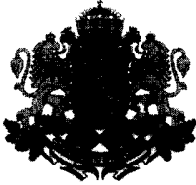


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 108585A

(51. A61K 31/7072
A61K 31/551
A61P 31/18

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 108585 (22) Заявено на 17.02.2004 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) 60/316,745 (32) 31.08.2001 (33) US</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 4 30.04.2005 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY , , , 08543-4000 PRINCETON , P.O.BOX 4000</p> <p>(72) Изобретател(и): BECHTOLD , Clifford M . , 06437 Guilford CONNECTICUT (US) ;</p> <p>(74) Представител по индустриална собственост: Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3</p> <p>(86) № на PCT заявка: PCT/ US2002 / 026675 , 21.08.2002</p> <p>(87) № и дата на PCT публикация: WO2003 / 020206 , 13.03.2003</p>
---	--

(54) ИЗПОЛЗВАНЕ НА ATAZANAVIR ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА HIV

(57) Изобретението се отнася до използване на лекарствено средство за редуциране на повишени плазмени нива на LDL и/или триглицериди при HIV-инфектиран пациент. Atazanavir (BMS-232632) може да бъде прилаган за лечение на HIV инфекция при пациенти, проявяващи повишени плазмени нива на LDL-холестерол и/или триглицериди, може да замести вреден HIV протеазен инхибитор, прилаган при терапията, или може да бъде използван с HIV протеазен инхибитор, който се метаболизира от P450 монооксигеназа.

5 претенции , 0

BG 108585A



ИЗПОЛЗВАНЕ НА ATAZANAVIR ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА HIV

2747/04-PC

СПРАВКА ЗА СРОДНИ ЗАЯВКИ

Тази заявка претендира за преимущество на Временна заявка (U.S. Provisional Application) сериен номер 60/316,745, представена на 31 август 2001 година.

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Това изобретение се отнася за използване на методи за редуциране на някои метаболитни странични ефекти при HIV-инфектирани пациенти, споменатите странични ефекти вероятно са резултат от въвеждането на един или повече HIV протеазни инхибитори. По-специално, изобретението се отнася до заместването с HIV протеазен инхибитор, atazanavir, на HIV протеазен инхибитор, предизвикващ повишени кръвни нива на LDL и/или на триглицериди, или комбинацията на atazanavir с друг такъв HIV протеазен инхибитор.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Комбинирана антивирусна терапия, която включва протеазни инхибитори, представлява значителен напредък в терапията на HIV инфекция. HIV протеазни инхибитори могат да бъдат комбинирани с HIV инхибитори от други класове, например инхибитори на нуклеозид обратна транскриптаза или инхибитори на не-нуклеозид обратна транскриптаза, или да бъдат използвани с други HIV протеазни инхибитори, често също с инхибитори на нуклеозид обратна транскриптаза и/или инхибитори на не-нуклеозид обратна транскриптаза, в т.нар. "коктейли". Насочено бе, че комбинации на протеазни инхибитори се борят с вирусна резистентност (виж например, U.S. 6,100,277). Протеазният



инхибитор ritonavir, също е представен като подобряващ фармакокинетиката на някои други протеазни инхибитори, когато се използват в комбинация (виж например, U.S.6,037,157).

Известен брой HIV протеазни инхибитори се предлагат на пазара или са в клинично проучване, включително saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir и lopinavir. Atazanavir (обозначаван също като BMS-232632) е представен в U.S.Patents 5,849,911 и 6,166,004. U.S.Patent 6,087,383 представя кристалната бисулфатна сол на atazanavir. Atazanavir е един азапептиден инхибитор, понастоящем в разработка и в клинично изпитване и оценка. Той има висока потентност, благоприятен профил на резистентност и бионаличност, подкрепяща еднократна дневна орална дозировка.

Намерено е, че прилагане на HIV терапия, съдържаща HIV протеазни инхибитори, може да бъде придружена с известни метаболитни абнормни промени в значителен брой пациенти, включително повишение плазмените концентрации на липопротеини с ниска плътност (LDL) и триглицериди. Повишението на плазмените нива на LDL-холестерол и триглицериди, представлява главен рисков фактор за преждевременно развитие на атеросклероза и хипертриглицеридемия и може да допринесе за развитието на сърдечно заболяване и панкреатит. Отделните протеазни инхибитори се различават по техните ефекти върху серумните липидни профили, но изобщо, настоящият опит е, че всички такива инхибитори имат проявено това метаболитно предразположение. Ritonavir изглежда, че има най-голям ефект, докато indinavir, nelfinavir, amprenavir и saquinavir изглежда притежават известни редуцирани ефекти върху нивата на серумните липиди. Повишените нива на LDL-холестерол и триглицериди, свързани с използване на протеазен инхибитор, са от нарастващо значение, по-специално

когато са прилагани режими, включващи два или повече протеазни инхибитори.

