

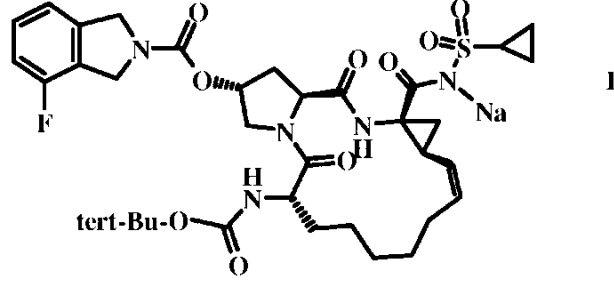
## ÖZET

### FARMAKOKİNETİĞİ GELİŞTİRMEK İÇİN YÖNTEMLER

- 5 Mevcut buluşun amacı, bir sitokrom P-450 inhibitörü ile birlikte uygulama yoluyla, bir formül I bileşiğinin kan düzeylerini yükseltmektir.

## İSTEMLER

1. Bir formül I bileşiği, serbest baz veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu,



5

ve ritonavir veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; buna ihtiyaç duyan bir hastadaki bir Hepatit C virüsü enfeksiyonunun tedavisinde kullanım için olmasıdır.

10

2. İstem 1'e göre ihtiyacı olan bir hastadaki bir Hepatit C virüsü enfeksiyonunun tedavisinde kullanım için bir Formül I bileşiği, serbest bazı veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve ritonavir veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olup, özelliği; bu kullanımı, formül I bileşiği ve ritonavir ile birlikte, bir immünomodülatör maddesi ve/veya bir antiviral madde ve/veya bir başka HCB NS 3/4A proteaz inhibitörü ve/veya NS5B polimeraz inhibitörü ve/veya geniş spektrumlu bir viral inhibitör ve/veya bir başka sitokrom P-450 inhibitöründen seçilen en az bir ilave maddenin birlikte uygulanmasını içermesidir.

15

20

3. Bir farmasötik bileşim olup, özelliği; bir formül I bileşiği veya serbest baz veya bunun başka farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu ve bir sitokrom P450

25

monooksijenaz inhibitörü veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir eksipiyan, seyreltici veya taşıyıcı içermesi, burada sitokrom P450 monooksijenaz inhibitörünün ritonavir veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu olmasıdır.

5

4. Bir kit olup, özelliği; formül I'e uygun bir Hepatit C virüsü NS3 proteaz inhibitörü ve ritonaviri ihtiva etmesidir.

10

5. Bir farmasötik paket olup, özelliği; formül I'e uygun bir bileşik, ritonavir ve inhibitörlerin kullanımı için talimatlar içeren bir bilgi eki içermesidir.

## TARİFNAME

### FARMAKOKİNETİĞİ GELİŞTİRMEK İÇİN YÖNTEMLER

5 Mevcut buluş, HCV'nin tedavisinde kullanım için formül I'e uygun bir bileşik ve ritonavir ile ilgilidir. Mevcut buluş ayrıca formül I bileşiği ve ritonavir içeren farmasötik bileşimlerle ilgilidir.

Hepatit C virüsü (HCV), dünya genelinde kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedenidir. (Boyer, N. ve diğerleri, J. Hepatol. 2000 32:98-112). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) dünya çapında 170 milyondan fazla insanın (veya dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü) tek iplikçikli ribonükleik asit (RNA) HCV'li olduğunu tahmin etmektedir. (G.M.Lauer ve B.D. Walker, N. Engl. J. Med. **2001** 345:41-52). Kronik HCV'li hastaların yaklaşık beşte biri sonunda karaciğer sirozu geliştirecekler, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom dahil olmak üzere ciddi morbidite ve mortaliteye maruz kalacaklardır (T.J. Liang ve diğerleri, Ann. Intern. Med. **2000** 132:296-305; 10 M.W. Fried ve diğerleri, N. Engl. J. Med. **2002** 347:975-982). HCV enfeksiyonu, Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer transplantasyonu için birincil göstergedir (NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C. **2002** Haziran 10-12 19(3):146; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768714>).

25 HCV, genra flavivirüsler, pestivirüsler ve hepatit C virüslerini de içeren hapaseivirüsleri kapsayan *Flaviviridae* virüs ailesinin bir üyesi olarak tasnif edilmiştir (Rbuz, C. M., *Flaviviridae: The viruses and their replication*. In: Fields Virology, Editörler: B. N. Fields, D. M. Knipe ve P. M. Howley, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., Bölüm 30, 931-959, **1996**). HCV, yaklaşık 9,4 kb'lik pozitif sens tek iplikçikli bir RNA genomu içeren zarflı bir virüstür. Viral genom, yüksek ölçüde korunmuş bir 5' transle edilmemiş bölge (UTR), yaklaşık olarak 3011 amino asitlik bir

poliprotein prekürsörünü kodlayan uzun bir açık okuma çerçevesi ve kısa bir 3' UTR'den oluşur.

HCV'nin genetik analizi, DNA dizisinin %30'undan fazlasıyla uzaklaşan altı ana genotipi belirlemiştir. 30'dan fazla alt tip ayırt edilmiştir. ABD'de enfekte bireylerin yaklaşık %70'i Tip 1a ve 1b enfeksiyonuna sahiptir. Tip 1b, Asya'daki en yaygın alt tiptir. (X. Forns ve J. Bukh, *Clinics in Liver Disease* **1999** 3:693-716; J. Bukh ve diğerleri, *Semin. Liv. Dis.* **1995** 15:41-63). Maalesef tip 1 enfeksiyon, tedaviye, tip 2 veya 3 genotiplerinden daha dirençlidir (N. N. Zein, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000 13:223-235).

HCV genomu, 3010-3033'ün bir poliproteinini, amino asitleri kodlar (Q. L. Choo, ve diğerleri, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1991** 88:2451-2455; N. Kato ve diğerleri, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990** 87:9524-9528; A. Takamizawa ve diğerleri, *J. Virol.* **1991** 65:1105-1113). Viral yapısal proteinler bir nükleokapsid çekirdek proteini (C) ve iki zarf glikoproteini, E1 ve E2'yi içerir. HCV ayrıca NS2-NS3 bölgesi tarafından kodlanan çinko-bağımlı bir metaloproteinazı ve NS3 bölgesinde kodlanmış bir serin proteazı olmak üzere iki proteazı kodlar. HCV NS3 proteazı, viral enzimlerin çoğunun işlenmesine yardımcı olan ve bu nedenle viral replikasyon ve enfektivite için gerekli olduğu düşünülen bir serin proteazıdır. Bu proteazlar, prekürsör poliproteininin spesifik bölgelerinin olgun peptitlere ayrılması için gereklidir. Yapısal olmayan protein 5, NS5B'nin karboksil parçası, RNA'ya bağımlı RNA polimerazı içerir.

HCV enfeksiyonunun tedavisi için halihazırda sınırlı sayıda onaylı tedavi mevcuttur. HCV enfeksiyonunu tedavi etmek ve HCV NS5B polimeraz aktivitesini inhibe etmek için yeni ve mevcut terapötik yaklaşımlar gözden geçirilmiştir: R. G. Gish, *Sem. Liver. Dis.*, **1999** 19:5; Di Besceglie, A. M. ve Bacon, B. R., *Scientific American*, Ekim: **1999** 80-85; G. Lake-Bakaar, *Curr. Drug Targ. Infect. Dis.* **2003** 3(3):247-253; P.

