



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.06.05

(21) Номер заявки
202090445

(22) Дата подачи заявки
2018.07.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

(54) ПРОТИВОГРИБКОВОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ
ИНФЕКЦИИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

(31) 62/541,370

(32) 2017.08.04

(33) US

(43) 2020.06.23

(86) PCT/US2018/044619

(87) WO 2019/028034 2019.02.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САЙНЕКСИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ангуло Гонсалес Давид А. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) M. Roman et al.: "SCY-078 Phase 2 Study in Moderate and Severe Vulvovaginal Candidiasis (VVC)", 27th ECCMID April 2017 (2017-04), XP002786002, Retrieved from the Internet:URL:https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=52113 [retrieved on 2018-10-23], the whole document

Silvia Helou: "Amulticentre, randomized, evaluator-blinded, active-controlled study to evaluate the safety and efficacy of oral SCY-078 in subjects with moderate to severe vulvovaginal candidiasis", 27th ECCMID 25 April 2017 (2017-04-25), XP002786003, Retrieved from the Internet:URL:https://dlio3yog0oux5.cloudfront.net/.../scynexis/.../Abstract+19++IDSOG+presen+at.[retrieved on 2018-10-23], the whole document

Scynexis: "SCYNEXIS Announces Complete Results from Two Phase 2 Studies of Oral SCY- 078

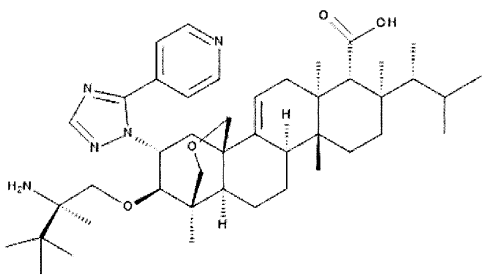
in Patients with Candida spp. Infections and Closing of a β 15 Million Term Loan", N.J.GLOBE NEWSWIRE, 5 October 2016 (2016-10-05), XP55518278, Retrieved from the Internet:URL:https://content.equisolve.net/scynexis/news/2016-10-05_SCYNEXIS_Announces_Complete_Results_from_Two_85.pdf [retrieved on 2018-10-23], the whole document

CLAIRE S. DANBY ET AL: "ABSTRACT", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 56, no. 3, 9 January 2012 (2012-01-09), pages 1403-1406, XP55518317, US ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.05025-11, the whole document

STEPHEN A. WRING ET AL: "Preclinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target of SCY-078, a First-in-Class Orally Active Antifungal Glucan Synthesis Inhibitor, in Murine Models of Disseminated Candidiasis", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 61, no. 4, 30 January 2017 (2017-01-30), XP55518287, US ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.02068-16, the whole document
WO-A1-2010019203

E Larkin ET AL: "The effect of pH on the in vitro antifungal activity of SCY-078", American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1 December 2017 (2017-12-01), page 736, XP55518264, United States Retrieved from the Internet:URL:https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)31015-3/pdf [retrieved on 2018-10-23] the whole document -& "The Effect of pH on the In Vitro Antifungal Activity of SCY-078 (Poster presentation)", 11 August 2017 (2017-08-11), XP55518681, Retrieved from the Internet:URL:https://www.scynexis.com/science/publications-and-presentations/posters-and-presentations? page=2 [retrieved on 2018-10-23]

(57) Противогрибковое производное энфумафунгина формулы (IIa), где соединение представляет собой (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[[(2R)-2-амино-2,3,3-триметилбутил]окси]-8-[(1R)-1,2-диметилпропил]-14-[5-(4-пиридинил)-1H-1,2,4-триazol-1-ил]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-додекагидро-1,6a,8,10a-тетраметил-4H-1,4a-пропано-2H-фенантро[1,2-с]пиран-7-карбоновую кислоту используют для лечения или профилактики вульвовагинального кандидоза (ВВК) у субъекта, нуждающегося в этом, возникающего в кислых условиях или в условиях, когда pH ниже примерно 7, за счет его неожиданно установленной повышенной эффективности в таких условиях. Тритерпеноидное производное энфумафунгина (или его фармацевтически приемлемые соли) является ингибитором синтеза (1,3)- β -D-глюкана и пригодно в лечении или профилактике дрожжевых инфекций, возникающих в анатомических областях с низким pH, таких как полость влагалища.



(IIa)

047126 B1

047126 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к применению противогрибковых соединений на основе тритерпеноидного производного энфумафунгина для лечения или профилактики грибковых инфекций, возникающих в или при кислых условиях, когда значение pH ниже примерно 7. Более конкретно, изобретение относится к применению тритерпеноидных производных энфумафунгина (или их фармацевтически приемлемых солей или гидратов), которые являются ингибиторами синтеза (1,3)- β -D-глюкана, в лечении или профилактике инфекций, вызванных дрожжевыми или плесневыми грибами, возникающих в условиях или анатомических областях, имеющих кислый pH; такие инфекции включают вагинальные дрожжевые инфекции, при которых pH обычно составляет примерно от 4 до примерно 4,5, абсцессы, при которых pH обычно составляет примерно от 5,5 до примерно 6,8, и инфекции верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Предполагается, что противогрибковое средство, которое проявляет повышенную противогрибковую активность при кислом pH, обеспечит преимущество в лечении грибковых инфекций, возникающих в условиях с низким pH, таких как вульвовагинальный кандидоз (ВВК), абсцессы и инфекции верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Уровень техники

Грибковые инфекции являются большой проблемой в здравоохранении и чаще всего проявляются в виде инвазивного или системного грибкового заболевания (например, кандидемия, инвазивный аспергиллез), локализованных грибковых инфекций (например, эмпиема плевры и абсцесс, локализованный в брюшной полости, мозге, легких и т.д.) и слизисто-кожных инфекций (например, кандидоз ротовой полости, пищевода и вульвовагинальный кандидоз). Тип и объем распространения инфекции зависят от факторов вирулентности грибкового патогена, системы защиты у хозяина и вовлеченных анатомических зон.

Тяжелые системные или инвазивные грибковые инфекции чаще встречаются у пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как пациенты, получающие химиотерапию для лечения злокачественных новообразований, или получающие иммуномодулирующие средства для лечения хронических воспалительных состояний, или страдающие иммунодефицитными состояниями, приобретенными или обусловленными генетическими нарушениями. Несмотря на доступную в настоящее время противогрибковую терапию, системные грибковые инфекции ассоциированы с уровнем смертности, достигающим 50%, в зависимости от патогена и основного заболевания у пациента.

Как правило, локализованные грибковые инфекции возникают в результате диссеминации дрожжей из локальной области, где они обычно образуют колонии, в область, которая в норме является стерильной (например, абсцесс в брюшной полости после перфорации кишечника или хирургической операции на кишечнике), или развиваются из грибов, попадающих в кровеносную или лимфатическую систему в определенном органе (например, легких, печени, селезенки), и развивается глубокая местная инфекция. Абсцессы, возникшие вторично относительно вытеканию содержимого желудочно-кишечного тракта после его травмы или хирургической операции, часто являются смешанными инфекциями с вовлечением *Candida spp.* и бактерий, и обычно имеют низкий pH внутри абсцесса (например, pH, который находится между примерно 5,5-6,8 внутри абсцесса).