Съобщено е, че честотата на хиперлипидемия при HIV-инфектирани пациенти, приемащи протеазни инхибитори, е в границите от 8% до 66% (виж, *Pharmacotherapy*, 1999, 19:281-298).

Едно насочено решение на горния проблем е да се въвеждат антилипидни агенти на пациенти с повишени плазмени липидни нива, в резултат от терапия с HIV протеазен инхибитор. Обаче, най-често използваните антилипидни агенти, хидроксиметилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазни инхибитори, или статини, са метаболизирани от цитохром P450 изоензимната система. Така, поне с някои статини, като simvastatin и lovastatin, антихиперлипидната ефикасност при HIV-инфектирани пациенти на терапия с протеазен инхибитор, може да бъде компрометирана при стандартни дози статин.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

В един аспект, настоящето изобретение предоставя метод за редуциране повишени плазмени нива на LDL-холестерол и/или триглицериди при един HIV-инфектиран пациент, който е подложен на терапия с един или повече HIV протеазни инхибитори, които предизвикват повишени нива на LDL-холестерол и/или триглицериди. Използването на метода включва при такава терапия заместване на HIV-инхибиращо и LDL-холестерол и/или триглицериди редуциращо количество на atazanavir, за нарушаване на HIV протеазен инхибитор. Редуцирането при хиперлипидемията е сходно с това постигнато при използване на статин, но без страничните ефекти, наблюдавани с този клас липид-понижаващи агенти. В друг аспект, предоставен е метод за редуциране повишени плазмени нива на LDL-холестерол и/или триглицериди при HIV-

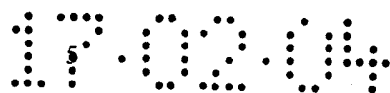


инфектиран пациент, получаващ терапия с HIV протеазен инхибитор, характеризиращ се с това, че на споменатия пациент се въвежда ефективно HIV-инхибиращо количество atazanavir в комбинация с HIV-инхибиращо количество от най-малко един друг HIV протеазен инхибитор, който е метаболизиран от цитохром P450 монооксидаза. В друг аспект, предоставен е метод за лечение на HIV инфекция у пациент, проявяващ повишени плазмени нива на LDL-холестерол и/или триглицериди, характеризиращ се с това, че се въвежда на споменатия пациент HIV-инхибиращо количество от atazanavir.

ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Настоящото изобретение се основава на неочакваното наблюдение, че atazanavir, за разлика от други HIV протеазни инхибитори, няма значим ефект върху плазмените нива на LDL-холестерол и триглицериди, когато е въведен в нормални HIV-инхибиращи дозировки.

В клинични проучвания проведени върху 98 HIV-позитивни пациенти, които са приемали atazanavir за една година, не са наблюдавани повишения на плазмения LDL-холестерол или триглицериди. Така, atazanavir е особено полезен при лечение на HIV-позитивни пациенти, които имат повишени плазмени нива на LDL-холестерол и триглицериди. Той може да се използва като монотерапия или като част от "коктейл", който може да включва други антиретровирусни лекарства, като инхибитори на обратна транскриптаза, не-нуклеозидни инхибитори на обратна транскриптаза и други HIV протеазни инхибитори. В един аспект, настоящето изобретение предоставя метод за лечение на HIV инфекция у пациент, проявяващ повишени плазмени нива на LDL-холестерол и/или триглицериди, характеризиращ се с това, че на



споменатия пациент се въвежда HIV-инхибиращо количество atazanavir.

Atazanavir е особено полезен при лечението на HIV-инфектирани пациенти, които имат повишени плазмени нива на LDL-холестерол и/или триглицериди, в резултат от антиретровирусна терапия с един HIV протеазен инхибитор.