- Hoffmann ve diğ erleri, *Exp. Opin. Ther. Patents* **2003** 13(11):1707-1723; M. P. Walker ve diğ erleri, *Exp. Opin. Investing. Drugs* **2003** 12(8):1269-1280; S.-L. Tan ve diğ erleri, *Nature Rev. Drug Discov.* **2002** 1:867-881; J. Z. Wu ve Z. Hong, *Curr. Drug Targ-Infect. Dis.* **2003** 3(3):207-219.
- Ribavirin (1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroksi-5-hidroksimetil-tetrahidro-furan-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-karboksilik asit amit; Virazol®), bir sentetik, interferon-indükleyici olmayan, geniş spektrumlu antiviral nükleosit analogudur.
- 10 Ribavirin, Flaviviridae dahil olmak üzere çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı in vitro aktiviteye sahiptir (Gary L. Davis. *Gastroenterology* **2000** 118:S104-S114). Monoterapide ribavirin, hastaların %40'ında serum amino transferaz düzeylerini normale indirse de, HCV-RNA'nın serum düzeylerini
- 15 düřürmez. Ribavirin ayrıca önemli bir toksisite sergiler ve anemi indüklediği bilinmektedir. Viramidin, hepatositlerde adenosin deaminaz ile ribavirin  n-ilaç olarak ribavirin dönüřtürülür. (J. Z. Wu, *Antivir. Chem. Chemother.* **2006** 17(1):33-9).
- 20 İnterferonlar (IFN'ler), yaklaşık on yıl boyunca kronik hepatit tedavisi için elde edilebilir olmuştur. IFN'ler, viral enfeksiyona yanıt olarak bağışıklık hücreleri tarafından üretilen glikoproteinlerdir. İki farklı interferon türü tanımlanmıştır: Tip 1, birkaç interferon alfa ve bir
- 25 interferon beta içerir, tip 2, interferon gama içerir. Tip 1 interferonlar esas olarak enfekte hücreler tarafından üretilir ve komřu hücreleri de novo enfeksiyondan korur. IFN'ler, HCV dahil olmak üzere birçok virüsün viral replikasyonunu inhibe eder ve hepatit C enfeksiyonu için tek
- 30 tedavi olarak kullanıldığında IFN, serum HCV-RNA'sını saptanamayan seviyelere doğru bastırır. Ek olarak, IFN serum amino transferaz seviyelerini normalleştirir. Maalesef, IFN'nin etkileri geçicidir. Tedavinin kesilmesi, %70 relaps oranı ile sonuçlanır ve sadece %10-15, normal serum alanin

transferaz seviyeleri ile sürekli bir virolojik yanıt sergiler. (Davis, Luke-Bakaar, (yukarıda yer alan))

HCV'nin ribavirin ve interferon- $\alpha$  ile kombine tedavisi hali hazırda tedavi görmemiş HCV hastaları için tedavi standardıdır. Ribavirin ve PEG-IFN'nin kombine edilmesi (aşağıda), tip 1 HCV'li hastaların %54-56'sında tedavinin tamamlanmasından 24 hafta sonra saptanamayan hepatit C virüsü ribonükleik asidi (HCV RNA) olarak tanımlanan sürekli bir viral yanıt (M.W. Fried ve diğerleri (yukarıda yer alan))

sebeptir. SVR, tip 2 ve 3 HCV için %80'e yaklaşır. (Walker, (yukarıda yer alan)) Ayrıca, PEG-IFN enjeksiyon yoluyla verilir ve gereken uzun tedavi (48 haftaya kadar) dolayısıyla PEG-IFN'nin ve RBV'nin hematolojik ve yapısal toksisitelerini tolere etmek birçok hasta için zordur. Halen relaps olmuş

veya PEG-IFN/RBV tedavisine cevap vermeyen hastalar için SOC tedavisi yoktur. Dünya çapında CHC hastalığının yüksek yaygınlığı, mevcut SOC ile yüksek tedavi başarısızlığı oranı ve mevcut SOC ile tolere edilebilirlik sorunları göz önüne alındığında, bu hasta popülasyonları için tedavi

seçeneklerini geliştirmek ve genişletmek için önemli ölçüde karşılanmamış bir tıbbi ihtiyaç bulunmaktadır. Ev sahibi savunma mekanizmalarının etkinliği, devam eden viral enfeksiyonun sağlanmasının yanında IFN tedavisinin antiviral etkisine de sıklıkla direnç göstererek HCV'nin konakçı immün

yanıtını bozması, yok etmesi ve antagonize etmesi ile engellenir (M.Gale, Jr. ve E.M. Foy, *Nature* **2005**. 436:939-945). Bu nedenle, virüsün kendisini hedef alan bir strateji, mevcut terapi seçeneklerine kıyasla tedavinin sonuçlarını artırabilir.

Anti-HCV terapötikler olarak ilaç geliştirme için bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, NS2-NS3 otoproteaz, NS3 proteaz, NS3 helikaz ve NS5B polimeraz dahil olmak üzere bir dizi potansiyel yeni moleküler hedef belirlenmiştir. RNA-bağımlı RNA polimeraz, tek iplikçikli, pozitif sens RNA genomunun

replikasyonu için kesinlikle gereklidir. Enzim, tıbbi kimyacılar arasında büyük ilgi uyandırmıştır.

HCV polimeraz inhibitörleri ilaç keşfine yönelik başka bir hedeftir ve gelişime giren bileşikler R-1626, R-7128, 5 IDX184/IDX102, PF-868554 (Pfizer), VCH-759 (ViroChem), GS-9190 (Gilead), A-837093 ve A-848837 (Abbot), MK-3281 (Merck), GSK949614 ve GSK625433 (Glaxo), ANA598 (Anadys), VBY 708 (ViroBay)'dir.

HCV NS3 proteaz inhibitörleri de HCV tedavisi için potansiyel 10 olarak yararlı olarak tanımlanmıştır. Klinik çalışmalarda proteaz inhibitörleri VX-950 (Telaprevir, Vertex), SCH503034 (Brocprevir, Schering), TMC435350 (Tibotec/Medivir) ve ITMN-191 (Intermune) içerir. Gelişimin erken aşamalarındaki diğer proteaz inhibitörleri arasında MK7009 (Merck), BMS-790052 15 (Bristol Myers Squibb), VBY-376 (Virobay), IDXSCA/IDXSCB (Idenix), BI12202 (Boehringer), VX-500 (Vertex), PHX1766 Phenomix) yer alır.

WO 2008/046860, bir HCV NS3/4a inhibitörünün veya R7227 ve sitokrom P450 inhibitörü gibi bunun farmasötik olarak kabul 20 edilebilir bir tuzunun farmasötik bir kombinasyonunu açıklar.

Kempf, D.J., ve diğerleri, (2007) Antiviral Chemistry and Chemotherapy, cilt 18, no. 3, sf. 163 - 167, proteaz inhibitörleri VX-950 ve SCH503034'ün, ritonavir ile birlikte dozlama yoluyla farmakokinetik olarak geliştirilmesini 25 açıklar.

Mevcut buluşun bir görünümü, bunlara ihtiyaç duyan bir hastadaki bir Hepatit C virüsünü tedavi etmede kullanım için formül I'e uygun bir Hepatit C virüsü NS3 proteaz inhibitörü ve ritonavir ile ilgilidir.

30 Mevcut buluşun bir başka görünümünde, bir formül I bileşiği ve ritonavir içeren bir farmasötik bileşim sunulmaktadır.

Burada kullanılan "bir" ifadesi, o varlığın bir veya daha fazlasını ifade eder; örneğin bir bileşik bir veya daha fazla

bileşiğe veya en az bir bileşiğe karşılık gelir. Dolayısıyla "bir", "bir veya daha fazla" ve "en az bir" bu belgede birbirinin yerine kullanılabilir.

Bu tarifnamede kullanıldığı şekliyle, bir geçiş tümcesinde veya istemin gövdesinde yer alan "ihtiva eder" ve "içerir" terimlerinin açık uçlu anlamları olduğu şeklinde yorumlanmalıdır. Yani, "en az ... sahip" veya "en az ... içeren" ifadeleriyle eş anlamlı olarak yorumlanmalıdır. Bir proses bağlamında kullanıldığında, "içeren" terimi, prosesin en azından belirtilen adımları içerdiği, ancak ilave adımlar içerebileceği anlamına gelir. Bir bileşik veya bileşim bağlamında kullanıldığında, "içeren" terimi, bileşiğin veya bileşimin en azından belirtilen özellikleri veya bileşenleri içerdiği, fakat ayrıca ek özellikler veya bileşenler içerebileceği anlamına gelir.