Грибковые инфекции слизистых и кожи могут возникнуть у людей с ослабленным иммунитетом, а также у лиц с нормальной функцией иммунной системы. Наиболее распространенными грибковыми инфекциями слизистых и кожи являются вульвовагинальные дрожжевые инфекции, которые преимущественно вызываются видами *Candida* и обычно называются вульвовагинальным кандидозом (ВВК). По имеющимся оценкам ВВК поражает от 70 до 75% женщин, по меньшей мере, один раз в течение жизни (Sobel J., *Vulvovaginal Candidiasis*, *Lancet*, 369: 1961-71 (2007)), и хотя он не несет непосредственную угрозу для жизни, он может оказывать существенное негативное влияние на качество жизни у пораженных субъектов, особенно у тех, которые страдают рецидивирующими эпизодами заболевания. Диагностика и лечение ВВК, наряду с потерей работоспособности в результате этого патологического состояния, оцениваются в США примерно в 1 млрд долларов (Foxman B. et al., *Candida vaginitis: self-reported incidence and associated costs*, *Sex Transm. Dis.*, 2000, 27: 230-35 (2000)). Несмотря на то, что у большинства женщин имеют место только спорадические эпизоды ВВК, у некоторых женщин наблюдаются хронические проявления и/или рецидивирующие эпизоды этого заболевания, обычно называемые рецидивирующим ВВК (РВВК). Несколько противогрибковых средства для местного применения и два оральных препарата (флуконазол и итраконазол) одобрены для лечения ВВК во всем мире, хотя не существует одобренной терапии для лечения РВВК. В США флуконазол является единственным оральным препаратом, одобренным для лечения ВВК, и во всем мире он является наиболее часто применяемым оральным противогрибковым средством, используемым для лечения данного патологического состояния. Однако в исследовании орального флуконазола, под названием Diflucan®, терапевтическое излечение, определенное в исследовании как полное исчезновение признаков и симптомов, а также отрицательный результат в анализе с гидроксидом калия и отрицательный результат культурального исследования, были достигнуты только примерно в половине случаев ВВК. См. препарат Diflucan® (флуконазол) (май 2011 г.). Значение pH среды влагалища является кислым (pH примерно от 4 до примерно 4,5) и остается без изменений во

время инфекции *Candida spp.*; полагается, что такая среда с низким рН, по меньшей мере, частично ответственна за субоптимальные терапевтические исходы у современных противогрибковых средств, применяемых для лечения ВВК (Danby S. et al., Danby C.S. et al., Effect of pH on in vitro susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 56: 1403-6 (2012)).

Эффективность противогрибкового средства, выраженная в минимальной ингибирующей концентрации (МИС), которая, как показано, ингибирует рост микроорганизма на 50% (МИС₅₀) или на 90% (МИС₉₀) тестированных изолятов, часто зависит от рН. Принимая во внимание наличие варибельности за счет методов, используемых для определения МИС, клиническую значимость различий в МИС в любом направлении, которые могут быть в 4 раза выше или ниже, может трудно установить, так что, например, 4-кратная разница может не быть клинически значимой. С другой стороны, изменения более чем в 4 раза, как правило, считаются клинически значимыми и, вероятно, достоверными. С учетом того, что рН среды, в которой возникают инфекции, может варьироваться и может оказывать влияние на клиническую эффективность противогрибковых средств, предназначенных для лечения инфекций, было исследовано и сообщалось о влиянии рН на противогрибковую активность. Хотя большинство исследований, касающихся противогрибковой активности при низком рН, были проведены на изолятах, вызывающих ВВК, те же самые виды *Candida* вызывают другие инфекции, при которых рН должен быть кислым (например, абсцессы брюшной полости, кандидоз пищевода с рефлюксом, эмпиема плевры и т.д.); следовательно, результаты этих сообщений, демонстрирующие снижение активности противогрибковых средств при низком рН, как ожидается, применимы к более широкому ряду клинических состояний, где низкое значение рН является довольно распространенным фактором.

Danby et al. (2012) провели детальное исследование, в котором оценивалось влияние рН на противогрибковую активность 11 противогрибковых средств, эффективных в отношении наиболее распространенных видов *Candida*, вызывающих ВВК. Результаты этого исследования показали, что для большинства противогрибковых средств наблюдается повышение МИС (например, более чем в 4 раза), что указывает на снижение противогрибковой активности в кислых условиях (например, рН 4) по сравнению с условиями с нейтральным рН (например, рН 7). Как правило, данный феномен оказал отрицательное влияние на все противогрибковые средства, относящиеся к химическому классу азолов, и, в частности, флуконазол (единственное имеющееся оральное средство на основе азолов, используемое для лечения ВВК в большинстве стран мира), указывая на то, что многие штаммы *Candida*, считающиеся чувствительными, когда инфекция имеет место в условиях с нейтральным рН (например, рН примерно 7), окажутся резистентными, когда рН среды является кислой (например, рН примерно 4-4,5), например, при ВВК. Danby C. et al. (2012) пришли к выводу, что снижение противогрибковой активности при кислом рН является важным фактором, объясняющим недостаточную эффективность некоторых противогрибковых средств при ВВК, где рН обычно составляет примерно от 4 до 4,5. Хотя некоторые противогрибковые средства, тестированные в эксперименте Danby et al. (2012), возможно, менее подвержены влиянию снижения рН, ни одно из них не показало достоверного повышения противогрибковой активности (например, >4-кратное снижение МИС) в кислых условиях.

Таблица А

Чувствительность вагинальных изолятов *Candida* spp. к противогрибковым средствам в условиях с различным рН, (адаптировано из Danby et al. (2012))

		Значение (мкг/мл)			
		флуконазол	интраконазол	вориконазол	поканазол
Тип (число тестированных изолятов)	рН	МІС ₅₀	МІС ₅₀	МІС ₅₀	МІС ₅₀
Флуконазол-резистентные	7	8	0,125	0,125	0,125
<i>C. glabrata</i> (40)	4	>64	1	8	4
Флуконазол-резистентные	7	2	0,03	0,03	0,03
<i>C. albicans</i> (10)	4	32	0,03	2	0,03
Флуконазол-чувствительные	7	0,125	-	0,03	0,03
<i>C. albicans</i> (15)	4	1	-	0,03	0,03
		Значение (мкг/мл)			
		кетоконазол	амфотерицин В	флюцитозин	каспофунгин
Тип (число тестированных изолятов)	рН	МІС ₅₀	МІС ₅₀	МІС ₅₀	МІС ₅₀
Флуконазол-резистентные	7	0,06	0,125	0,125	0,5
<i>C. glabrata</i> (40)	4	>16	4	0,125	0,5
Флуконазол-резистентные	7	0,03	0,5	1	0,06
<i>C. albicans</i> (10)	4	0,5	16	0,5	0,06
Флуконазол-чувствительные	7	-	0,25	0,125	0,06
<i>C. albicans</i> (15)	4	-	8	0,125	0,06

Об отрицательном влиянии рН на противогрибковую активность и его потенциальном значении для лечения ВВК также сообщали Voikov et al., In vitro activity of the novel echinocandin CD101 at pH 7 and 4 against *Candida* spp. isolates from patients with vulvovaginal candidiasis, J. Antimicrob. Chemother., 72: 1355-1358 (2017). В исследовании Voikov et al. противогрибковая активность азолов (флуконазола и итраконазола), одобренных для лечения ВВК, а также трех одобренных для применения эхинокандинов (каспофунгина, микафунгина и анидулафунгина) и одного эхинокандина, находящегося на стадии разработки (CD101), была оценена при рН 7 и рН 4 против видов *Candida*, обычно ассоциированных с ВВК. Низкие значения рН отрицательно влияли на эффективность как азолов, так и эхинокандинов (единственных доступных ингибиторов синтеза глюкогена), подтверждая результаты предыдущих исследований о том, что этот феномен не является уникальным для одного класса противогрибковых средств (азолов), хотя некоторые классы лекарственных средств, вероятно, в большей степени подвержены такому влиянию, чем другие. Кроме того, согласно результатам, о которых сообщалось ранее, отсутствовали случаи существенного повышения противогрибковой активности (например, >4-кратное снижение МІС) в кислых условиях. Таким образом, в данной области техники имеется мнение о том, что на активность противогрибковых средств негативно влияют, по меньшей мере, до некоторой степени, условия с низким рН.

