

A2

P04 01091

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Atazanavir alkalmazása HIV terápiaiban**

Az találmány szerint atazanavir (BMS-232632) alkalmazható HIV-fertőzés kezelésénél emelkedett plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szintek csökkentésére szolgáló gyógyszerkészítményekben olyan betegeknél, akiknél egy előzetes HIV proteáz terápia következményeként emelkedett plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szintek mutathatók ki. A terápiaiban az ártalmas HIV proteáz inhibitor helyett atazanavir vagy az atazanavir és egy citokrom P450 monooxigenázzal metabolizált HIV proteáz inhibitor kombinációját tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazható.

PK

P04 01091

S. B. G. & K.  
Szabadalmi Ügyvivői Iroda  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

78.079/BE/RAZ

## Atazanavir alkalmazása HIV terápiában

### KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány HIV-fertőzött betegekben bizonyos olyan anyagcsere mellékhatások csökkentésére szolgáló alkalmazásokra vonatkozik, amely mellékhatások valószínűleg egy vagy több HIV proteáz inhibitor beadásából erednek. Közelebbről, a találmány egy megnövekedett vér LDL és/vagy triglicerid szinteket okozó HIV proteáz inhibitor helyettesítésére vonatkozik az atazanavir HIV proteáz inhibitorral, vagy az atazanavir kombinálására más ilyen HIV proteáz inhibitorokkal.

A proteáz inhibitorokat magába foglaló kombinált anti-retrovirális terápia jelentős előrelépést képvisel a HIV-fertőzés gyógykezelésében. A HIV proteáz inhibitorok kombinálhatók más osztályokba tartozó HIV inhibitorokkal, például a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal vagy a nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal, vagy alkalmazhatók más HIV proteáz inhibitorokkal, gyakran a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal és/vagy a nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal, az úgynevezett "koktélokban" is.

A proteáz inhibitorok kombinációját javasolták a vírus okozta rezisztencia leküzdésére [lásd például U.S. 6,100,277 számú szabadalmi irat]. Ugyancsak ismertették, hogy a ritonavir proteáz inhibitor javítja bizonyos más proteáz inhibitorok farmakokinetikáját, ha kombinációban használják [lásd például az U.S.P. 6,037,157 számú szabadalmi iratot].

Számos HIV proteáz inhibitor van forgalomban vagy klinikai tanulmányozás alatt, így a saquinavir, indinavir, ritonavir,



nelfinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir és lopinavir. Az atazanavirt (amelyre mint BMS-232632-re is hivatkoznak) az U.S.P. 5,849,911 és 6,166,004 számú szabadalmi iratok ismertetik. Az U.S. 6,087,383 számú szabadalmi irat ismerteti az atazanavir kristályos biszulfát sóját. Az atazanavir egy azapeptid inhibitor, jelenleg fejlesztés alatt, és klinikai kiértékelésnek alávetve. Az atazanavir igen nagy hatásfokú, előnyös rezisztencia profillal, és napi egy orális dózis által biztosított biológiai felhasználhatósággal.

Azt találták, hogy a HIV proteáz inhibitorokat magába foglaló HIV terápia alkalmazását jelentős számú betegben, bizonyos anyagcsere abnormalitások kísérik, beleértve az LDL (kis sűrűségű lipoproteinek) és trigliceridek plazma-koncentrációinak emelkedését. Az LDL-koleszterin és trigliceridek plazma szintjeinek az emelkedése nagyobb kockázati faktort jelent az ateroszklerózis és hipertrigliceridémia korai kialakulásához, és hozzájárulhat szívbetegség és hasnyálmirigy gyulladás kifejlődéséhez is. Az egyes proteáz inhibitorok különböznek a szérum lipid-profilokra gyakorolt hatásaikban, de általánosságban a jelenlegi tapasztalat az, hogy mostanáig valamennyi ilyen inhibitor mutatta ezt az anyagcsere vonatkozást. Úgy látszik, hogy a ritonavir a legerősebb hatású, míg az indinavir, nelfinavir, amprenavir és saquinavir némileg gyengébb hatást látszik gyakorolni a szérum lipid-szintekre. Proteáz inhibitor használatával kapcsolatos megnövekedett LDL-koleszterin és triglicerid-szintek növekvő gondot jelentenek, főképpen akkor, ha az adagolás két vagy több proteáz inhibitor alkalmazását foglalja magába.



Azt jelentették, hogy a hiperlipidémia gyakorisága a proteáz inhibitorokat szedő HIV-fertőzött betegeknél 8 és 66 % között van [lásd: *Pharmacotherapy*, 19, 281-298 (1999)].