Burada kullanıldığı şekilde "isteğe bağlı" veya "isteğe bağlı olarak" ifadeleri, ardından tarif edilen bir olay ya da durumun gerçekleşebileceğini; ancak bunun zorunlu olmadığını belirtir ve bu ifadeler, bahsedilen olayın ya da durumun gerçekleştiği ve gerçekleşmediği durumları kapsar.

Burada kullanıldığı şekliyle, bir değişken için bir sayısal aralığın okunması, buluşun o aralığın içindeki herhangi bir değere eşit olan değişken ile uygulanabileceğini ifade etmektir.

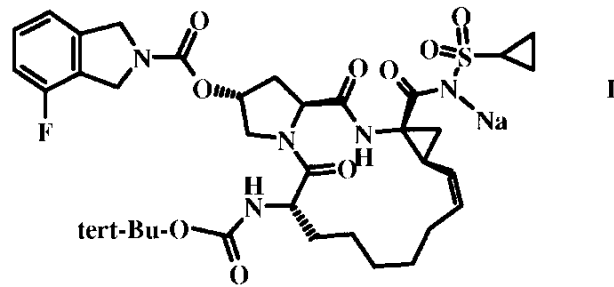
Böylece, özü itibarıyla ayrık olan bir değişken için, değişken, aralığın uç noktaları dahil olmak üzere sayısal aralığın herhangi bir tam sayı değerine eşit olabilir. Benzer şekilde, özü itibarıyla sürekli olan bir değişken için, değişken, aralığın uç noktaları dahil olmak üzere sayısal aralığın herhangi bir gerçek değerine eşit olabilir. Bir örnek olarak, 0 ile 2 arasında bir değere sahip olarak tanımlanan bir değişken, niteliği gereği ayrık olan değişkenler için 0,1 veya 2 olabilir ve nitelikleri gereği sürekli olan değişkenler için 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 veya

herhangi bir başka gerçek değer olabilir.

HCV tedavisi için bileşimlere ve terapötik kombinasyonlara ihtiyaç vardır. Kombinasyon kemoterapisinin, HCV tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır, ancak doz sayısı ve uygulama sıklığı azaldıkça hasta uyumu iyileşmektedir.

İyileştirilmiş bileşikler ve dozaj rejimleri, anti-HCV terapilerinde yararlı olabilir.

Bileşik **I** (R7227), NS3/4A proteazı inhibe etmekte gösterilen etki nedeniyle HCV enfeksiyonunun tedavisi için bir oral ajan olarak geliştirilmesi için seçilen NS3/4A proteaz aktivitesinin oldukça güçlü ve seçici bir makrosiklik, peptidomimetik inhibitörüdür. R7227, insanlarda HCV replikasyonunun birincil veya tek bölgesi olan hayvan türlerinin karaciğerinde belirgin bir maruziyet sergiler ve kabul edilebilir bir toksikolojik profile sahiptir. R7227, ( $IC_{50}$ )  $\leq 0,225$  nM'lik bir %50 inhibitör konsantrasyonu ve istenen hedef için yüksek dereceli bir spesifite ile oldukça güçlü bir NS3/4A proteoliz inhibitörüdür. Bir genotip 1 HCV replikonunu kullanan hücre bazlı kuvvet testlerinde R7227, 1,77 nM'lik bir  $IC_{50}$ 'ye sahiptir. R7227 ayrıca, R7227'nin HCV tedavisinde yararlı olabileceğini düşündüren, aynı hücre bazlı deneyde polietilen glikolle konjuge edilmiş ("pegilize edilmiş") interferon alfa-2a (PEG-IFN- $\alpha$ 2a, Pegasis®, Roche) ile sinerjistik antiviral etkiler gösterir.



Sitokromların, özellikle de CYP3A4 izoformunun, R7227'yi metabolize ettiği bulunmuş olup bu, terapötik olarak etkili kan seviyelerini muhafaza etmek için daha sık ve daha yüksek doz seviyelerine gereksinim doğurmuştur.

- 5 Erken preklinik çalışmalarda, kimyasal inhibitörler kullanan sitokrom P450 fenotiplemesi, 3A4, 2C19, 1A2, 2D6 ve 2C9 dahil olmak üzere çoklu CYP izozimlerinin, (R7227) metabolizmasına katıldığını düşündürmektedir. Rekombinant CYP'ler ile yapılan diğer testler, sadece CYP3A4'ün, R7227'yi farmakokinetiği
- 10 etkileyebilecek ölçüde metabolize ettiğini göstermektedir. Bu nedenle, proteaz inhibitörünün metabolizmasını inhibe etmek için etkili bir miktarda bir sitokrom P450 monooksijenaz inhibitörü, CYP inhibitörünün yokluğunda uygulama ile karşılaştırıldığında R7227'nin biyoyararlanımını artırabilir.
- 15 Bazı ilaçlar sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilir. Bu enzimler tipik olarak, istenmeyen farmakokinetik özelliklere (örneğin, düşük kan düzeyleri, düşük yarılanma ömrü) yol açan ilaçları oksitler. Bu durumlarda ilaç metabolizmasının inhibisyonu ilacın farmakokinetik profilinde
- 20 iyileşmelere yol açabilir. (bakınız, *örneğin*, U.S. Patent No. 6,037,157; D. E. Kempf ve diğerleri, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997** 41:654-660; W.J. Curatolo ve G. Foulds, U.S. Patent Yayını 2004/0091527 ve M.G. Cordingley, U.S. Patent Yayını US2004/0152625). Bir sitokrom P450 antagonisti ile
- 25 kombinasyon terapisinin bir ilacın farmakokinetiğini geliştirip geliştirmeyeceğini araştırmak için, metabolik yolların açıklığa kavuşturulması gerekir.

Sitokrom P450 (CYP P450) hemoproteinlerin çok büyük ve çeşitli bir süper ailesidir. Sitokrom P450 izoformları için

30 substrat olarak hem eksojen hem de endojen bileşikler. Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4; EC 1.14.13.97), vücuttaki ksenobiyotiklerin metabolizmasında yer alan en önemli enzimlerden biridir. CYP3A4, tüm CYP'lerin en geniş substrat yelpazesinin oksidasyonunda rol oynar. CYP3A4 ağırlıklı

olarak karaciğerde bulunmasına rağmen, vücudun diğer organlarında ve dokularında da bulunur.

İlgili NS3 proteazının farmakokinetiğini geliştiren herhangi bir CYP inhibitörü kullanılabilir. Bu CYP inhibitörleri arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, ritonavir (WO 94/14436), ketokonazol, trolandomisin, 4-metil pirazol, siklosporin, klometiazol, simetidin, itrasonazol, flukonazol, mikonazol, fluvoksamin, fluoksetin, nefazodon, sertralin, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, sakinavir, lopinavir, delavirdin ve eritromisin yer alır.

Ritonavir, CYP3A4 aktivitesinin güçlü bir inhibitörüdür ve PK'yi diğer HIV proteaz inhibitörlerini (PI'leri) güçlendirmek veya "arttırmak" için şu anda düşük terapötik olmayan dozlarda (örneğin günde iki kez 100 mg) kullanılmaktadır. HIV/HCV ko-enfeksiyonunun yaygınlığı göz önüne alındığında, R7227, ritonavirle güçlendirilmiş HIV PI'leri alan HIV/HCV ko-enfekteli hastalarda HCV tedavisi için kullanılabilir, bu kullanım, ritonavirle güçlendirilmiş HIV PI'ler ve R7227 arasında olası etkileşimlere neden olur.

Ancak, 3A4 üzerinde inhibisyon etkisine ek olarak ritonavirin 1A2, 2C9 ve 2C19 CYP'leri dahil olmak üzere diğer enzimlerin aktivitelerini indüklediği görülmektedir. Akut dozlama sırasında, ritonavirin inhibe edici etkisi baskın olacak, bu da yüksek R7227 seviyelerine neden olacak, HCV tedavisinde beklenen kronik dozlama, R7227'yi oksidize edebilecek diğer izoformları indükleyebilecek, böylelikle istenen inhibisyon etkisini dengeleyecektir.

Ritonavir, Abbott Laboratories tarafından NORVIR® adıyla bir HIV proteaz inhibitörü (Kimyasal Madde Kayıt Numarası 1555213-67-5) olarak pazarlanmaktadır.