Энфумафунгин представляет полуацетальный тритерпеновый гликозид, образующийся при ферментации *Hormonema* spp., связанной с живыми листьями *Juniperus communis* (патент США № 5756472; Pelaez et al., *Systematic and Applied Microbiology*, 23:333-343 (2000); Schwartz et al., *JACS*, 122: 4882-4886 (2000); Schwartz, R.E., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 11(11): 1761-1772 (2001)). Энфумафунгин является одним из нескольких тритерпеновых гликозидов, обладающих противогрибковой активностью *in vitro*. Было определено, что механизмом противогрибкового действия энфумафунгина и других противогрибковых тритерпеноидных гликозидов является ингибирование синтеза глюкана клеточной стенки грибов за счет их специфического действия на (1,3)- β -D-глюкансинтазу (Onishi et al., Onishi et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44: 368-377 (2000); Pelaez et al. (2000)). 1,3- β -D-глюкансинтаза остается привлекательной мишенью для действия противогрибковых лекарственных средств, поскольку она присутствует во многих патогенных грибах и, следовательно, обеспечивается широкий спектр противогрибкового действия. Кроме того, поскольку у млекопитающих отсутствует аналог (1,3)- β -D-глюкансинтазы, то производные энфумафунгина, описанные здесь, имеют низкую токсичность, связанную с их механизмом терапевтического действия, или не имеют ее вовсе. Тритерпеноидные производные энфумафунгина, используемые по настоящему изобретению, показали активность против грибковых изолятов *Candida* spp., включая изоляты, которые резистентны к азолам или другим ингибиторам глюкансинтазы (например, липопептидные агенты, такие как эхинокандины), указывая на то, что биологическая и молекулярная мишень производных энфумафунгина отличается от мишени других ингибиторов глюкансинтазы.

Различные производные энфумафунгина были раскрыты, например, в публикациях международных заявок WO 2007/126900 и WO 2007/127012.

Некоторые представители этих производных энфумафунгина, которые можно вводить перорально, проявляют противогрибковую активность в отношении видов *Candida* и демонстрируют удовлетворительное распределение в тканях, включая ткани влагалища. Однако в то же время результаты предыдущих исследований показывают общее снижение противогрибковой активности различных агентов против *Candida* spp. в средах с кислым pH и, более конкретно, в средах с pH, подобным среде влагалища (которая имеет pH примерно 4-4,5). См. Danby et al. (2012) и Voikou et al. (2017).

Противогрибковую активность SCY-078, репрезентативного соединения производных энфумафунгина, описанного здесь, оценивали в исследовании осуществимости в отношении лечения ВВК.

В качестве первой стадии оценки осуществимости была проведена предварительная проверка концепции у 96 пациенток со средней или тяжелой формой острого ВВК. Субъекты получали таблетки SCY-078 перорально, в дозе 1250 мг на сутки 1, затем 750 мг один раз в день в течение 2 или 4 суток. В исследование также была включена группа пациенток, получавших препарат сравнения оральный флуконазол в рекомендованной дозе (150 мг, разовая доза). Оба режима дозирования SCY-078 показали одинаковую активность. Результаты эффективности приведены в таблице ниже.

Таблица В
Популяция согласно назначенному лечению (ITT)

	Объединенные SCY-078 (n=64)	Флуконазол (n=32)
Клиническое излечение *	78,1%	65,6%
Эрадикация грибов*	70,3%	68,8%
Терапевтическое излечение*	56,3%	56,3%

* В данном исследовании клиническое излечение определялось как исчезновение признаков и симптомов инфекции без необходимости в дополнительном противогрибковом лечении (признаки и симптомы, которые имели оценку 2 или 1 в исходном периоде, должны быть равны 0, и признаки и симптомы с оценкой 3 в исходном периоде должны быть составлять 0 или 1 на визите оценки излечения); микологическая эрадикация определялась как отрицательный результат в культуральном анализе для исходного дрожжевого патогена; и терапевтическое излечение определялось как клиническое излечение и микологическая эрадикация.

С учетом того, что различные соединения, включая все клинически значимые классы противогрибковых средств, доступные для применения в настоящее время, такие как азола, полиены и эхинокандины, показали пониженную активность в средах с кислым pH (Danby et al. (2012) и Voikou et al. (2017)), и более конкретно, в средах с pH, аналогичным в среде влагалища (которая имеет pH примерно 4-4,5), оценили противогрибковую активность SCY-078 в условиях с различными pH в качестве следующей стадии в оценке осуществимости для разработки класса производных энфумафунгина с противогрибковой активностью для грибковых инфекций, при которых предполагается наличие низкого pH.

В данной области существует потребность в противогрибковой терапии для людей, особенно в лечении грибковых инфекций, возникающих в условиях с низким pH, таких как вульвовагинальный кандидоз и инфекции желудочно-кишечного тракта, в которых противогрибковое средство сохраняет актив-

ность в условиях с низким рН.

Сущность изобретения

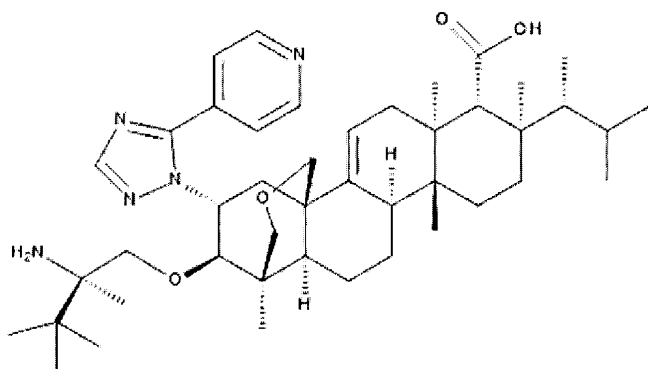
Неожиданно было установлено, что тритерпеноидное производное, полученное из энфумафунгина, соединение SCY-078 - репрезентативное соединение производных энфумафунгина, описанное здесь - не проявляет пониженной активности в условиях с низким рН. Более того, соединение неожиданно показало повышенную активность в таких условиях. Тритерпеноидное производное, полученное из энфумафунгина, неожиданно продемонстрировало существенно повышенную противогрибковую активность при низком рН, который характерен для вагинальной среды (рН 4,5). Кроме того, соединение SCY-078 показало высокую биодоступность и интенсивное распределение в тканях после перорального введения мышам. Такие свойства важны для лечения и профилактики грибковых инфекций, включая ВВК, когда такое лечение или профилактика включает пероральное введение.

Настоящее изобретение относится к применению производного энфумафунгина для лечения или профилактики грибковых инфекций, возникающих в кислых или при кислых условиях (например, рН ниже примерно 5). Производное энфумафунгина и его фармацевтически приемлемая соль пригодно для ингибирования (1,3)- β -D-глюкансинтазы и в частности, пригодно для профилактики или лечения инфекций, возникающих в кислых локальных условиях, например, когда рН составляет примерно 5 или ниже, которые представляют собой инфекционные ситуации, когда необходима высокая противогрибковая активность в данной области.

Настоящее изобретение направлено на удовлетворение потребностей в данной области, таких как описанные выше, потому что производное энфумафунгина, описанное здесь (а) не только неожиданно сохраняют активность при кислом рН, но (еще более удивительно) демонстрируют значительно повышенную противогрибковую активность в условиях с низким рН. Эти свойства особенно пригодны и актуальны при лечении грибковой инфекции в области, где предполагается наличие кислого рН, и где другие противогрибковые препараты могут иметь пониженную активность за счет локальной среды с низким рН. Некоторые примеры грибковых инфекций, при которых предполагается наличие среды с низким рН, включают, не ограничиваясь этим, вульвовагинальный кандидоз (ВВК), абсцесс брюшной полости, эмпиему плевры, абсцесс легкого, абсцесс печени и абсцесс ротоглотки или пищевода.

Применения данного изобретения включают, не ограничиваясь этим, возможность легче достигать в месте инфекции концентраций (производного энфумафунгина), которое эффективно для лечения или профилактики грибковой инфекции в кислых условиях (например, для более легкого достижения концентраций выше МІС, необходимых для лечения или профилактики грибковой инфекции в кислых условиях), поскольку противогрибковая активность этого соединения неожиданно возрастает в кислых условиях. Поскольку противогрибковая активность усиливается в кислых условиях, то МІС производного энфумафунгина по настоящему изобретению, необходимые для лечения или профилактики инфекции в условиях низкого рН, ниже, чем МІС производных энфумафунгина, необходимые для лечения или профилактики инфекции в условиях с рН примерно 7. Настоящее изобретение также позволяет при лечении или профилактике грибковой инфекции, которая возникает в условиях с кислым рН (например, при рН примерно 5 или ниже), вводить дозы производного энфумафунгина, которые ниже, чем дозы, требуемые для лечения грибковой инфекции в условиях с рН примерно 7.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли



где соединение представляет собой (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[[(2R)-2-амино-2,3,3-триметилбутил]окси]-8-[(1R)-1,2-диметилпропил]-14-[5-(4-пиридинил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-додекагидро-1,6a,8,10a-тетраметил-4H-1,4a-пропано-2H-фенантро[1,2-c]пиран-7-карбоновую кислоту, у субъекта для лечения или профилактики инфекции вульвовагинального кандидоза (ВВК) возникающей в условиях с кислым рН.

