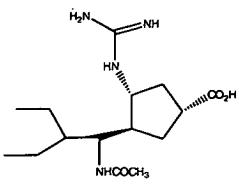
(Ia)



(IIa)



(IIIa)



(IVa),

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

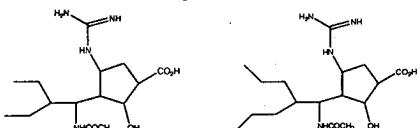
5 57. Uso de acordo com a reivindicação 56, em que o inibidor de neuraminidase é um composto de fórmula Ia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

58. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 57, em que a fonte do vírus é um pássaro infectado.

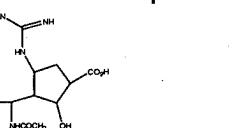
10 59. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 57, em que o fonte do vírus é um mamífero que apresenta sintomas de infecção.

60. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 59, que é para reduzir a mortalidade.

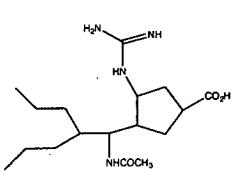
61. Uso de um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



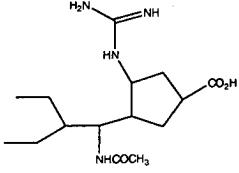
(I)



(II)



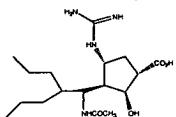
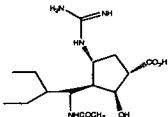
(III)

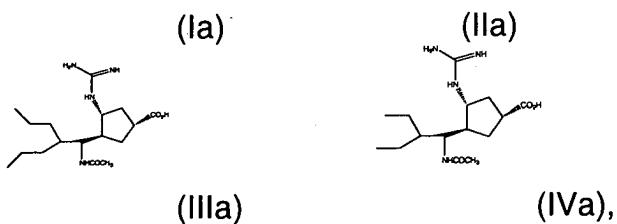


(IV),

15 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para injeção intravenosa para aumentar a expectativa de vida ou reduzir a mortalidade em um grupo de mamíferos expostos a uma fonte de um vírus influenza, por injeção intravenosa de uma dose do medicamento em cada membro do grupo.

20 62. Uso de acordo com a reivindicação 61, em que o composto de fórmula I, II, III, ou IV é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:





ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5 63. Uso de acordo com a reivindicação 61 ou 62, em que o vírus influenza é um vírus influenza aviário.

64. Uso de acordo com a reivindicação 63, em que o vírus influenza aviário é H5N1, ou uma cepa mutante deste.

10 65. Uso de acordo com a reivindicação 61 ou 62, em que um vírus influenza é uma cepa de vírus representada pela fórmula H_xN_y em que X é um número inteiro de 1-16 e Y é um número inteiro de 1-9.

66. Uso de acordo com a reivindicação 61 ou 62, em que um vírus influenza é um vírus influenza tipo A ou tipo B.

15 67. Uso de acordo com a reivindicação 61 ou 62, em que um vírus influenza é um vírus influenza H3N2, H1N1, H5N1, aviário, ou sasonal.

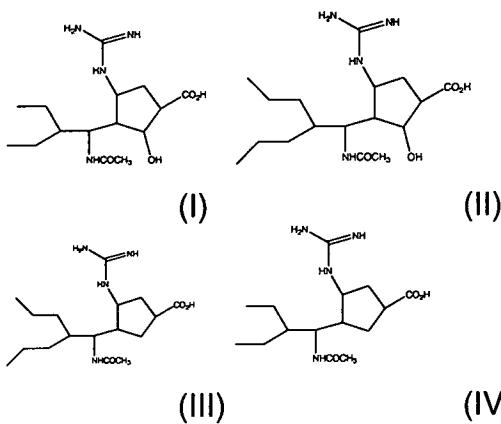
68. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 67, em que cada membro do grupo recebe apenas uma dose intravenosa do medicamento.

20 69. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 67, em que cada membro do grupo recebe doses intravenosas múltiplas do medicamento.

70. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 69, para aumentar a expectativa de vida ou reduzir a mortalidade em um grupo de mamíferos em que os membros do grupo são tratados oralmente 25 com um inibidor de neuraminidase.