R7227 ve ritonavir ayrı bir dozaj formunda olabilir. Her birinin dozları aynı zamanda veya yaklaşık olarak alınabilir veya dozlar farklı aralıklarla alınabilir.

R7227 ve ritonavir eş zamanlı olarak da uygulanabilir. R7227 ve ritonavir, hasta konforunun arttırılması için tek bir formülasyonda mevcut olabilir.

5 Bir hastada R7227 ile birlikte uygulama için ritonavirin doz aralıkları örneğin 25 ila 600 mg/gün veya 25 ila 500 mg/gün R7227 ve 50 ila 400 mg/gün ritonavirdir.

Bir hastada R7227 ile birlikte uygulama için uygun diğer ritonavir dozları örneğin 50 ila 300 mg/gün R7227 ve 100 ila 200 mg/gün ritonavirdir.

10 Mevcut buluşun bir uygulamasında, ihtiyaç duyan bir hastada bir Hepatit C virüsü enfeksiyonunun tedavisinde kullanım için formül I bileşiği veya serbest bazı veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve ritonaviri yer alır.

15 Kombinasyon terapisinin antiviral tedavinin değerli bir bileşeni olduğu kanıtlanmış olup, bu yüzden ihtiyacı olan bir hastada bir Hepatit C virüsü enfeksiyonunun tedavisinde kullanım için R7227 ve ritonavir, bir immünomodülatör madde; bir antiviral madde; bir başka HCV proteaz inhibitörü; HCV yaşam döngüsünde başka bir hedefin bir inhibitörü; örneğin  
20 bir HCV polimeraz inhibitörü veya bunların kombinasyonlarından seçilen başka bir bileşenin uygulanmasını içerebilir.

Mevcut buluşun bir uygulamasında, bunlara ihtiyaç duyan bir hastadaki bir Hepatit C virüsü enfeksiyonunu tedavi etmede  
25 kullanım için bir formül I bileşiği ve ritonavir ve bir immünomodülatör madde ve/veya bir antiviral madde ve/veya HCV NS3/4A proteazının bir başka inhibitörü ve/veya bir NS5B polimeraz inhibitörü ve/veya geniş spektrumlu bir viral inhibitör ve/veya bir başka sitokrom P-450 inhibitöründen  
30 seçilen en az bir ilave madde sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, ihtiyacı olan bir hastada bir Hepatit C virüsü enfeksiyonunun tedavisinde kullanım için  $\alpha$ -,  $\beta$ - veya  $\gamma$ -interferonu ve/veya timozin

ve/veya ribavirin ve/veya R7128 ile R7227 ve ritonavirin birlikte uygulanmasını içeren R7227 ve ritonavir sağlanmıştır.

5 Mevcut buluşun bir uygulamasında, R7227'in ve bir sitokrom P450 monooksijenaz inhibitörünün kullanımı sunulmakta, burada sitokrom P450 monooksijenaz inhibitörünün miktarı, sitokrom P450 monooksijenaz inhibitörünün ritonavir olduğu durumda, Hepatit C virüsü NS3/4A proteaz inhibitörü R7227'nin biyoyararlılığını arttırmak veya bir Hepatit C virüsü NS3/4A  
10 proteaz inhibitörü R7227'nin biyoyararlılığını arttırmak için bir ilacın üretimi amacıyla, bir sitokrom P450 monooksijenaz inhibitörü yokluğunda kan seviyeleri ile karşılaştırıldığında R7227 kan seviyelerini yükseltmek için yeterlidir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, R7227'in  
15 biyoyararlanımını arttırmak için veya R7227'in biyoyararlanımını arttırmak için bir ilacın üretimi için R7227'in ve ritonavirin kullanımı sunulmaktadır. Ritonavir, Abbott Laboratories tarafından NORVIR® adıyla bir HIV proteaz inhibitörü (Kimyasal Madde Kayıt Numarası  
20 1555213-67-5) olarak pazarlanmaktadır.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, R7227'in biyoyararlılığını arttırmak için R7227 ve ritonavirin ayrı bir dozaj formu olacağı şekilde bir ilaç hazırlanması için R7227 ve ritonavirin kullanımı sunulmaktadır. Her birinin  
25 dozları aynı zamanda veya yaklaşık olarak alınabilir veya dozlar farklı aralıklarla alınabilir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, R7227'in biyoyararlılığını arttırmak için R7227 ve ritonavirin eş zamanlı olarak verileceği şekilde bir ilaç hazırlanması için  
30 R7227 ve ritonavirin kullanımı sunulmaktadır. R7227 ve ritonavir, hasta konforunun arttırılması için tek bir formülasyonda mevcut olabilir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, R7227 ve ritonavirin

tekli bir dozaj formunda uygulandığı, R7227'nin biyoyararlanımını arttırmak için veya R7227 ve ritonavirin tekli bir dozaj formunda uygulandığı R7227'nin biyoyararlılığını arttırmak için bir ilacın hazırlanması için  
5 ritonavir kombinasyonunda R7227 kullanımı sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, 25 ila 600 mg/gün, özellikle 25 ila 500 mg/gün'lük R7227 ve 50 ila 400 mg/gün'lük bir ritonavir dozunda birlikte uygulanmasını içeren bir ilacın üretimi için R7227 ve ritonavirin kullanımı  
10 sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, bir ilacın üretimi amacıyla 50 ila 300 mg/gün R7227 ve 100 ila 200 mg/gün ritonavirin birlikte uygulamasının biyo yararlılığını arttırmak için R7227 ve ritonavirin kullanımı sunulmaktadır.

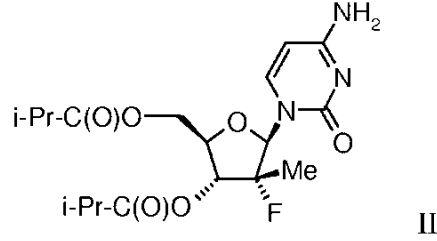
15 Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, HCV tedavisi için veya HCV tedavisi için bir ilacın üretimi için formül I bileşiği, serbest bir baz veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir başka bir tuzu ve ritonavirin kullanımı sunulmaktadır.

20 Kombinasyon terapisinin antiviral tedavinin değerli bir bileşeni olduğu kanıtlanmış olup, bu yüzden R7227 ve ritonavir ile HCV'nin tedavisi, bir immünomodülatör madde; bir antiviral madde; bir başka HCV proteaz inhibitörü; HCV yaşam döngüsünde başka bir hedefin bir inhibitörü; örneğin  
25 bir HCV polimeraz inhibitörü veya bunların kombinasyonlarından seçilen başka bir bileşenin uygulanmasını içerebilir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, HCV tedavisi için veya HCV tedavisi için bir ilacın hazırlanması için bir  
30 immünomodülatör madde ve/veya bir antiviral madde ve/veya HCV NS 3/4A proteazının bir başka inhibitörü ve/veya bir NS5B polimeraz inhibitörü ve/veya geniş spektrumlu bir viral inhibitör ve/veya bir başka sitokrom P-450 inhibitöründen

seçilen en az bir ilave madde ile birlikte formül I ve ritonavirin bir bileşiğinin kullanımı sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, bir formül **II** (R7128) bileşiğinin,



5

HCV'nin tedavisi için veya HCV'nin tedavisi için bir ilacın hazırlanması amacıyla R7227 ve ritonavir ile birlikte kullanımı sunulmaktadır.

10 Mevcut buluşun daha başka bir uygulamasında, HCV'nin tedavisine yönelik veya HCV'nin tedavisi için bir ilacın üretimi amacıyla,  $\alpha$ -,  $\beta$ - veya  $\gamma$ -interferon ve/veya timozin ve/veya ribavirin ve/veya R7128 ile R7227 ve ritonavirin kullanımı sunulmaktadır.