Грибковая инфекция может представлять собой дрожжевую или плесневую инфекцию, которая возникает в условиях или анатомических областях, которые имеют рН ниже примерно 7, включая, например, рН примерно 5, примерно 4,5 или примерно 4. Такие инфекции включают, не ограничиваясь

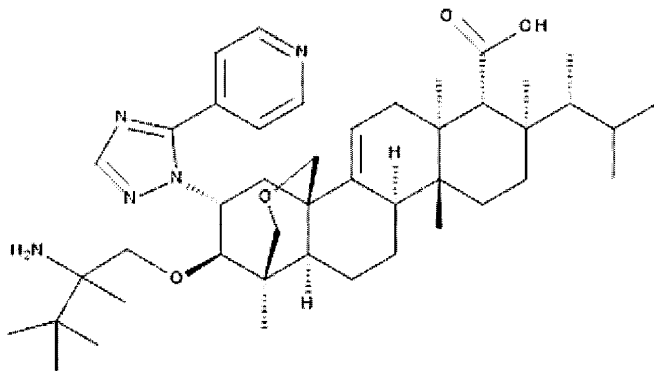
этим, вагинальные дрожжевые инфекции, грибковый абсцесс или эмпиему любой локализации и инфекции верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Изобретение также относится к способам лечения или профилактики инфекции вульвовагинального кандидоза (ВВК) у субъекта, нуждающегося в этом, которая возникает у человека в условиях с кислым рН, введением соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли.

Подробное описание изобретения

В предыдущих работах сообщалось, что активность большинства противогрибковых препаратов снижается при низком рН. До настоящего времени ни одно противогрибковое средство не продемонстрировало значительного увеличения активности (например, как показано >4-кратным снижением МИС) при тестировании на *Candida glabrata* и *Candida albicans* (наиболее распространенных видах *Candida*, вызывающих инфекции у людей) в кислых условиях. Неожиданно производное энфумафунгина, описанное здесь, показало достоверное повышение его противогрибковой активности при тестировании при низком рН, обеспечивая основу для неожиданного клинического эффекта при использовании соединения в лечебной или профилактике грибковых инфекций в условиях с низким рН. Примеры потенциальной клинической пользы от повышенной активности производного энфумафунгина в кислых условиях включает, не ограничиваясь этим: повышенную эффективность в лечении или профилактике инфекции вульвовагинального кандидоза (ВВК) у субъекта, возникающих в кислых условиях, повышенную вероятность достижения концентраций в тканях, которые выше МИС для грибкового патогена (обеспечивая большую вероятность индукции гибели или предупреждения роста патогена) и возможность достижения высоких результатов при введении более низких доз производного энфумафунгина, чем дозы, которые требуются для лечения или профилактики инфекции в условиях с нейтральным рН.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (IIa)



(II)

которое представляет (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[2-амино-2,3,3-триметилбутил]окси]-8-[(1R)-1,2-диметилпропил]-14-[5-(4-пиридинил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-додекагидро-1,6a,8,10a-тетраметил-4H-1,4a-пропано-2H-фенантро[1,2-c]пиперан-7-карбоновую кислоту, или его фармацевтически приемлемой соли, у субъекта для лечения или профилактики грибковой инфекции, возникающей в условиях с кислым рН. Грибковая инфекция может представлять собой дрожжевую или плесневую инфекцию, которая возникает в условиях или анатомических областях, имеющих рН ниже примерно 7, например, таких как рН примерно от 4 до примерно 6,8. В некоторых вариантах осуществления рН находится в диапазоне примерно от 4 до примерно 6; и в некоторых вариантах осуществления, таких как вагинальные дрожжевые инфекции, рН ниже, чем примерно 5, и более конкретно, может составлять примерно от 4 до примерно 4,5. Инфекции, поддающиеся лечению и/или профилактике способами по настоящему изобретению, включают не ограничиваясь этим, вагинальные дрожжевые инфекции, грибковый абсцесс или эмпиему любой локализации и инфекции верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Изобретение также относится к способу лечения или профилактики вульвовагинального кандидоза (ВВК) у субъекта, нуждающегося в этом, которая возникает в условиях кислого рН у субъекта, введением соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят для обеспечения суммарной суточной дозы от 150 до 600 мг соединения.

В предпочтительных вариантах осуществления используют или вводят фосфатную соль соединения формулы (IIa), как здесь описано.

В предпочтительных вариантах осуществления используют или вводят цитратную соль соединения формулы (IIa), как здесь описано.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или растворитель, у субъекта для лечения или профилактики гриб-

ковой инфекции, которая возникает в условиях с кислым рН. Грибковая инфекция может представлять собой дрожжевую или плесневую инфекцию, которая возникает в условиях или анатомических областях, имеющих рН ниже примерно 7, например, таких как рН в диапазоне примерно от 4 до примерно 6 или, более конкретно, рН примерно 5, примерно 4,5 или примерно 4. Такие инфекции включают, не ограничиваясь этим, вагинальные дрожжевые инфекции, грибковый абсцесс или эмпиему любой локализации и инфекции верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Например, рН в среде влагалища составляет примерно 4-4,5, и рН абсцессов может варьироваться примерно от 5,5 до примерно 6,8.

Изобретение также относится к способам лечения или профилактики грибковой инфекции, которая возникает в условиях с кислым рН у субъекта, введением фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемую соль.

В описании соединений в вариантах осуществления, приведенных выше, указанные замены включаются только при условии, что заместители обеспечивают стабильные соединения, соответствующие определению.

Соединение формулы (IIa) и его фармацевтически приемлемые соли обладают противомикробной (например, противогрибковой) активностью в отношении дрожжей и других грибов, включая один или более из следующих представителей:

Acremonium, *Absidia* (например, *Absidia corymbifera*), *Alternaria*, *Aspergillus* (например, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* и *Aspergillus versicolor*), *Bipolaris*, *Blastomyces* (например, *Blastomyces dermatitidis*), *Blastoschizomyces* (например, *Blastoschizomyces capitatus*), *Candida* (например, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida stellatoidea*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida famata* and *Candida rugosa*), *Cladosporium* (например, *Cladosporium carrionii* и *Cladosporium trichoides*), *Coccidioides* (например, *Coccidioides immitis*), *Cryptococcus* (например, *Cryptococcus neoformans*), *Curvularia*, *Cunninghamella* (например, *Cunninghamella elegans*), *Dermatophyte*, *Exophiala* (например, *Exophiala dermatitidis* и *Exophiala spinifera*), *Epidermophyton* (например, *Epidermophyton floccosum*), *Fonsecaea* (например, *Fonsecaea pedrosoi*), *Fusarium* (например, *Fusarium solani*), *Geotrichum* (например, *Geotrichum candidum* и *Geotrichum clavatum*), *Histoplasma* (например, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*), *Malassezia* (например, *Malassezia furfur*), *Microsporum* (например, *Microsporum canis* и *Microsporum gypseum*), *Mucor*, *Paracoccidioides* (например, *Paracoccidioides brasiliensis*), *Penicillium* (например, *Penicillium marneffeii*), *Phialophora*, *Pityrosporum ovale*, *Pneumocystis* (например, *Pneumocystis carinii*), *Pseudallescheria* (например, *Pseudallescheria boydii*), *Rhizopus* (например, *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis* и *Rhizopus oryzae*), *Saccharomyces* (например, *Saccharomyces cerevisiae*), *Scedosporium* (например, *Scedosporium apiosperum*), *Scopulariopsis*, *Sporothrix* (например, *Sporothrix schenckii*), *Trichoderma*, *Trichophyton* (например, *Trichophyton mentagrophytes* и *Trichophyton rubrum*), и *Trichosporon* (например, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon beigelii* и *Trichosporon cutaneum*).