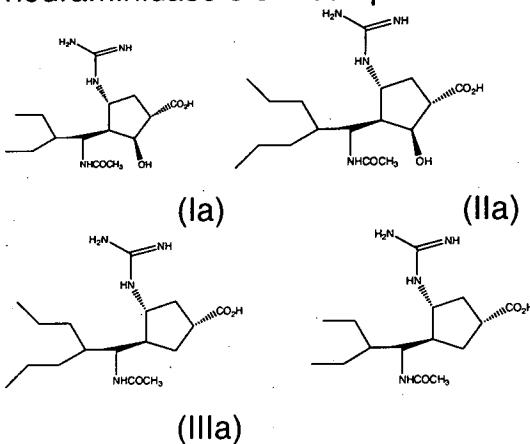
71. Uso de acordo com a reivindicação 70, em que o inibidor de neuraminidase é carboxilato de oseltamivir.

72. Uso de acordo com a reivindicação 70, em que o inibidor de neuraminidase é um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



5 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

73. Uso de acordo com a reivindicação 70, em que o inibidor de neuraminidase é um composto de fórmula Ia, IIa, IIIa, ou IVa:



10

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

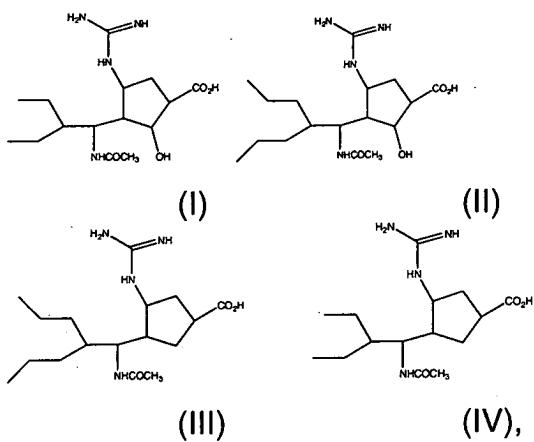
74. Uso de acordo com a reivindicação 73, em que o inibidor de neuraminidase é um composto de fórmula Ia, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

75. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 74, em que o fonte do vírus é um pássaro infectado.

76. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 74, em que o fonte do vírus é um mamífero que apresenta sintomas de infecção.

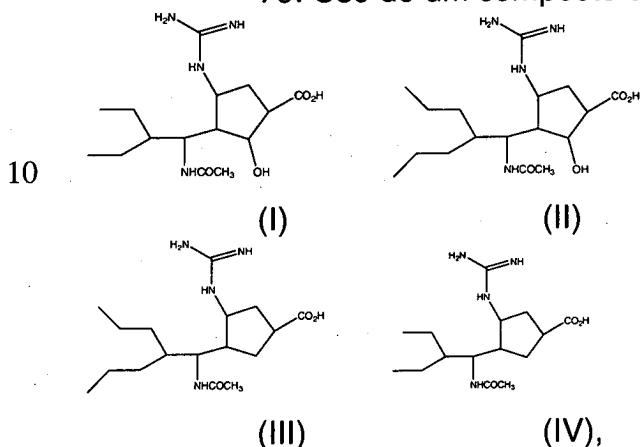
77. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 76, que é para reduzir a mortalidade.

78. Uso de um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



5 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para injeção intravenosa para obter uma concentração de plasma em um ser humano do composto que é eficaz para tratar um vírus por injeção intravenosa de uma dose do medicamento no ser humano.

79. Uso de um composto de fórmula I, II, III, ou IV:



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na fabricação de um medicamento para injeção intramuscular para obter uma concentração de plasma em um ser humano do composto que é eficaz para tratar um vírus por injeção intramuscular de uma dose do medicamento no ser humano.

80. Uso de acordo com a reivindicação 78 ou 79, em que a concentração de plasma do composto é maior do que uma IC_{50} do vírus 12 horas após a injeção do composto.