15 Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, R7227 veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu, bir sitokrom P450 monooksijenaz inhibitörü veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde, seyreltici veya taşıyıcı madde ihtiva eden bir farmasötik bileşim sunulmakta olup, 20 burada sitokrom P450 monooksijenaz ritonavirdir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, R7227 veya serbest baz veya bunların başka farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, bir sitokrom P450 monooksijenaz inhibitörü ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde, seyreltici 25 veya taşıyıcı ihtiva eden bir farmasötik bileşim sunulmaktadır, burada sitokrom P450 monooksijenaz ritonavirdir.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, R7227 veya serbest

baz veya diğer bunların farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, ritonavir veya bunun farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir yardımcı madde, seyreltici veya taşıyıcı ihtiva eden bir farmasötik bileşim sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir başka uygulamasında, formül I'e göre bir Hepatit C virüsü NS3 proteaz inhibitörü ve ritonavir içeren bir kit sağlanmaktadır.

Mevcut buluşun bir uygulamasında formül I'e göre bir bileşik, ritonavir ve tercihe göre, inhibitörlerin kullanımı için yönlendirmeleri içeren bilgi amaçlı bir not içeren bir farmasötik paket sağlanmaktadır.

Ritonavir düşük dozunun, en duyarlı CYP3A prob substratı olan midazolamın maruziyetini yaklaşık 7 kat arttırdığı rapor edilmiştir. (A.A.Mathias ve diğerleri, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2009** 85(1)64-70). SimCYP® simülasyon (SymCYP Limited, Blades Enterprise Centre, John Street, Sheffield S2 4SU, İngiltere), CYP3A'nın R7227'in tamamen elimine edilmesine sırasıyla %50 ve %100 katkısı hesaba katılarak ritonavirin R7227 maruziyetini yaklaşık 2 ila 4 kat arttırabildiğini tahmin etmektedir. Bu çalışmada ritonavir ile birlikte uygulandığında, R7227 maruziyetinde öngörülen 4 kat artış, sağlıklı gönüllülerde SAD çalışmasında en yüksek güvenli ve tolere edilebilir 1600 mg dozunda gözlemlenenden önemli ölçüde daha düşüktür.

Her 12 saatte bir 100 mg ritonavir çoklu dozları, R7227  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ,  $C_{max}$  ve  $C_{12h}$ 'yi yaklaşık 5,5 kat, 3,25 kat ve 27 ila 42 kat olarak önemli ölçüde arttırmıştır. Ritonavirin R7227  $C_{12h}$  üzerindeki çoklu doz etkisi, olasılıkla CYP 3A4'te ritonavir tarafından yapılan bazı akut inhibitör etkiyi dengeleyen çoklu dozlama sonrasında ritonavir tarafından CYP enzimlerinin indüksiyonu nedeniyle, ritonavirin akut tek doz etkisinden daha az olmuştur. Böylece farmakokinetik, R7227 ritonavirin birlikte uygulanmasıyla büyük ölçüde

geliştirilmiştir.

Mevcut buluşun bileşikleri, çok çeşitli oral uygulama dozaj formları ve taşıyıcıları halinde formüle edilebilir. Oral  
5 uygulama tabletler, kaplanmış tabletler, drajeler, sert ve yumuşak jelatin kapsüller, çözeltiler, emülsiyonlar, şuruplar veya süspansiyonlar formunda olabilir. Mevcut buluşun bileşikleri, diğer uygulama yolları arasında, sürekli (intravenöz damla) topikal parenteral, intramüsküler,  
10 intravenöz, subkütan ve supozituar uygulamaları dahil olmak üzere diğer uygulama yollarıyla uygulandığında etkilidir. Tercih edilen uygulama şekli, genellikle, rahatsızlığın derecesine ve hastanın aktif maddeye tepkisine göre ayarlanabilen uygun bir günlük doz rejimi kullanılacak  
15 şekilde oral yoldur.

Mevcut buluşun bir bileşiği veya bileşikleri, ayrıca bunların farmasötik olarak kullanılabilir tuzları, bir veya daha fazla geleneksel eksipiyan, taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte, farmasötik bileşimler ve birim dozajlar formu içerisine  
20 yerleştirilebilir. Farmasötik bileşimler ve birim dozaj formları, ilave aktif bileşikler veya prensipler olsun veya olmasın geleneksel oranlarda geleneksel bileşenlerden oluşabilir ve birim dozaj formları, kullanılacak olan hedeflenen günlük dozaj aralığı ile orantılı olarak etkin  
25 bileşenin uygun herhangi bir etkin miktarını içerebilir. Farmasötik bileşimler, örneğin tabletler veya dolu kapsüller, yarı katı maddeler, tozlar, sürekli salımlı formülasyonlar gibi katı maddeler olarak veya oral kullanım için çözeltiler, süspansiyonlar, emülsiyonlar, iksirler veya dolu kapsüller  
30 gibi sıvılar halinde; veya rektal veya vajinal uygulama için süpozituarlar formunda; veya parenteral kullanım için steril enjekte edilebilir solüsyonlar şeklinde kullanılabilir. Tipik bir preparasyon, yaklaşık %5 ila yaklaşık %95 aktif bileşik veya bileşikler (ağ./ağ.) içerecektir. "Preparasyon" veya

"dozaj formu" teriminin, aktif bileşiğin hem katı hem de sıvı formülasyonlarını içermesi amaçlanmış olup, teknikte uzman bir kişi, hedef organ veya dokuya ve istenilen doz ve farmakokinetik parametrelere bağlı olarak bir aktif bileşenin farklı preparatlarda mevcut olabileceğini takdir edecektir.

Burada kullanıldığı şekliyle "eksipiyan" terimi, genel olarak güvenli, toksik olmayan ve biyolojik olarak yahut başka bir şekilde arzu edilmeyen bir niteliği olmayan, bir farmasötik bileşimin hazırlanmasında yararlı olan ve insan farmasötik kullanımının yanı sıra veterinerlik kullanımı için kabul edilebilir katkı maddelerini de kapsayan bir bileşiğe karşılık gelir. Mevcut buluşa ait bileşikler, tek başına uygulanabilir, ancak genellikle, amaçlanan uygulama yoluna ve standart farmasötik uygulamaya göre seçilen bir veya daha fazla uygun farmasötik eksipiyan, seyreltici veya taşıyıcı ile karışım halinde verilecektir.

"Farmasötik olarak kabul edilebilir", genel olarak güvenli, toksik olmayan ve biyolojik olarak yahut başka bir şekilde arzu edilmeyen bir niteliği olmayan bir farmasötik bileşimin hazırlanmasında yararlı olduğu anlamına gelir ve insan farmasötik kullanımı için kabul edilebilir olanları kapsar.

Bir aktif bileşim maddesinin "farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu" formu, başlangıçta, tuz olmayan formda bulunmayan aktif bileşen üzerinde arzu edilen bir farmakokinetik özellik kazandırabilir ve hatta, etkin bileşim maddesinin, vücuttaki terapötik aktivitesi ile ilgili farmakodinamiğini olumlu olarak etkileyebilir. Bir bileşiğin "farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu" ifadesi, farmasötik olarak kabul edilebilir ve ana bileşiğin istenen farmakolojik aktivitesine sahip olan bir tuz anlamına gelir. Böyle tuzlar aşağıdakileri içerir: (1) hidroklorik asit, hidrobromik asit, sülfürik asit, nitrik asit, fosforik asit, ve benzerleri gibi inorganik asitler ile oluşan veya asetik asit, propiyonik asit, heksanoik asit, siklopentanpropiyonik asit, glikolik

asit, piruvik asit, laktik asit, malonik asit, süksinik asit, malik asit, maleik asit, fumarik asit, katrantarik asit, sitrik asit, benzoik asit, 3-(4- hidroksibenzoil)benzoik asit, cinnamik asit, mandelik asit, metansülfonik asit, 5 etansülfonik asit, 1,2-etan-disülfonik asit, 2-hidroksietansülfonik asit, benzensülfonik asit, 4-klorobenzensülfonik asit, 2-naftalinesülfonik asit, 4-tolüensülfonik asit, kafursülfonik asit, 4-metilbisiklo[2.2.2]-oct-2-en-1-karboksilik asit, 10 glukheptonik asit, 3-fenilpropiyonik asit, trimetilasetik asit, tersiyer butilasetik asit, lauril sülfürik asit, glukonik asit, glutamik asit, hidroksinaftoik asit, salisilik asit, stearik asit, mukonik asit, ve benzerleri gibi organik asitler ile oluşan asit eklenti tuzları; veya (2) ana 15 bileşikte bulunan asidik bir proton; bir metal iyonu, örneğin bir alkali metal iyonu, bir alkalın toprak iyonu veya bir alüminyum iyonu ile yer değiştirdiğinde veya etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, N-metilglukamin ve benzerleri gibi bir organik baz ile koordine olduğunda oluşan 20 tuzlar.