Във фаза II на рандомизирано проучване, е сравнена безопасността и анти HIV-активност на три еднократни дневни дози от atazanavir (200 mg, 400 mg и 500 mg) със 750 mg от протеазния инхибитор, nelfinavir, дозиран три пъти дневно. Двадесет и един пациенти са получавали nelfinavir в комбинация със stavudine и didanosine, докато atazanavir е въвеждан като монотерапия (за две седмици) и след това в комбинация със stavudine и didanosine на 78 чисти по отношение на третиране (не е прилагана предварителна анти-HIV терапия) пациенти, с HIV вирусно натоварване >2000 копия за милилитър (с/mL). Пациенти в atazanavir периода, показват поне сравними намаления на вирусното натоварване, в сравнение с nelfinavir-третираните пациенти, но не показват промени в липидните нива, докато след четири седмици, тези с nelfinavir имат повишени нива на общ холестерол, LDL-холестерол и триглицериди.

В друго дву-етапно, рандомизирано с три-периода Фаза II проучване, антивирусната активност и метаболитните ефекти на atazanavir при две различни дози (400mg или 600mg), е сравнена с ritonavir, всеки в комбинация със saquinavir в продължение на 48 седмици. Протеазните инхибитори са въвеждани в комбинация с два инхибитори на нуклеозид обратна транскриптаза, подбрани от didanosine, stavudine, lamivudine или zidovudine. Подборът на инхибитори на обратна транскриптаза (използвани в комбинация като didanosine+stavudine, stavudine+lamivudine, didanosine+zidovudine, или lamivudine+zidovudine), е базиран на фенотипната

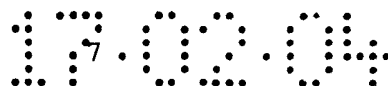
сензитивност на пациента и изборът на лекуващия лекар по време на въвеждането. Режимите са както следва:

atazanavir 400 mg QD + saquinavir 1200 mg QD + 2 инхибитори на нуклеозид обратна транскриптаза

atazanavir 600 mg QD + saquinavir 1200 mg QD + 2 инхибитори на нуклеозид обратна транскриптаза

ritonavir 400 mg BID + saquinavir 400 mg BID + 2 инхибитори на нуклеозид обратна транскриптаза

Пациенти са анти-ретровирус-изпитвани с анамнеза за лечение, с приемане минимум 24 седмици на протеазен инхибитор-съдържащ или инхибитор на не-нуклеозид обратна транскриптаза-съдържащ комбиниран режим. В етап I са рандомизирани приблизително 75 индивиди, за определяне безопасността и антивирусна активност на режимите. След началното определяне за безопасност на Етап I, допълнителни 300 пациенти са разпределени рандомизирано в Етап II, за определяне размера и продължителността на понижени плазмената HIV РНК от изходното ниво до 48-а седмица. Двете atazanavir групи са сравнени с ritonavir, по отношение на средната промяна на общия холестерол от изходното ниво до 12-та седмица. Определянията за разлики при чифтови сравнения са 49.1 за atazanavir 600 mg-ritonavir чифта, и – 28.7 за atazanavir 400 mg-ritonavir чифта. Тоталният холестерол не е променен при двете групи на atazanavir. Медианните промени от изходното ниво на 12-та седмица са били –20 mg/dL за atazanavir 600 mg и 5 mg/dL за atazanavir 400, сравнени с 37 mg/dL за ritonavir. Има данни за фракциониран холестерол на изходното ниво и на 12-та седмица за приблизително ½ от пациентите. LDL- холестерол не е повишен спрямо изходното ниво при всяка група на atazanavir.



Сравнени са двете atazanavir групи с ritonavir по отношение на средното изменение на триглицериди на 12-та седмица спрямо изходното ниво. Определенията за разлики при чифтови сравнения бяха – 135.9 за atazanavir 600-ritonavir и -155.2 за atazanavir 400 mg-ritonavir. Медианните промени от изходното ниво до 12-та седмица бяха 5 mg/dL за atazanavir 600 mg и – 14mg/dL за atazanavir 400 mg, сравнени със 102 mg/dL за ritonavir. Двете групи показват сходна антивирусна ефикасност до 12-та седмица. Това проучване показва, че пациенти с повишени плазмени LDL-холестерол и триглицериди, могат ефективно да превключат на atazanavir-съдържаща терапия, за подържане вирусна супресия, като се редуцират нивата на LDL-холестерол и триглицериди. Така, методът на настоящето изобретение предоставя ефективна и безопасна алтернатива на интервенцията със statin, която може да има за резултат рискове от допълнителни странични ефекти и нежелано въздействие на други медикации.