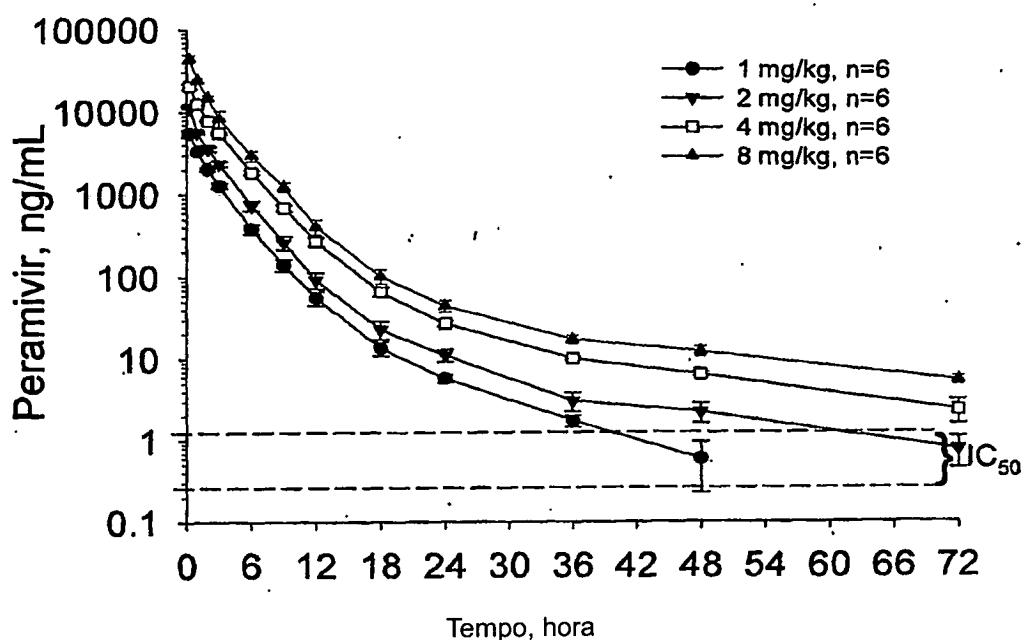


FIG 1

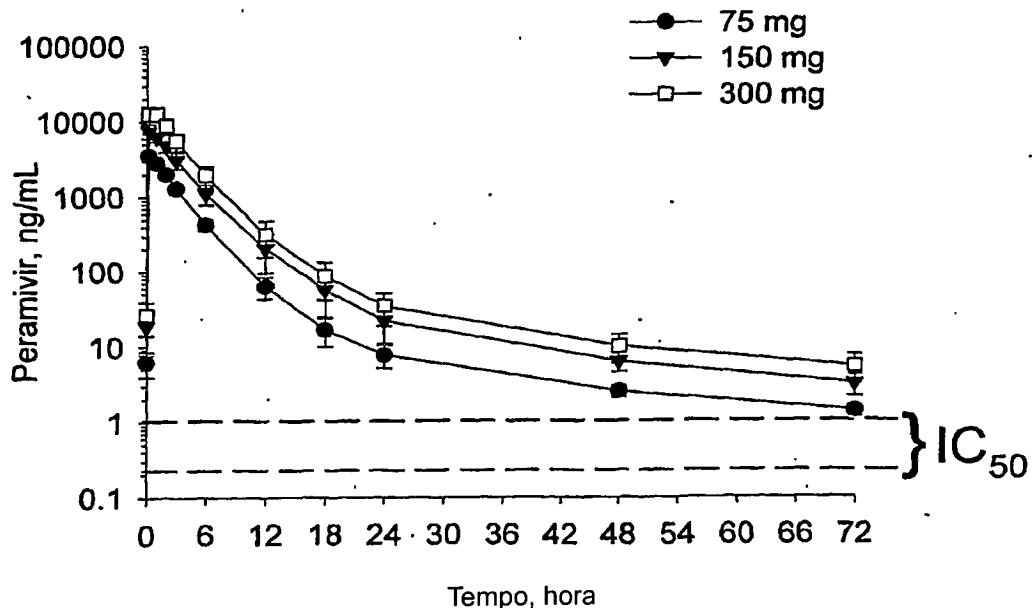


FIG 2

PI-0707769-6

RESUMO

Patente de Invenção: "**TRATAMENTOS ANTIVIRAIS INTRAVENOSOS**".

A presente invenção refere-se a formas de dosagens unitárias, *kits*, e métodos úteis para tratar infecções virais.