Katı haldeki preparatlar arasında tozlar, tabletler, haplar, kapsüller, kaşeler, fitiller ve dağılılabılır granüller bulunur. Katı bir taşıyıcı, seyrelticiler, lezzet verici maddeler, çözündürücüler, yağlayıcılar, süspanse edici 25 maddeler, bağlayıcı maddeler, koruyucu maddeler, tablet parçalayıcı maddeler veya kapsülleyici bir madde olarak da görev yapabilen bir veya daha fazla madde olabilir. Tozlarda, taşıyıcı genellikle ince bölünmüş aktif bileşen ile karışım halinde bulunan ince bölünmüş bir katıdır. Tabletlerde, aktif 30 bileşen genellikle gerekli bağlanma kapasitesine sahip taşıyıcı ile uygun oranlarda karıştırılır ve istenen şekil ve boyutta sıkıştırılır. Uygun taşıyıcılar, bunlarla sınırlı olmamak üzere magnezyum karbonat, magnezyum stearat, talk, şeker, laktoz, pektin, dekstrin, nişasta, jelatin, kitre, 35 metilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz, düşük erime

noktalı bir mum, kakao yağı ve benzerlerini içerir. Katı halli müstahzarlar, aktif bileşenlere ek olarak, renklendiriciler, aroma vericiler, dengeleyiciler, tampon maddeleri, suni ve doğal tatlandırıcılar, dağıtıcılar, kalınlaştırıcılar, 5 çözücü maddeler ve benzerlerini içerebilir.

Oral uygulama için de uygun olan sıvı formülasyonlar, emülsiyonlar, şuruplar, iksirler, sulu çözeltiler, sulu süspansiyonlar dahil olmak üzere sıvı formülasyonları kapsar. 10 Bunlar, kullanımdan kısa bir süre önce sıvı form preparatlarına dönüştürülmesi amaçlanan katı form preparasyonlarını içerir. Emülsiyonlar, örneğin sulu propilen glikol çözeltilerinde çözeltiler halinde hazırlanabilir veya lesitin, sorbitan monooleat veya akasya gibi emülsifiye edici 15 maddeler içerebilir. Sulu çözeltiler, aktif bileşenin su içinde çözündürülmesi ve uygun renklendiriciler, tatlandırıcılar, stabilize edici maddeler ve koyulaştırıcı ajanlar ilave edilerek hazırlanabilir. Sulu süspansiyonlar, ince bölünmüş aktif bileşenin, doğal veya sentetik sakızlar, 20 reçineler, metilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz ve diğer iyi bilinen süspanse edici maddeler gibi viskoz malzeme ile suda dağıtılmasıyla hazırlanabilir.

Mevcut buluşa ait bileşikler, parenteral uygulama için (ör., enjeksiyon ile, örneğin bolus enjeksiyonu veya sürekli 25 infüzyon) formüle edilebilir ve ampuller, önceden doldurulmuş şırıngalar, küçük hacimli infüzyon veya ilave bir koruyucu ile çok dozlu kaplarda birim doz formunda sunulabilir. Bileşimler örneğin sulu polietilen glikol içindeki çözeltiler gibi yağlı veya sulu araçlarda süspansiyonlar, solüsyonlar 30 veya emülsiyonlar gibi formları alabilir. Yağlı veya sulu olmayan taşıyıcı, seyreltici, çözücü veya araç örnekleri arasında, propilen glikol, polietilen glikol, bitkisel yağlar (örneğin, zeytinyağı) ve enjekte edilebilir organik esterler (örneğin, etil oleat) bulunur ve örneğin koruyucu, ıslatıcı,

emülsifiye edici veya süspanse edici, dengeleyici ve/veya dağıtıcı maddeleri gibi formüle edici maddeler içerebilir. Alternatif olarak, aktif bileşen, steril bir katı maddenin aseptik izolasyonu veya uygun bir araç, örneğin steril, 5 pirojensiz su ile kullanımdan önce ana bileşime yönelik çözeltiden liyofilizasyon ile elde edilen toz formunda olabilir.

Mevcut buluşun bileşikleri süpozituvar olarak uygulama için formüle edilebilir. Yağ asidi gliseridleri veya kakao yağı 10 karışımı gibi düşük erime noktalı bir mum ilk önce eritilir ve aktif bileşen örneğin karıştırılarak homojen olarak dağıtılır. Erimiş homojen karışım daha sonra uygun boyutlu kalıplara dökülür, soğumaya bırakılır ve katılaşır.

Mevcut buluşa ait bileşikler, vajinal uygulama için formüle 15 edilebilir. Aktif maddeye ilaveten bu tür taşıyıcıları içeren peserler, tamponlar, kremler, jeller, macunlar, köpükler veya spreylerin uygun oldukları teknikte bilinmektedir.

Arzu edilirse, formülasyonlar aktif bileşenin sürekli veya kontrollü salım uygulaması için uyarlanmış enterik kaplamalar 20 ile hazırlanabilir. Örneğin, bu buluşun bileşikleri transdermal veya subkutan ilaç verme cihazlarında formüle edilebilir. Bu uygulama sistemleri, bileşiğin sürekli salımının gerekli olduğu ve hastanın bir tedavi rejimine uymasının çok önemli olduğu durumlarda avantajlıdır.

25 Transdermal uygulama sistemlerinde bulunan bileşikler sıklıkla bir deriye yapışan katı desteğe bağlanır. İlgili bileşik ayrıca bir penetrasyon arttırıcı, örneğin, Azon (1-dodesilaza-sikloheptan-2-on) ile kombine edilebilir. Sürekli salım aktarım sistemleri subkutan tabakanın içine subkutan 30 yoldan cerrahi veya enjeksiyon yoluyla sokulur. Subdermal implantlar bileşiği, örneğin silikon kauçuk ya da biyolojik olarak parçalanabilen bir polimer, örneğin, polyaktik asit gibi bir lipitte çözünür zar içinde kapsüllemektedir.

Farmasötik taşıyıcılar, seyrelticiler ve eksipiyanlar ile

birlikte uygun formülasyonlar, Remington'da açıklanmaktadır:  
*The Science and Practice of Pharmacy* **1995**, editör: E. W.  
Martin, Mack Publishing Company, 19'uncu baskı, Easton,  
Pennsylvania. Yetenekli bir formülasyon bilimcisi, belirli  
5 bir uygulama yolu için sayısız formülasyon sağlamak için,  
mevcut buluşun bileşimlerinin stabilitesine veya terapötik  
aktivitelerine halel getirmeksizin formülasyonları  
tarifnemenin öğretileri dahilinde modifiye edebilir.

Mevcut bileşiklerin su veya başka bir araçta daha fazla  
10 çözünebilir hale getirilmesi için modifikasyon, örneğin, bu  
konuda sıradan bilgiye sahip olan küçük modifikasyonlarla  
(tuz formülasyonu, esterleştirme ve benzeri) kolaylıkla  
gerçekleştirilebilir. Aynı zamanda, mevcut bileşiklerin  
farmakokinetiğini hastalardaki maksimum yararlı etki için  
15 idare etmek üzere belirli bir bileşiğin uygulama yolunu ve  
dozaj rejimini modifiye etmek de tekniğin sıradan tecrübesi  
dahilindedir.

Birlikte uygulama, her inhibitörün aynı dozaj formunda veya  
farklı dozaj formlarında uygulanmasını içerir. Farklı dozaj  
20 formlarında uygulandığında, inhibitörler aynı veya farklı  
zamanlarda ve herhangi bir sırada uygulanabilir. Buna göre,  
ritonavir, aynı dozaj formunda veya ayrı dozaj formlarında  
formül I'in Hepatit C virüsü NS3/4A proteaz inhibitörü ile  
birlikte uygulanabilir.