A fenti probléma egy javasolt megoldása lipémia elleni szerek beadása a betegeknél, akiknek plazma lipid szintjei a HIV proteáz inhibitor terápia következtében megemelkedtek. A leggyakrabban használt lipémia elleni szert, a (hidroxi-metil)-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktáz inhibitorokat vagy a sztatinokat azonban a citokrom P450 izoenzim rendszer anyagcserével átalakítja (metabolizálja). Ezért, legalább némely sztattinnal, mint amilyen a szimvasztatin és lovasztatin, a hiperlipidémia elleni hatékonyság HIV-fertőzött betegekben, proteáz inhibitor terápia után, veszélyeztetve lehet a szabványos sztatin dózisoknál.

Egy szempontból, a találmány eljárást biztosít megemelkedett plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szintek csökkentésére, olyan HIV-fertőzött betegekben, akik egy vagy több HIV proteáz inhibitor alkalmazó gyógykezelésen estek át, ami megnövekedett LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szinteket eredményezett, oly módon, hogy egy ilyen gyógykezelésben a káros HIV proteáz inhibitor az atazanavir HIV-gátló és LDL-koleszterin és/vagy triglicerid csökkentő mennyiségével helyettesítjük. A hiperlipidémia csökkenése hasonló ahhoz, ami a sztatin alkalmazásával elérhető, de a lipid-csökkentő szerek osztályánál mutatózó mellékhatások nélkül. Egy másik szempontból a találmány eljárást biztosít emelkedett plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szintek csökkentésére, olyan HIV-fertőzött betegek-



ben, akik HIV proteáz inhibitor terápián estek át, oly módon, hogy a betegnek beadjuk az atazanavir hatékony HIV-gátló mennyiségét, kombinálva legalább egy, citokrom P450 monooxigenázzal metabolizált más HIV proteáz inhibitor HIV-gátló mennyiségével. Egy következő szempontból a találmány eljárást biztosít HIV fertőzés kezelésére egy olyan betegben, aki emelkedett plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szinteket mutat, oly módon, hogy a betegnek atazanavir HIV-gátló mennyiségét beadjuk.

A találmány alapját az a nem várt felismerés képezi, hogy az atazanavir - más HIV proteáz inhibitoroktól eltérően - nincs jelentős hatással a plazma LDL-koleszterin és triglicerid szintjeire, ha normál HIV-gátló dózisokban beadjuk.

Klinikai vizsgálatok során, amelyeket 98 HIV-pozitív betegnél végeztünk, akik 1 évig atazanavirt kaptak, a plazma LDL-koleszterin vagy trigliceridek szintjének növekedése nem volt megfigyelhető. Ezért, az atazanavir igen hasznos olyan HIV-pozitív betegek kezelésében, akik emelkedett plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szintekkel rendelkeznek. A gyógykezelés használható mint monoterápia, vagy mint egy "koktél" része, ami más anti-retrovirális gyógyszereket, így reverz transzkriptáz inhibitorokat, nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokat vagy más HIV proteáz inhibitorokat tartalmazhat. Egy szempontból, ilyenkor, a találmány eljárást biztosít HIV fertőzés kezelésére olyan betegekben, akik megnövekedett plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szinteket mutatnak, oly módon, hogy a betegeknek az atazanavir HIV-gátló mennyiségét beadjuk.

Az atazanavir kiváltképpen hasznos olyan HIV-fertőzött bete-



gek kezelésében, akiknek egy HIV proteáz inhibitorral végzett anti-retrovirális terápiából származó megemelkedett plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szintje van.

Egy Phase II randomizált vizsgálatban atazanavir napi egyszeri dózisának (200 mg, 400 mg és 500 mg) biztonságát és anti-HIV hatékonyságát összehasonlítottuk a nelfinavir proteáz inhibitor naponta háromszor adagolt 750 mg-os dózisával. Huszonegy beteg kapott nelfinavirt, kombinálva stavudinnal és didanozinnal, míg az atazanavirt monoterápiában (2 hétig) is beadtuk, és kombinációban stavudinnal és didanozinnal 78, eddig nem kezelt (előzetesen nem részesültek anti-HIV terápiában) betegnek >2000 kópia/ml (c/ml) HIV vírusterheléssel. Az atazanavir ágakon lévő betegek legalább összehasonlítható csökkenést mutattak a vírusterhelésben, összehasonlítva a nelfinavirral kezelt betegekkel, de nem mutattak változásokat a lipid-szintekben, miközben négy hét múlva a nelfinavirral kezelték összes koleszterinje, LDL-koleszterinje és triglicerid szintjei növekedtek.