Эти соединения пригодны для применения не только против микроорганизмов, вызывающих системные патогенные грибковые инфекции у человека, но также против микроорганизмов, вызывающих поверхностные грибковые инфекции, такие как *Trichoderma* spp. и другие *Candida* spp. Соединения особенно эффективны против видов *Candida* и видов *Aspergillus*. В свете своей противогрибковой активности соединения формулы (IIa) и его фармацевтически приемлемые соли пригодны для лечения и/или профилактики одной или более различных поверхностных, кожных, слизистых, подкожных и системных грибковых инфекций вульвы, влагалища, кожи, глаз, волос, ногтей, слизистой ротовой полости, желудочно-кишечного тракта, бронхов, легких, плевры, брюшины, эндокарда, головного мозга, оболочек головного мозга, органов мочевыделительной системы, вагинальной области, ротовой полости, системных инфекций, почек, бронха, сердца, наружного слухового канала, кости, носовой полости, околоносовой пазухи, селезенки, печени, подкожной ткани, лимфатического протока, желудочно-кишечного тракта, сустава, мышцы, сухожилия, интерстициальных плазмоклеточных воспалений в легких, крови и так далее.

Соединение формулы (IIa) и его фармацевтически приемлемые соли пригодны для профилактики и лечения одного или более различных инфекционных заболеваний, таких как вульвовагинальный кандидоз (ВВК), дерматофитоз (например, трихофитоз, стригущий лишай или опоясывающий лишай), парони-

хия, отрубевидный лишай, эритразма, опрелости, грибковые опрелости, кандидозный вульвит, кандидозный баланит, отит наружного уха, кандидоз (кожный и слизисто-кожный), хронический мукоканидоз (например, кандидозный стоматит и вагинальный кандидоз), криптококкоз, геотрихоз, трихоспороз, аспергиллез, пенициллиоз, фузариоз, зигомикоз, споротрихоз, хромомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз, параккокцидиоидомикоз, псевдоаллешероз, мицетом, грибковый кератит, отомикоз, пневмоцистоз, грибковый абсцесс, грибковая эмпиема плевры и фунгемия. Соединение формулы (II) его фармацевтически приемлемые соли также можно использовать в качестве профилактических агентов для предупреждения системных и местных грибковых инфекций.

Соединение формулы (II) и (IIa) и его фармацевтически приемлемые соли можно использовать для профилактики рецидивов ВВК у пациенток, страдающих рецидивирующим ВВК. Применение в качестве профилактического агента может, например, быть подходящим в качестве части схемы селективной деактивации кишечника при профилактике инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом (например, пациентов со СПИДом, пациентов, получающих противоопухолевую терапию, или пациентов, перенесших трансплантацию). Предупреждение избыточного роста грибов во время лечения антибиотиками также может быть желательным при некоторых синдромах или ятрогенных заболеваниях. В частности, может быть желательной профилактика избыточного роста *Candida spp.* во влагалище у пациенток, получающих лечение антибиотиками или у которых имеются неконтролируемые факторы риска для избыточного роста *Candida spp.*, такие как высокое содержание глюкозы в крови.

Соединение формулы (IIa) и его фармацевтически приемлемые соли можно получить в соответствии со способами синтеза, раскрытыми в патенте США № 8188085, содержание которого включено здесь посредством ссылки во всей его полноте.

Как здесь используется, термин "алкил" относится к любой алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей число атомов углерода в указанном диапазоне. Так, например, "C₁₋₆ алкил" (или "C₁-C₆ алкил") относится ко всем изомерам гексилалкила и пентилалкила, а также н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу. В качестве другого примера, "C₁₋₄ алкил" относится к н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу.

Термин "циклоалкил" относится к любому циклическому кольцевому алкану, имеющему число атомов углерода в указанном диапазоне. Так, например, "C₃₋₄ циклоалкил" (или "C₃-C₄ циклоалкил") относится к циклопропилу и циклобутилу.

Как здесь используется, термин "циклоалкилалкил" (или эквивалентно "алкилциклоалкил") относится к системе, которая включает алкильную группу, как описано выше, и также включает циклоалкильную группу, как описано выше. Присоединение к "циклоалкилалкилу" (или "алкилциклоалкилу") может иметь место либо через циклоалкильную, либо через алкильную группу. Указанное количество атомов углерода в "циклоалкилалкильных" системах относится к общему количеству атомов углерода в алкильной и циклоалкильной группах. Примеры C₄-C₅ циклоалкилалкила включают, не ограничиваясь этим, метилциклопропил, диметилциклопропил, метилциклобутил, этилциклопропил, циклопропилметил, циклопропилэтил и циклобутилметил.

Термин "атом галогена" (или "галоген") относится к атому фтора, хлора, брома и йода (альтернативно упоминается как фтор, хлор, бром и йод).

Как здесь используется, термин "или" обозначает альтернативы, которые в подходящих случаях могут быть объединены.

Если прямо не указано иное, то все диапазоны, приведенные здесь, являются включительными. Например, гетероциклическое кольцо, описанное как содержащее от 1 до 4 гетероатомов, означает, что кольцо может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Также следует понимать, что любой диапазон, приведенный здесь, включает в свой объем все поддиапазоны в этом диапазоне. Так, например, гетероциклическое кольцо, описанное как содержащее от 1 до 4 гетероатомов, предназначено для включения в качестве его аспектов гетероциклические кольца, содержащие от 2 до 4 гетероатомов, 3 или 4 гетероатома, от 1 до 3 гетероатомов, 2 или 3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома, 1 гетероатом, 2 гетероатома и так далее.

Любое из различных циклоалкильных и гетероциклических/гетероарильных колец и кольцевых систем, определенных здесь, может быть присоединено к остальной части соединения через любой кольцевой атом (т.е. любой атом углерода или любой гетероатом) при условии, что образуется стабильное соединение. Подходящие 5- или 6-членные гетероароматические кольца включают, не ограничиваясь этим, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил и триазолил.

"Стабильное" соединение представляет собой соединение, которое может быть получено и выделено, и структура и свойства которого остаются или могут оставаться практически неизменными в течение периода времени, достаточного для обеспечения возможности применения соединения для целей, описанных здесь (например, введение субъекту в целях лечения или профилактики). Ссылка на соединение также включает стабильные комплексы соединения, такие как стабильный гидрат.

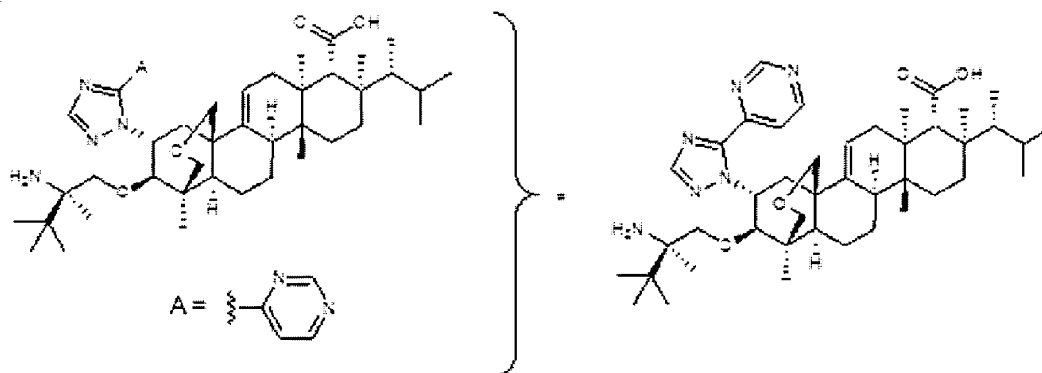
В результате выбора заместителей и структуры заместителей некоторые из соединений формулы (IIa) может иметь асимметричные центры и может находиться в виде смесей стереоизомеров или в виде отдельных диастереомеров или энантиомеров. Если не указано иное, то все изомерные формы этих соединений (и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы), выделенные или находя-

щиеся в смесях, входят в объем настоящего изобретения. Также в объем настоящего изобретения включаются таутомерные формы соединений, как изображено (и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты).