Ritonavir ve R7227 proteaz inhibitörü, ayrı dozaj formlarında  
uygulandığında, her inhibitör, yaklaşık olarak aynı anda  
uygulanabilir. Alternatif olarak, ritonavir, proteaz  
inhibitörünün uygulanmasına yakın herhangi bir zaman  
aralığında uygulanabilir. Yani, ritonavir R7227  
30 inhibitöründen önce, birlikte veya ondan sonra uygulanabilir.  
Uygulama zaman aralığı, R7227'nin proteaz inhibitörünün  
metabolizmasını etkileyecek şekilde olmalıdır. Örneğin, ilk  
önce R7227 uygulanırsa, proteaz inhibitörü metabolize  
edilmeden ve/veya atılmadan önce ritonavir verilmelidir.

Burada kullanıldığı şekliyle "terapötik olarak etkili miktar" terimi, bir bireydeki hastalığın semptomlarını azaltmak için gerekli bir miktar anlamına gelir. HCV terapisinde etkinlik terapötik seviyesi genellikle viral RNA seviyelerinin ölçülmesiyle belirlenir. Doz, her özel durumda bireysel gereksinimlere göre ayarlanacaktır. Bu dozaj, tedavi edilecek olan hastalığın şiddeti, hastanın yaşı ve genel sağlık durumu, hastanın tedavi edildiği diğer ilaçlar, yol ve uygulama şekli, ilgili pratisyen hekimin tercihleri ve deneyimi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak geniş sınırlar içinde değişebilir.

HCV aracılı hastalığın önlenmesi ve tedavisi için günde yaklaşık 100 ve yaklaşık 800 mg arasında, tercihen R7227'nin günde yaklaşık 200 ve yaklaşık 600 mg arasında dozaj seviyeleri yararlıdır. Ritonavir için, günde yaklaşık 50 ila yaklaşık 400 mg arasındaki dozaj seviyeleri tipik olacaktır. Daha tipik olan, günde yaklaşık 100 ila yaklaşık 200 mg arasındaki doz seviyeleri olacaktır. Tipik olarak, bu buluşa ait ve bu buluşa uygun farmasötik bileşimler, günde yaklaşık 1 ila 2 kez uygulanır. Bir tekli dozaj formunu üretmek üzere taşıyıcı materyal ile birleştirilebilecek etken madde miktarı, tedavi edilen konakçıya ve belirli uygulama moduna bağlı olarak değişecektir. Genel olarak tedavi, bileşiğin optimum dozundan daha az olan daha küçük dozajlar ile başlatılabilmektedir. Daha sonra, bireysel hasta için optimum etki elde edilene kadar dozaj küçük artışlarla arttırılır. Burada tarif edilen hastalıkları tedavi etmede sıradan uzmanlığa sahip bir kimse, gereksiz bir deney yapmadan ve kişisel bilgisine, deneyimine ve bu başvurunun açıklamalarına dayanarak, belirli bir hastalık ve hasta için mevcut buluşun bileşiklerinin terapötik olarak etkili bir miktarını saptayabilecektir.

Tercih edilen Ritonavir dozaj formları, L. A. Al-Razzak ve diğerleri U.S. Patent. No. 5,484,801 yayın: Ocak 16,1996,

U.S. Patent No. 5,948,436 yayın: Eylül 7, 1999, WO 95/07696 yayın: Mart 23 1995 ve WO 95/09614, yayın: Nisan 13, 1995'te açıklanmaktadır.

5 Farmasötik bileşimler, aynı zamanda, genel olarak bir blister ambalajda, tek bir paket içinde tüm tedavi sürecini içeren "hasta paketlerinde" hastaya da reçete edilebilir. Hasta paketlerinin geleneksel reçetelere göre bir avantajı vardır; burada eczacılar bir hastanın eczacılığa yönelik gereksinimlerini toplu bir kaynaktan ayırırlar; bu durumda, 10 hasta her zaman hasta paketinde bulunan ve geleneksel reçetelerde eksik olan prospektüsüne erişebilir. Bir prospektüsün dahil edilmesinin, hastanın hekim talimatlarına uygunluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir.

Mevcut buluşun kombinasyonunun, her bir formülasyonun hasta 15 paketleri veya tek bir hasta paketi vasıtasıyla uygulanması, paketin buluşun doğru kullanımı için hastaya talimat sunan bir prospektüs içermesi, mevcut buluşa hastanın riayetini arttırabilen arzu edilen ilave bir özelliktir.

Mevcut buluşun bir başka yönüne göre, buluşun R7227 ve 20 ritonavirini içeren bir paket ve buluşun kombinasyonunun kullanımı ile ilgili talimatlar içeren bir bilgi ekidir. Mevcut buluşun alternatif bir uygulamasında, farmasötik paket ayrıca burada tarif edilen şekilde bir veya daha fazla ek ajan içerir. İlave ajan veya maddeler aynı pakette veya ayrı 25 paketlerde sağlanabilir.

Bunun bir başka yönü, bir hastanın HCV enfeksiyonunun tedavisinde veya HCV enfeksiyonunun önlenmesinde kullanım için paketlenmiş bir takımı içermesi olup, aşağıdakileri içerir: her farmasötik bileşenin tek veya çok sayıda 30 farmasötik formülasyonu; depolama sırasında ve uygulamadan önce farmasötik formülasyon(lar)u barındıran bir kap; ve HCV enfeksiyonunu tedavi etmek veya önlemek için etkili bir şekilde ilaç uygulamasına yönelik talimatlar.

Buna uygun olarak, bu buluş R7227 ve ritonavirin (ve tercihe göre bir ek ajan) eş zamanlı veya ardışık olarak uygulanmasına yönelik kitler veya bunların türevleri geleneksel bir şekilde hazırlanmaktadır. Tipik olarak, böyle bir kit, örn. her inhibitörün bir bileşimi ve isteğe bağlı olarak farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı (ve bir veya birden fazla farmasötik formülasyonda) içindeki ek ajan(lar) ve eş zamanlı veya sıralı uygulama için yazılı talimatlar içerecektir.

- 10 Başka bir uygulamada, kendi kendine uygulama için bir veya daha fazla dozaj formu; depolama sırasında ve kullanımdan önce dozaj formlarını barındırmak için tercihen sızdırmaz bir kap aracı; ve bir hasta için ilaç uygulamasını gerçekleştirmek üzere talimatları içeren paketlenmiş bir kit
- 15 sağlanmaktadır.

Talimatlar genellikle, bir prospektüste, bir etikette ve/veya kitin diğer bileşenlerinde ve burada tarif edilen şekilde dozaj formu veya formları üzerinde yazılı talimatlar olacaktır. Her dozaj formu, tek tek hücreler veya kabarcıklar içinde diğerlerinden izole edilen her dozaj formu ile bir metal folyo-plastik laminatın bir tabakasında olacak şekilde tekli olarak yerleştirilmiş olabilir veya dozaj formları, plastik bir şişede olduğu gibi tek bir kap içinde muhafaza edilebilir. Mevcut kitler, tipik olarak, münferit kit

20 bileşenlerinin, yani dozaj formlarının, konteyner araçlarının ve kullanım için yazılı talimatların paketlenmesi için araçları da içerecektir. Bu tür ambalaj araçları, bir karton veya kağıt kutusu, bir plastik veya folyo kese, ve benzeri formunu alabilir.