Atazanavir може да бъде използван самостоятелно или в комбинация с една или повече други фармацевтично активни субстанции, които са активни срещу ретровируси, по-специално HIV. Такива други субстанции могат да бъдат например, инхибитори на обратна транскриптаза, например zidovudine, didanosine, stavudine, zalcitabine или lamivudine, инхибитори на не-нуклеозид обратна транскриптаза, като efavirenz, или други HIV протеазни инхибитори.

Atazanavir нормално е получаван като слаба органична база и обикновено е превръщан за фармацевтична комбинация във фармацевтично приемливи киселинни адиционни соли, като тези описани в U.S.Patent 6,166,004. Като най-предпочитана солева форма за фармацевтични състави е бисулфатната сол, описана в U.S. Patent 6,087,383.

В процеса на настоящето изобретение, се започва с HIV-инфектиран пациент, който има повишени плазмени нива на LDL-холестерол и/или триглицериди. В един аспект на изобретението, такъв пациент е или е бил подложен на антиретровирусна терапия с един или повече HIV протеазни инхибитори, различни от atazanavir и проявява повишени плазмени нива на LDL-холестерол и триглицериди. Такива други HIV протеазни инхибитор(и) могат да бъдат давани като монотерапия или като част от антиретровирусна терапия, която също включва един или повече други антиретровирусни медикаменти, като инхибитори на обратна транскриптаза или инхибитори на не-нуклеозид обратна транскриптаза. Такива кандидати, въпреки че те могат да проявяват задоволителна вирусна супресия, могат да бъдат с повишен риск за хиперлипидемия и преждевременни сърдечно съдови събития.

Терминът "повишени плазмени нива на LDL-холестерол и триглицериди", както тук е използван се базира на Националната Холестерол Програма за обучение, указания за клинична практика (the National Cholesterol Education Program (NCEP) clinical practice) за профилактика и третиране на висок холестерол при зрели индивиди. В последните указания, издадени през 2001, плазмени нива > 130 mg/dL от LDL-холестерол и >150 mg/dL триглицериди, са разглеждани като повишени или "високи". Развитието на настоящето изобретение е особено полезно за пациенти, които имат плазмени нива на триглицериди > 200 mg/dL и за пациенти, с отсъствие на рискови фактори или предишни сърдечно-съдови събития, притежаващи LDL-холестерол нива от >160 mg/dL. Дефиницията на "повишени" нива на LDL-холестерол и триглицериди може, разбира се, да се променя в бъдеще, тъй като NCEP продължава да оценява рисковите фактори от сърдечни пристъпи. Наистина, след това терминът "повишени нива на LDL-холестерол и триглицериди",



както е използван, ще бъде съответен на настоящите NCEP указания.

В един от неговите аспекти, настоящето изобретение включва прекъсване на вредния (лекарството отговорно за повишените плазмени нива на LDL-холестерол и/или триглицериди) HIV протеазен инхибитор, от горния режим и заместване с известно количество atazanavir, което е ефективно за инхибиране на HIV и за понижаване плазмените нива на LDL-холестерол и/или триглицериди.

Дозата на atazanavir, която да бъде използвана, зависи от такива фактори като телесно тегло, възраст и индивидуално състояние на пациента, който ще бъде лекуван и начина на приложение. Общо, подходящи са дозировки от около 3 mg до приблизително 1.6 g на човек дневно, разпределени в 1 до 3 единични дози, са подходящи. Особено предпочитана дозировка за възрастни пациенти е 50-800, по-предпочитано 400-600 и най-предпочитано 400 mg, давана еднократно дневно.

Фармацевтичните състави на atazanavir, които могат да бъдат използвани в процеса на това изобретение са тези описани, например в U.S. Patents 6,166,004 и 6,087,383. Подходящи форми за орално приложение включват капсули, таблетки и прахове за орална суспензия.

Намерено е също, че atazanavir е инхибитор на цитохром P450 монооксигеназа и може да подобрява фармакокинетиката на лекарства, метаболизиращи от този ензим, включително по-специално HIV протеазни инхибитори като saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, tipranavir и lopinavir. Така, той действа по сходен начин с ritonavir, описан в U.S. Patent 6,037,157, да повишава кръвните нива на едновременно въвеждан HIV протеазен инхибитор. Една забележителна разлика от ritonavir е, че atazanavir е използван в комбинирана терапия с други HIV протеазни