Egy másik, kétszakaszos, randomizált, háromágú Phase II vizsgálatban az atazanavir vírus elleni hatékonyságát és az anyagcserére gyakorolt hatásait két különböző dózisban (400 mg vagy 600 mg) összehasonlítottuk a ritonavir hatásával, mindegyik kombinálva saquinavirrel, 48 héten át. A proteáz inhibitorokat kombinálva adtuk be két nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral, amelyeket a didanozin, stavudin, lamivudin és zidovudin közül választottunk. A reverz transzkriptáz inhibitorok (amelyeket didanozin + stavudin, stavudin + lamivudin, didanozin + zidovudin vagy lamivudin + zidovudin kombinációban használtunk)



megválasztása a beteg fenotípusos érzékenysége és az orvos választása alapján a beadás idején történt. A beadott anyagok rendje a következő volt:

atazanavir 400 mg naponta + saquinavir 1200 mg naponta + 2 nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor;

atazanavir 600 mg naponta + saquinavir 1200 mg naponta + 2 nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor;

ritonavir 400 mg naponta kétszer + saquinavir 400 mg naponta kétszer + 2 nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor.

A betegeket anti-retrovirális próbának vetettük alá egy kezeléssel, amelyben minimum 24 hétig kaptak proteáz inhibitor, amely tartalmazott vagy nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor tartalmazó kombinált adagolási rendet. Az 1. szakaszban körülbelül 75 alanyt randomizáltunk, hogy megállapítsuk az adagolási rendek biztonságát és vírus elleni hatékonyságát. Az 1. szakasz kezdeti biztonsági kiértékelését követően további 300 beteget randomizáltunk a 2. szakaszban, hogy megállapítsuk a plazma HIV RNS csökkenésének mértékét és tartamát az alapvonal-tól, 48 héten át. A két atazanavir csoportot összehasonlítottuk a ritonavirrel, az összes koleszterin közepes változására az alapvonalról a 12. héten. A becsült különbség a páronkénti összehasonlításoknál: -49,1 az atazanavir 600 mg - ritonavir párra, és -28,7 az atazanavir 400 mg - ritonavir párra. Az összes koleszterin nem növekedett egyik atazanavir csoportnál sem. A közepes változások az alapvonal-tól a 12. héten: -20 mg/dl az atazanavir 600 mg-ra és 5 mg/dl az atazanavir 400 mg-ra, míg a ritonavirra 37 mg/dl. Frakcionált koleszterin-adatok voltak az

alapvonalon és a 12. héten körülbelül a betegek felénél. Az LDL-koleszterin nem emelkedett az alapvonal fölé egyik atazanavir csoportnál sem.

A két atazanavir csoportot összehasonlítottuk a ritonavirral, a trigliceridek közepes változására az alapvonalától a 12. héten. A becsült különbség a páronkénti összehasonlításoknál: -135,9 az atazanavir 600 mg-ritonavirre, és -155,2 az atazanavir 400 mg-ritonavirre. A közepes változások az alapvonalától a 12. héten: 5 mg/dl az atazanavir 600 mg-ra, és -14 mg/dl az atazanavir 400 mg-ra, 102 mg/dl ritonavírhez hasonlítva. A két csoport hasonló vírusellenes hatékonyságot mutatott 12 héten át. A vizsgálat azt mutatja, hogy a megnövekedett plazma LDL-koleszterin és triglicerid szintű betegek hatásosan bekapcsolhatók egy atazanavírt magába foglaló gyógykezelésbe, amely fenntartja a vírus-szuppressziót, miközben csökkenti az LDL-koleszterin és triglicerid szinteket. Így tehát, a találmány szerinti eljárás hatékony és biztonságos alternatívát biztosít a sztatinos beavatkozással szemben, ami járulékos mellékhatási kockázatokat eredményezhet, és hátrányosan befolyásolhat más gyógyszeres kezeléseket.

Az atazanavir alkalmazható magában vagy kombinációban egy vagy több olyan más, gyógyszerészetileg hatékony anyaggal, amelyek hatásosak retrovírusok, elsősorban HIV vírus ellen. Ilyen más anyagok lehetnek például a reverz transzkriptáz inhibitorai, például a zidovudin, didanozin, stavudin, zalcitabin vagy lamivudin, nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok, így az efavirenz vagy más, HIV proteáz inhibitorok.