30

### **Örnek**

Sağlıklı Yetişkinlerde R7227'nin Farmakokinetik İyileştirilmesi

Denekler, çalışmaya başlamadan 21 gün önce bu çalışmaya katılım için taranmıştır. Çalışmada 14 sağlıklı gönüllü (n = 14) grup oluşturmuştur. Dozlama programı aşağıda gösterilmiştir:

| TABLO I                                                           |              |   |            |          |            |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|---|------------|----------|------------|
| Prosedür                                                          | Çalışma günü |   |            |          |            |
|                                                                   | 1            | 2 | 3          | 4 ila 11 | 12         |
| R7227 dozlama <sup>1</sup>                                        | x            |   | x          |          | x          |
| Ritonavir Dozlama <sup>2</sup>                                    |              |   | x          | x        | x          |
| PK koleksiyonları                                                 | 24 saat PK   |   | 48 saat PK |          | 48 saat PK |
| <sup>1</sup> R7227 100 mg tek oral doz                            |              |   |            |          |            |
| <sup>2</sup> Ritonavir 100 mg doz, her 12 saatte bir oral olarak. |              |   |            |          |            |

5

R7227 formülasyonu - R7227, kapsül başına 100 mg'lık bir mukavemet ile (susuz serbest asit eşdeğeri) oral uygulama için berrak, 10 boyutunda oval yumuşak jelatin kapsüller formunda formüle edilmiştir. Kapsül doldurma çözeltisi R7227-001, polietilen glikol PEG400 (Makrogol 400) ve bütillenmiş hidroksitolüen (BHT) içerir. Tüm yardımcı maddeler farmakope sınıfıdır (NF veya EP). Jelatin Tip 195 (NF, EP), kapsül kabuğunun kütle jel yığını olarak kullanılır, plastikleştiriciler olarak küçük miktarlarda sorbitol sıvısı 85/70/00 (NF, EP) ve su (USP) ile kullanılır.

15

Tüm çalışma ilaçları bir öğünle birlikte olmuştur. R7227 uygulama günlerinde (tek başına veya ritonavir ile), standart bir yüksek yağlı kahvaltı tamamlandıktan sonra çalışma ilaçları uygulanmış ve bu günlerde kahvaltılar özdeş olmuştur. R7227, 1, 3 ve 12'nci günlerde 100 mg'lık yumuşak bir jel kapsülün tek bir dozu olarak oral yoldan uygulanmıştır. 3'üncü ve 12'nci günlerde R7227, sabah ritonavir dozu ile uygulanmıştır. Ritonavir 100 mg, 3'üncü

20

gün ila 12'nci gün arasında günde iki kez (her 12 saatte bir) oral olarak verilmiştir.

Aşağıdaki programa göre R7227 (ve analizler mevcut olduğunda metabolitler) plazma konsantrasyonlarını belirlemek için kan örnekleri (5 mL) toplanmıştır.

1'inci Gün, PK örnekleri (5 mL) R7227 dozlamadan önce (ön doz) ve R7227 dozundan 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 12 ve 24 saat sonra toplanmıştır;

3'üncü ve 12'nci Gün, PK örnekleri (5 mL) R7227 dozlamadan önce (ön doz) ve R7227 dozundan 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 12, 24, 36 ve 48 saat sonra toplanmıştır.

Belirlenen R7227'nin birincil PK parametreleri  $C_{max}$  ve  $AUC_{0-\infty}$  olmuştur. Ölçülen ikincil R7227 PK parametreleri arasında,  $T_{max}$  ve  $AUC_{0-son}$ ,  $CL/F$ ,  $t_{1/2}$ ,  $C_{12saat}$  ve  $C_{24saat}$  bulunur.

Log dönüştürülmüş primer farmakokinetik parametrelere varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Birincil parametrelerin (R7227'in  $AUC_{0-\infty}$  ve  $C_{max}$ 'ı) geometrik araçlarının oranları için iki taraflı %90 güven aralıkları aşağıdaki kıyaslamalar için çıkarılmıştır: (R7227 + Ritonavir) 3'üncü Gün karşısında R7227 1'inci Gün ve (R7227 + Ritonavir) 12'nci Gün karşısında R7227 1'inci Gün

Aşağıdaki model kullanılarak tüm birincil çalışma parametrelerini analiz etmek için varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır:

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + \sigma_j + \epsilon_{ij}$$

burada  $Y_{ij}$ , analiz edilecek PK parametresi anlamına gelir,  $\mu$ , dönüştürülmüş değişkenin genel ortalaması,  $\tau_i$ , tedavinin sabit etkisini;  $\sigma_j$  deneğin rastsal etkisini;  $\epsilon_{ij}$  (hata) anlamına gelir.  $\epsilon_{ij}$  rastsal sapmalarının, sıfır ortalama ve  $\sigma^2$  yaygın varyansı ile bağımsız ve normal dağılım oldukları varsayılır. Grup karşılaştırmaları  $\tau_{R7227+Ritonavir} - \tau_{R7227}$ ,

$\sigma^2$  rezidüel varyansı ve grup karşılaştırmaları için %90 güven sınırları ANOVA modelinden tahmin edilmiştir. Log dönüşümlü değişkenler ( $AUC_{0-\infty}$  ve  $C_{max}$ ), gerçek grup yönteminin oranı ve dönüştürülmemiş değişkenlerin karşılık gelen oranına yönelik 5 güven sınırları, sırasıyla en küçük kareler yönteminin farklarının üst alımları ve dönüştürülmüş değerler için güven sınırlarının hesaplanmasıyla bulunacaktır.

| TABLO II                                                                                                                                                                                                               |                 |                                         |                                   |                                      |                      |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| R7227 PK<br>(birim)                                                                                                                                                                                                    | N               | Geometrik En Küçük Kare Ortalama (GLSM) |                                   |                                      | GLSM oranı ( %90 CI) |                       |
|                                                                                                                                                                                                                        |                 | 1. Gün<br>(tek başına)                  | 3. Gün<br>(Ritonavir tek doz ile) | 12. Gün<br>(Ritonavir çoklu doz ile) | 3. Gün vs.<br>1. Gün | 12. Gün vs.<br>1. Gün |
| $AUC_{0-\infty}$<br>ng*h/mL                                                                                                                                                                                            | 12              | 14,4                                    | 82.                               | 79,4                                 | 5,70 (4,07, 7,99)    | 5,50 (4,05, 7,48)     |
| $C_{max}$<br>(ng/mL)                                                                                                                                                                                                   | 12              | 8,40                                    | 26,4                              | 27,3                                 | 3,14 (1,87, 5,25)    | 3,25 (2,12, 4,96)     |
| $C_{12h}$<br>(ng/mL)                                                                                                                                                                                                   | 8 <sup>a</sup>  | 0,02                                    | 1,00                              | 0,53                                 | 50,6 (25,6, 100)     | 26,9 (17,7, 41,0)     |
| $C_{12h}$<br>(ng/mL)                                                                                                                                                                                                   | 12 <sup>b</sup> | 0,01                                    | 0,55                              | 0,36                                 | 65,2 (34,8, 122)     | 42,4 (25,7, 70,0)     |
| <sup>a</sup> Üç tedavi gününün tamamından, noksan olmayan, BLQ olmayan (0,010 ng/mL) veriler. (BLQ = Kantitasyonun Alt Limiti)<br><sup>b</sup> Ekstrapole $C_{12h}$ değerleri, 4 kişiden, 1'inci Gündeki BLQ değerleri |                 |                                         |                                   |                                      |                      |                       |

Yukarıdaki buluş, açıklık ve anlaşılabilirlik amacıyla, örnekleme ve açıklama yoluyla bazı detaylarıyla tarif edilmektedir. Teknikte uzman kişiler için, ekli istemler kapsamında değişiklikler ve modifikasyonların uygulanabileceği aşikar olacaktır. Bu nedenle, yukarıdaki tarifnamenin açıklayıcı olmayı ancak sınırlandırıcı olmamayı amaçladığı 15 anlaşılmalıdır. Bu nedenle, mevcut buluşun kapsamı,

yukarıdaki açıklamaya değinilerek belirlenmemelidir, daha ziyade, bu tür istemlerin hak ettiği eşdeğerlerinin tam kapsamı ile birlikte, aşağıda yer verilen ekli istemlere atıfla belirlenmelidir.

- 5 Bu başvuruda belirtilen tüm patentler, patent başvuruları ve yayınlar, her bir patent, patent başvurusu veya yayın ayrı ayrı belirtilmek suretiyle, tüm amaçlar için aynı ölçüde, bütünlükleri bozulmadan buraya referans olarak dahil edilmiştir.