Когда любая переменная появляется более одного раза в любом компоненте или в формуле (IIa), то ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Кроме того, допустимы комбинации заместителей и/или переменных, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Термин "замещенный" включает моно- и полизамещение указанным заместителем при условии, что такое однократное или многократное замещение (включая многократное замещение в одном и том же месте) химически допустимо. Если явно не указано иное, то замещение указанным заместителем допускается по любому атому в кольце (например, в ариле, циклоалкиле, гетероариле или гетероциклиле), при условии, что такое замещение в кольце химически допустимо и приводит к стабильному соединению.

Связь, оканчивающаяся волнистой линией, используется здесь для обозначения точки присоединения группы заместителя или частичной структуры. Данное представление иллюстрируется следующим примером



Соединение формулы (II) и (IIa) и их фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы также пригодны в подготовке и проведении скрининговых исследований на противогрибковые соединения. Например, соединения пригодны для выделения мутантов, которые являются отличными инструментами скрининга для выявления других противогрибковых соединений.

Соединение формулы (IIa) можно вводить в форме "фармацевтически приемлемой соли", где что подходит. Однако другие соли могут применяться для получения соединений или их фармацевтически приемлемых солей. Например, когда соединение содержит основную аминогруппу, то можно удобно выделить их в виде солей трифторуксусной кислоты (например, после очистки ВЭЖХ). Превращение солей трифторуксусной кислоты в другие соли, включая фармацевтически приемлемые соли, можно осуществить рядом обычных способов, известных в данной области. Например, подходящую ионообменную смолу можно использовать для получения желаемой соли. Альтернативно, превращение соли трифторуксусной кислоты в исходный свободный амин можно осуществить обычными способами, известными в данной области (например, нейтрализацией подходящим неорганическим основанием, таким как NaHCO_3). Затем другие желаемые соли аминов можно получить обычным способом посредством взаимодействия свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой. Репрезентативные фармацевтически приемлемые четвертичные аммониевые соли включают следующие: гидрохлорид, сульфат, фосфат, карбонат, ацетат, тартрат, цитрат, малат, сукцинат, лактат, стеарат, фумарат, гиппурат, малеат, глюконат, аскорбат, адипат, глюцептат, глутамат, глюкуронат, пропионат, бензоат, мезилат, тозилат, олеат, лактобионат, лаурилсульфат, бесилат, каприлат, изетионат, гентизат, малонат, напсилат, эдисилат, памоат, ксинафоат, нападисилат, гидробромид, нитрат, оксалат, циннамат, манделат, ундециленат и камзилат. Соединение формулы (IIa) содержит группу карбоновой кислоты, и в этом случае его подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция или магния; и соли, образованные подходящими органическими лигандами, например, соли четвертичного аммония.

В способах лечения по настоящему изобретению термин "введение" должен охватывать лечение различных патологических состояний, описанных с помощью конкретно раскрытого соединения или соединения, которое превращается в указанное соединение *in vivo* после введения пациенту. Обычные процедуры выбора и приготовления подходящих пролекарственных производных описаны, например, в монографии "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, которая в полном объеме включена здесь посредством ссылки. Метаболиты соединения формулы (IIa) включают активные соединения, образующиеся при введении соединений в биологическую среду.

Термин "введение" и его варианты (например, "введение" соединения) означают обеспечение соединения (необязательно в форме его соли) или пролекарства соединению субъекту, нуждающемуся в лечении. Когда соединение формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль обеспечиваются в

комбинации со вторым активным агентом (например, другим противогрибковым и/или антибактериальным агентом, пригодным для лечения грибковых и/или бактериальных инфекций), то "введение" и его варианты, как подразумевается, включают одновременное и последовательное введение соединения (или его соли, гидрата или пролекарства) и другого активного агента.

Как здесь используется, термин "композиция" охватывает продукт, содержащий указанные ингредиенты, а также любой продукт, который, прямо или косвенно, является результатом объединения указанных ингредиентов.

Под выражением "фармацевтически приемлемые" подразумевается, что ингредиенты фармацевтической композиции должны быть совместимы друг с другом и не оказывают токсического воздействия на реципиента.

Термин "субъект" (альтернативно именуемый здесь "пациентом") в контексте настоящего описания относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, который был объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "повышенная противогрибковая активность" относится к эффекту соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему более чем 4-кратное снижение минимальной ингибирующей концентрации *in vitro* (MIC₅₀) при тестировании в клинически значимых кислых условиях, например, в условиях, когда pH составляет примерно 4-4,5 (что является клинически значимым для вагинальных инфекций), по сравнению со значением MIC₅₀, наблюдаемым при тестировании при нейтральном pH примерно 7.

Термин "эффективное количество" в контексте настоящего описания означает количество активного ингредиента или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, организме животного или человека, который требуется для исследователя, ветеринара, врача или другого клинициста. В одном варианте осуществления "эффективное количество" может представлять терапевтически эффективное количество, которое ослабляет симптомы заболевания или патологического состояния, которое лечат. В еще одном варианте осуществления "эффективное количество" может представлять профилактически эффективное количество для профилактики симптомов заболевания или патологического состояния, которое предотвращается, или для уменьшения вероятности его развития. Термин также может относиться к эффективному ингибирующему количеству производного энфумафунгина, достаточному для ингибирования (1,3)-β-D-глюкансинтазы, и тем самым получения желаемого ответа.

Ссылки на термины "лечить", "лечение", "проводить лечение" и их варианты, как правило, относятся к лечению, которое после введения соединения приводит к исчезновению или ослаблению одного или более признаков или симптомов, связанных с грибковой инфекцией, или это приводит к эрадикации грибов, вызывающих инфекцию, или любой комбинации этих исходов.

В целях профилактики или лечения грибковой инфекции соединение формулы (IIa) (необязательно в форме соли) можно вводить обычными путями, доступными для применения в сочетании с фармацевтическими препаратами.

В целях профилактики или лечения грибковых инфекций, возникающих в условиях или анатомических областях, имеющих кислый pH, соединение формулы (IIa) (необязательно в форме соли) можно вводить самостоятельно в виде индивидуального терапевтического агента или с одним или более другими противогрибковыми агентами (последовательно или одновременно) в виде комбинации терапевтических агентов.

В целях профилактики или лечения грибковой инфекции соединение формулы (IIa) (необязательно в форме соли) можно вводить с фармацевтическим носителем, выбранным исходя из избранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Например, соединение формулы (IIa) и его фармацевтически приемлемые соли и/или гидратные формы можно вводить одним или более из следующих путей: перорально, парентерально (включая подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные инъекции, инъекции в очаг поражения или инфузии), посредством ингаляции (например, назальный или буккальный ингаляционный спрей, аэрозоли из дозированного ингалятора и ингалятора для сухих порошков), с помощью распылителя, интраокулярно, местно, чрескожно или ректально в форме разовой лекарственной формы фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения и обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и растворители. Жидкие препараты, подходящие для перорального введения (например, суспензии, сиропы, эликсиры и тому подобное), можно приготовить в соответствии с методиками, известными в данной области, и можно использовать обычные среды, такие как вода, гликоли, масла, спирты и тому подобное. Твердые препараты, подходящие для перорального введения (например, порошки, пилюли, капсулы и таблетки), можно приготовить в соответствии с методиками, известными в данной области техники, и можно использовать такие твердые наполнители, как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и тому подобное. Композиции для парентерального введения можно приготовить в соответствии с методиками, известными в данной области, и обычно в качестве носителя используют стерильную воду и, необязательно, другие ингредиенты, такие как вспомогательное средство, способствующее растворению. Растворы для инъекций можно пригото-

вить в соответствии с методами, известными в данной области техники, в которых носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или раствор, содержащий смесь физиологического раствора и глюкозы.

Дополнительное описание способов, подходящих для применения в приготовлении фармацевтических композиций, и ингредиентов, подходящих для использования в указанных композициях, приведено в монографии Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 2000.