Az atazanavirt általában mint gyenge szerves bázist kapjuk, és ezt gyógyszerkészítmény céljából általában savaddíciós sóivá alakítjuk, ami le van írva például az U.S.P. 6,166,004 számú szabadalmi iratban. A legelőnyösebb só gyógyszerkészítményekhez a biszulfát só, amit az U.S.P. 6,087,383 számú szabadalmi irat ismertetett.

A találmány szerinti eljárásban egy olyan HIV-fertőzött beteggel indulunk ki, akinek emelkedett plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szintjei vannak. A találmány egy szempontjából, ez a beteg átesett antiretrovirális terápián, vagy éppen ilyen terápiában részesül, egy vagy több HIV proteáz inhibitorral, amelyek mások mint az atazanavir, és emelkedett plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szinteket mutatnak. Ezeket az egyéb HIV proteáz inhibitorokat adhatjuk mint monoterápiát vagy egy olyan antiretrovirális terápia részeként, amely magába foglal egy vagy több más antiretrovirális gyógyszert is, így reverz transzkriptáz inhibitorokat vagy nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokat. Ezek a gyógyszerek, bár kielégítő vírus-szuppressziót mutatnak, fokozott kockázatot jelenthetnek hiperlipidémia és korai szív-érrendszeri események szempontjából.

A leírásban használt "emelkedett plazma LDL-koleszterin és triglicerid szintek" kifejezés a "National Cholesterol Education Program (NCEP) klinikai gyakorlati irányvonalain alapszik, magas koleszterin megelőzésére és kezelésére felnőttekben. A 2001-ben kiadott legutóbbi irányvonalakban a >130 mg/dl LDL-koleszterin és >150 mg/dl triglicerid plazma szinteket tartják emelkedettnek vagy "magasnak". A találmány szerinti eljárás kiváltképpen al-

kalmazható olyan betegeknél, akiknek plazma triglicerid szintjei >200 mg/dl felett vannak, és olyan betegeknél, akiknél nincsenek kockázati tényezők vagy előzetes szív-érrendszeri események, >160 mg/dl LDL-koleszterin szintekkel. Az "emelkedett" LDL-koleszterin és triglicerid szintek definíciója a jövőben természetesen változhatnak, mivel a NCEP folytatja a szívroham kockázati faktorainak a kiértékelését. Ezért számításba kell venni, hogy a használt "emelkedett LDL-koleszterin és triglicerid szintek" kifejezés összhangban lesz az elfogadott NCEP irányelvekkel.

Egyik szempontja szerint a találmány magába foglalja a káros HIV proteáz inhibitor (ez a hatóanyag felelős az emelkedett LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szintekért) kivonását az adagolás rendjéből, és atazanavir olyan mennyiségével helyettesíti, amely hatásosan gátolja a HIV-et, és csökkenti az LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szinteket.

Az alkalmazásra kerülő atazanavir dózisa olyan faktoroktól függ, mint a beteg testtömege, kora és egyedi állapota, amit kezelni kell, és a beadás módja. Általában megfelelnek a körülbelül 3 mg - körülbelül 1,6 g/beteg/nap dózisok, elosztva 1-3 egyedi dózissra. Kiváltképpen előnyös dózis felnőtt betegek részére az 50-800, előnyösebben 400-600 és a legelőnyösebben 400 mg, naponta egyszer beadva.

Az atazanavir gyógyszerkészítményei, amelyek a találmány szerinti eljárásban használhatók, ismertetve vannak például az U.S.P. 6,166,004 és 6,087,383 számú szabadalmi iratokban. Az orális beadásra alkalmas formák a kapszulák, tabletták és porok orális szuszpenzióhoz.

Azt találtuk, hogy az atazanavir inhibitora a P450 monooxigenáznak is, és javítani tudja azoknak a gyógyszereknek a farmakokinetikáját, amelyeket ez az enzim anyagcserével átalakít (metabolizál), ilyenek például elsősorban más HIV proteáz inhibitorok, így a saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, tipinavir és lopinavir. Az atazanavir hasonló módon hat a ritonavirre, amit az U.S.P. 6,037,157 számú szabadalmi irat ismertetett, ami növeli a vele együtt beadott HIV proteáz inhibitor vér-szintjeit. Jelentős különbség a ritonavirtól az, hogy az atazanavirt kombinált terápiában alkalmazzuk más HIV proteáz inhibitorokkal, normál terápiás dózisszinten, a ritonavirrel használt szub-terápiás dózisszintek helyett. Más HIV proteáz inhibitorokra gyakorolt lehetséges hatása miatt, amelyeket a citokrom P450 monooxigenáz metabolizál, az atazanavir együttes alkalmazása ilyen más, HIV proteáz inhibitorokkal, lehetővé teszi az alkalmazni kívánt más, HIV proteáz inhibitorok csökkentett dózisait, miközben a vírus-szuppresszió azonos mértékét fenntartja. Így például, a fentiekben ismertetett PhaseII vizsgálatban a saquinavir dózisa az ajánlott napi háromszori 1200 mg dóziséjáról napi egyszeri 1200 mg-ra csökkenthető, ha atazanavirral kombináljuk. Az atazanavir kombinálva alkalmazható más HIV proteáz inhibitorokkal az LDL-koleszterin és triglicerid szintek csökkentésére olyan AIDS betegekben, akik proteáz inhibitor terápián estek át, miközben a vírus-szuppresszió kívánt szintje még megmarad.