инхибитори, при тяхното нормално ниво на терапевтична доза, вместо суб-терапевтичните нива на дозировка, използвани с *retinavir*. Поради неговият потенциращ ефект върху други HIV протеазни инхибитори, които са метаболизирани от цитохром P450 монооксидаза, използването на *atazanavir* едновременно с такива други HIV протеазни инхибитори, позволява да бъдат използвани редуцирани дозировки на такива други HIV протеазни инхибитори, като се поддържа същата степен на вирусна супресия. Например, във Фаза II на проучването, описана по-горе, дозировката на *saquinavir* може да бъде нагласена въз основа на неговата препоръчана дозировка от 1200 mg 3 пъти дневно до 1200 mg един път дневно, когато е комбиниран с *atazanavir*. *Atazanavir* може да бъде използван в комбинация с други HIV протеазни инхибитори, за да редуцира нивата на LDL-холестерол и триглицериди при пациенти със спин, подложени на терапия с протеазен инхибитор, като се поддържа желаното ниво на вирусна супресия.

Подходящата доза на HIV протеазния инхибитор, който е комбиниран с *atazanavir*, може да бъде определена със следния метод, който е използван за *atazanavir/saquinavir* комбинацията:

Atazanavir е умерен инхибитор на цитохром P450 3A ензим, сравним с *nelfinavir* и *indinavir*, с K_i 2.4 μ M. Последните две съединения повишават излагането на *saquinavir* (дозиран при 1200 mg три пъти-дневно (TID) при 392 и 364%, съответно, при стабилно състояние. Извършено е фармакологично проучване с множество дози за оценка, дали може да се очаква сходно повишение за комбинацията от *atazanavir* и *saquinavir*. Това проучване показва по-голямо от 3-кратно повишение при излагане, дължащо се на комбинация с *atazanavir*, подкрепящо 1200 mg един път дневно дозиране на *saquinavir*, което е било еквивалентно на текущия

пазарен режим на saquinavir 1200 mg TID. Използвайки константна доза от atazanavir, е проучен диапазона на дозировка на saquinavir, за да се съпостави излагането на saquinavir (AUC (площ под кривата) и CMIN (минимална концентрация)) сходни на тези в литературата. Подобно, може да бъде изчислена съответната дозировка на други HIV протеазни инхибитори, които да бъдат използвани в комбинация с atazanavir.

В друг аспект, след това, настоящето изобретение предоставя метод за намаление плазмените нива на LDL-холестерол и/или триглицериди у HIV-инфектиран пациент, подложен на терапия с HIV протеазен инхибитор, характеризиращ се с това, че се въвежда на споменатия индивид ефективно HIV-инхибиращо количество от atazanavir в комбинация с HIV-инхибиращо количество от най-малко един HIV протеазен инхибитор, метаболизиран от цитохром P450 монооксигеназа.

Настоящото изобретение предоставя също фармацевтични състави, съдържащи ефективно HIV-инхибиращо количество atazanavir и ефективно HIV-инхибиращо количество от най-малко един друг HIV протеазен инхибитор, който се метаболизира от цитохром P450 монооксигеназа. Състави във формата на капсули, таблетки, назални спрейове, разтвори, прахове, гранули, емулсии, сиропи, супозитории, липозоми, суспензии и др., като тези представени в U.S.Patent 6,166,004, са подходящи за настоящето изобретение.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Използване на един или повече HIV протеазни инхибитори, като лекарствени средства в метод за редуциране повишени плазмени нива на LDL и/или триглицериди у HIV-инфектиран пациент, в резултат от терапия, включващо заместване с HIV-инхибиращо и LDL и/или триглицерид редуциращо количество atazanavir на вредния HIV протеазен инхибитор, използван в такава терапия.
2. Използване на atazanavir за редуциране повишени плазмени нива на LDL и/или триглицериди у HIV-инфектиран пациент, подложен на HIV протеазна терапия, което включва въвеждане на споменатия пациент на ефективно HIV-инхибиращо количество atazanavir, в комбинация с HIV-инхибиращо количество от най-малко един HIV протеазен инхибитор, който се метаболизира от цитохром P450 монооксигеназа.
3. Използване съгласно претенция 2, където atazanavir е въвеждан в комбинация с един HIV протеазен инхибитор, избран измежду saquinavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, tipranavir или lopinavir.
4. Използване съгласно претенция 3, където atazanavir е въвеждан в комбинация със saquinavir.
5. Използване на atazanavir като лекарствено средство за лечение на HIV инфекция у пациент, проявяващ повишени плазмени нива на LDL-холестерол и/или триглицериди, включващо въвеждане на споменатия пациент на HIV-инхибиращо количество от atazanavir.