Соединение формулы (IIa) и его фармацевтически приемлемые соли можно вводить, например, перорально или внутривенно, в интервале доз, например, от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела млекопитающего (например, человека) в день в однократной дозе или разделенных дозах. Пример диапазона доз составляет от 0,01 до 500 мг/кг массы тела в сутки перорально или внутривенно в однократной дозе или разделенных дозах. Другой пример диапазона доз составляет от 0,1 до 50 мг/кг массы тела в сутки перорально или внутривенно в однократной дозе или разделенных дозах. Для перорального введения композиции могут быть представлены в форме таблеток или капсул, содержащих, например, от 1,0 до 1000 мг активного ингредиента, в частности, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750 и 1000 мг активного ингредиента для симптоматической корректировки дозировки для пациента, подвергающегося лечению.

Конкретный уровень доз и частота введения для каждого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость выведения, комбинирование с другими лекарственными средствами, тяжесть конкретного состояния и хозяина, подвергающегося лечению. Например, в вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (IIa) вводят субъекту для обеспечения суммарной суточной дозы от 150 до 600 мг соединения формулы (IIa). В некоторых вариантах осуществления вводят суммарную суточную дозу 150 мг, суммарную суточную дозу 300 мг или суммарную суточную дозу 600 мг соединения формулы (IIa); суммарная суточная доза может вводиться один раз в день или может быть разделена на суточной основе, например, для дозирования BID (два раза в день) или TID (три раза в день). В вариантах осуществления фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (IIa) вводят BID для обеспечения дозы от 150 до 300 мг соединения формулы (IIa) два раза в день для введения суммарной суточной дозы от 300 до 600 мг соединения формулы (IIa). В одном варианте осуществления субъекту вводят две таблетки, содержащие фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (IIa), где каждая таблетка содержит 150 мг соединения формулы (IIa), и затем еще две такие таблетки вводят субъекту через 12 ч, для обеспечения суммарной суточной дозы 600 мг. В еще одном варианте таблетку, содержащую фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (IIa), содержащую 150 мг соединения формулы (IIa), вводят субъекту, и затем другую такую таблетку вводят субъекту через 12 ч, для обеспечения суммарной суточной дозы 300 мг.

Настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики грибковой инфекции, которая возникает в средах с низким pH (например, где pH ниже примерно 5), включающим введение эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) (или их фармацевтически приемлемой соли или гидрата), где эффективное количество ниже, чем количество соединения, которое требуется для лечения или профилактики грибковой инфекции, возникающей, когда pH составляет примерно 7.

Например, количество соединения формулы (IIa), эффективное для лечения или профилактики грибковой инфекции в условиях pH, где pH составляет, например, примерно 4-4,5, может быть примерно на 90%, примерно на 80%, примерно на 70%, примерно на 60% или примерно на 50% ниже, чем количество соединения, необходимое для лечения или профилактики грибковой инфекции в условиях, когда pH равняется, например, около 7. Как здесь показано, в примерном варианте осуществления способов по настоящему изобретению соединение формулы (I), (Ia), (II) или (IIa) или его фармацевтически приемлемая соль гидрата проявляют повышенную активность в средах с низким pH, в том числе в средах, где pH равняется 4,5. Кроме того, у мышей обнаружено хорошее всасывание и доставка в ткани (включая ткани влагалища) после перорального введения. Следовательно, настоящее изобретение обеспечивает возможность использовать пониженные дозы соединения формулы (IIa) (или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата) для достижения эффективного количества соединения в месте инфекции.

Противогрибковая активность соединения может быть показана с помощью различных испытаний, известных в данной области, например, по определению их минимальной ингибирующей концентрации (МИС) для дрожжей и минимальной эффективной концентрации (МЕС) для нитевидных плесеней и дерматофитов в анализе с микроразведением бульоном, или по оценке активности *in vivo* против *Candida* и против *Aspergillus* на мышцах или кроликах. Было установлено, что соединения формулы (I), приведенные в примерах патента США № 8188885, как правило, ингибируют рост *Candida* spp. в диапазоне <0,03-32 мкг/мл или МЕС в диапазоне <0,03-32 мкг/мл против *Aspergillus fumigatus*.

Примеры

Следующие примеры служат только для иллюстрации изобретения и его практики. Примеры не должны рассматриваться в качестве ограничения объема или сущности изобретения.

Пример 1.

Оценка влияния pH на чувствительность клинических вагинальных изолятов *Candida glabrata* и *Candida albicans*.

Цель данного исследования состояла в определении того, насколько изменения pH тестовой среды повлияли на чувствительность *in vitro* вагинальных изолятов *Candida glabrata* и *Candida albicans* к репрезентативному соединению производных энфумафунгина (например, цитратной соли SCY-078), используя флуконазол и микафунгин в качестве препаратов сравнения.

Материалы и методы.

Клинические изоляты и противогрибковые агенты.

Тестировали десять штаммов каждого из вагинальных изолятов *C. glabrata* и *C. albicans*. Штаммы были получены из недавних клинических испытаний у пациенток с вульвовагинальным кандидозом (ВВК) до лечения. Штаммы *Candida* были получены из Эталонной лаборатории по микологии (MRL) Медицинского факультета Университета Case Western Reserve, штат Огайо, США.

Тестирование чувствительности к противогрибковым агентам.

Испытание чувствительности проводили с использованием метода микроразведения в бульоне в соответствии с рекомендациями CLSI M27-A3 (CLSI. 2008. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard - Third Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI document M27-A3). Используемые в тестировании противогрибковые агенты и концентрации представляли SCY-078 и микафунгин (оба в концентрациях в диапазоне от 0,015 до 8 мкг/мл) и флуконазол (в концентрациях в диапазоне от 0,125 до 64 мкг/мл). В лунку с каждым микроразведением вносили 0,1 мл инокулята *C. albicans* и *C. glabrata* из расчета $0,5-2,5 \times 10^3$ бластоспор/мл в среде RPMI 1640. Штаммы ATCC изолятов *Candida parapsilosis* и *Candida krusei* QC также включали в тестирование для одновременного анализа в целях обеспечения контроля качества. Тестирование чувствительности к противогрибковым агентам проводили для каждого изолята в среде RPMI 1640 при pH 7 (для имитации среды RPMI, используемой для тестирования чувствительности дрожжей согласно документу CLSI M-27A3), pH 5,7 и pH 4,5 (для имитации pH полости влагалища), с доведением pH среды с помощью NaOH или HCl. Буферизацию среды проводили с помощью морфолинпропансульфоновой кислоты (MOPS; 0,165 M), как описано Marr et al., The trailing end point phenotype in antifungal susceptibility testing is PH dependent, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 43: 1383-1386 (1999).

Конечные точки ингибирования принимали за снижение роста на 50%, что определяли по оптической плотности, по сравнению с ростом в контроле через 24 ч инкубации при 35°C. Порошок SCY-078 был изготовлен Avista, Laboratories, NC. Микафунгин и флуконазол получали от LGM Pharma.

Результаты.

Активность SCY-078 против *C. Glabrata*.

В табл. 1a-1c приведены диапазоны MIC и значения MIC₅₀ и MIC₉₀ для тестируемых соединений против *C. glabrata*. Диапазоны MIC для SCY-078 при pH 7,0, pH 5,72 и pH 4,5 для изолятов *C. glabrata* составляли 0,5-1 мкг/мл, 0,5 мкг/мл и 0,031-0,063 мкг/мл соответственно. MIC₅₀ и MIC₉₀ для SCY-078 при pH 7,0 составляли 1 мкг/мл. MIC₅₀ и MIC₉₀ для SCY-078 при pH 5,72 равнялись 0,5 мкг/мл. MIC₅₀ и MIC₉₀ для SCY-078 при pH 4,5 составляли 0,063 мкг/мл. Эти результаты показали достоверное 16-кратное снижение MIC₅₀ при pH 4,5 по сравнению с MIC₅₀ при pH 7,0, что указывает на значительное повышение противогрибковой активности при pH 4,5 против *Candida glabrata*.

Активность SCY-078 против *C. Albicans*.