A HIV proteáz inhibitor megfelelő dózisa, amit az atazanavirrel kombinálunk, a következő eljárással állapítható meg, amit az atazanavir/saquinavir kombinációhoz használtunk.



Az atazanavir mérsékelt inhibitora a citokrom P450 3A enzimnek, a nelfinavirhez és az indinavirhez hasonló,  $K_i$ -értéke 2,4  $\mu\text{M}$ . A két utóbbi vegyület a saquinavir behatását (naponta háromszor 1200 mg adva) 392, illetve 364 %-kal növeli állandósult állapotban. Több dózissal farmakológiai vizsgálatot végeztünk, hogy kiértékeljük, hogy hasonló növekedés várható-e az atazanavir és saquinavir kombinációjánál is. Ez a vizsgálat a hatásban nagyobb, mint háromszoros növekedést mutatott, ami az atazanavir kombinálásának a következménye, amely napi egyszeri 1200 mg saquinavir dózist tartalmazott, és ekvivalens volt a jelenleg forgalmazott napi 1200 mg háromszori saquinavir adagolással. Konstans atazanavir dózist alkalmazva, vizsgáltuk a saquinavir dózisok tartományát, hogy elérjük az irodalmi dózisokhoz hasonló saquinavir hatást (AUC = area under curve; és  $\text{C}_{\text{MIN}}$  = minimális koncentráció). Hasonlóképpen kiszámítható az atazanavirrel kombinálva alkalmazni kívánt más HIV proteáz inhibitorok megfelelő adagolása is.

Egy másik szempontból a találmány eljárást biztosít a plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szintek csökkentésére olyan HIV-fertőzött betegekben, akik HIV proteáz inhibitor terápián estek át, oly módon, hogy a betegnek beadjuk az atazanavir hatásos HIV-gátló mennyiségét, kombinálva legalább egy, citokrom P450 monooxigenázzal metabolizált HIV proteáz inhibitor HIV-gátló mennyiségével.

A találmány tárgyát képezik a gyógyszerkészítmények is, amelyek az atazanavir HIV-gátló hatásos mennyiségét tartalmazzák, és legalább egy olyan más HIV proteáz inhibitor HIV-gátló hatá-



## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Atazanavir HIV-gátló és LDL és/vagy triglicerid csökkentő mennyiségének alkalmazása a terápiában használt ártalmatlan HIV proteáz inhibitor helyett HIV-fertőzött betegekben HIV proteáz inhibitorral végzett terápia következményeként megemelkedett plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szintek csökkentésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

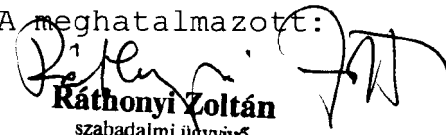
2. Atazanavir HIV-gátló mennyisége és legalább egy, citokrom P450 monooxigenázzal metabolizált HIV proteáz inhibitor HIV-gátló mennyisége kombinációjának alkalmazása HIV proteáz terápián átesett HIV-fertőzött betegben emelkedett plazma LDL és/vagy triglicerid szintek csökkentésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

3. A 2. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az atazanavirt a saquinavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, tipanavir vagy lopinavir közül választott HIV proteáz inhibitorral kombináljuk.

4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az atazanavirt saquinavirrel kombináljuk.

5. Atazanavir HIV-gátló mennyiségének alkalmazása emelkedett plazma LDL-koleszterin és/vagy triglicerid szinteket mutató betegekben HIV fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

A meghatalmazott:

  
**Ráthonyi Zoltán**  
 szabadalmi ügyvivő  
 az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda  
 tagja  
 H-1062 Budapest, Andrásy út 113.  
 Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099