В табл. 2a-2c приведены диапазоны MIC и значения MIC₅₀ и MIC₉₀ для тестируемых соединений против *C. albicans*. Диапазоны MIC для SCY-078 при pH 7,0, pH 5,72 и pH 4,5 для изолятов *C. albicans* составляли 0,125-0,5 мкг/мл, 0,125-0,25 мкг/мл и <0,016-0,031 мкг/мл соответственно. MIC₅₀ для SCY-078 при pH 7,0 и pH 5,72 равнялась 0,25 мкг/мл, и MIC₉₀ составляла 0,5 и 0,25 мкг/мл соответственно. MIC₅₀ и MIC₉₀ для SCY-078 при pH 4,5 составляли <0,016 мкг/мл. Эти результаты показали достоверное 16-кратное снижение MIC₅₀ при pH 4,5 по сравнению с MIC₅₀ при pH 7,0, что указывает на значительное повышение противогрибковой активности при pH 4,5 против *Candida albicans*.

Как для *C. glabrata*, так и для *C. albicans* снижение pH до 4,5 привело к достоверному снижению значений MIC по сравнению с условиями с нейтральным pH (pH 7,0). Этот результат показал, что pH оказывал влияние на противогрибковую активность SCY-078. Такая тенденция сохранялась в течение 48 ч.

Микафунгин против *C. Glabrata*.

Диапазоны MIC для микафунгина при pH 7,0, pH 5,72 и pH 4,5 против тестируемых изолятов *C. glabrata* составляли 0,25-0,5 мкг/мл, 0,25 мкг/мл и 0,25 мкг/мл соответственно. MIC₅₀ для *C. glabrata* при всех трех значениях pH и MIC₉₀ при pH 5,72 и pH 4,5 были одинаковыми (0,25 мкг/мл), в то время как MIC₉₀ для микафунгина при pH 7,0 составляла 0,5 мкг/мл.

Микафунгин против *C. Albicans*.

Диапазоны MIC для микафунгина при pH 7,0, pH 5,72 и pH 4,5 против тестируемых изолятов *S. albicans* составляли 0,25 мкг/мл, 0,063-1 мкг/мл и 0,25-0,5 мкг/мл соответственно. MIC₅₀ и MIC₉₀ микафунгина для *S. albicans* не различались при каждом значении pH и не различались достоверно между условиями с разным pH (pH 7,0: MIC₅₀ и MIC₉₀=0,25 мкг/мл, pH 5,72: MIC₅₀ и MIC₉₀=1 мкг/мл, pH 4,5: MIC₅₀ и MIC₉₀=0,5 мкг/мл).

Достоверные различия между минимальными ингибирующими концентрациями (MIC) для микафунгина при трех различных значениях pH для *S. albicans* или *S. glabrata* отсутствовали.

Флуконазол против *S. Glabrata*.

Диапазоны MIC для флуконазола при pH 7,0, pH 5,72 и pH 4,5 против тестируемых изолятов *S. glabrata* составляли 0,5-2 мкг/мл, 2-16 мкг/мл и 1-16 мкг/мл соответственно. MIC₅₀ флуконазола при 7,0, 5,72 и 4,5 pH составляла 1 мкг/мл, 8 мкг/мл и 8 мкг/мл соответственно. MIC₉₀ флуконазола при pH 7,0, 5,72 и 4,5 составляла 2 мкг/мл, 16 мкг/мл и 16 мкг/мл соответственно. Эти результаты показали достоверное 8-кратное увеличение MIC₅₀, когда активность флуконазола при pH 7 сравнивали с его активностью при pH 4,5, что указывает на значительное снижение противогрибковой активности при pH 4,5 против *Candida glabrata*.

Флуконазол против *S. Albicans*.

Диапазоны MIC для флуконазола при pH 7,0, pH 5,72 и pH 4,5 против тестируемых изолятов *S. albicans* составляли <0,125-1 мкг/мл, <0,125-1 мкг/мл и 0,25-8 мкг/мл соответственно. MIC₅₀ и MIC₉₀ флуконазола при pH 7,0, pH 5,72 и pH 4,5 составляли 0,25 мкг/мл и 0,25 мкг/мл, <0,125 и 0,25 мкг/мл и 0,25 и 1 мкг/мл соответственно. Значения MIC флуконазола против *S. albicans* имели тенденцию к увеличению при снижении pH. Однако различия не были достоверными.

Таблица 1а

Данные определения MIC (в мкг/мл) для SCY-078 и препаратов сравнения против изолятов *S. glabrata* при pH 7,0

	SCY-078	Микафунгин	Флуконазол
Диапазоны	0,5-1	0,25-0,5	0,5-2
MIC ₅₀	1	0,25	1
MIC ₉₀	1	0,5	2

Таблица 1б

Данные определения MIC (в мкг/мл) для SCY-078 и препаратов сравнения против изолятов *S. glabrata* при pH 5,72

	SCY-078	Микафунгин	Флуконазол
Диапазоны	0,5	0,25	2-16
MIC ₅₀	0,5	0,25	8
MIC ₉₀	0,5	0,25	16

Таблица 1с

Данные определения MIC (в мкг/мл) для SCY-078 и препаратов сравнения против изолятов *S. glabrata* при pH 4,5

	SCY-078	Микафунгин	Флуконазол
Диапазоны	0,031-0,063	0,25	1-16
MIC ₅₀	0,063	0,25	8
MIC ₉₀	0,063	0,25	16

Таблица 2а

Данные определения MIC (в мкг/мл) для SCY-078 и препаратов сравнения против изолятов *S. albicans* при pH 7,0

	SCY-078	Микафунгин	Флуконазол
Диапазоны	0,125-0,5	0,25	<0,125-1
MIC ₅₀	0,25	0,25	0,25
MIC ₉₀	0,5	0,25	0,25

Таблица 2b

Данные определения MIC (в мкг/мл) для SCY-078 и препаратов сравнения против изолятов *C. albicans* при pH 5,72

	SCY-078	Микафунгин	Флуконазол
Диапазоны	0,125-0,25	0,063-1	<0,125-1
MIC ₅₀	0,25	1	<0,125
MIC ₉₀	0,25	1	0,25

Таблица 2c

Данные определения MIC (в мкг/мл) для SCY-078 и препаратов сравнения против изолятов *C. albicans* при pH 4,5

	SCY-078	Микафунгин	Флуконазол
Диапазоны	<0,016-0,031	0,25-0,5	0,25-8
MIC ₅₀	<0,016	0,5	0,25
MIC ₉₀	<0,016	0,5	1

Таблицы 3a-d. Индивидуальные данные для изолятов *Candida* (все единицы в мкг/мл).

Таблица 3a

Результаты определения MIC (в мкг/мл) для SCY-078 против изолятов *C. glabrata*, тестированных при всех значениях pH на 24 ч

Микроорганизм	MRL	SCY-078					
		50%			100%		
	pH→	7,0	5,72	4,5	7,0	5,72	4,5
<i>C. glabrata</i>	32075	0,5	0,5	0,063	1	1	0,125
<i>C. glabrata</i>	32232	1	0,5	0,063	1	1	0,125
<i>C. glabrata</i>	32626	0,5	0,5	0,063	1	1	0,125
<i>C. glabrata</i>	32993	0,5	0,5	0,031	1	1	0,063
<i>C. glabrata</i>	33204	1	0,5	0,031	1	1	0,063
<i>C. glabrata</i>	33960	0,5	0,5	0,031	1	1	0,063
<i>C. glabrata</i>	33961	1	0,5	0,063	1	1	0,063
<i>C. glabrata</i>	34339	1	0,5	0,063	1	1	0,125
<i>C. glabrata</i>	34407	1	0,5	0,063	2	1	0,125
<i>C. glabrata</i>	34576	1	0,5	0,063	2	1	0,125
Диапазон		0,5-1	0,5	0,031-0,063	1-2	1	0,063-0,125
MIC ₅₀		1	0,5	0,063	1	1	0,125
MIC ₉₀		1	0,5	0,063	2	1	0,125

Таблица 3б

Результаты определения МИС (в мкг/мл) для препаратов сравнения против изолятов *C. glabrata*, тестируемых при всех значениях рН на 24 ч

Микроорганизм	MRL	Микафунгин			Флуконазол		
		50%			50%		
	рН→	7,0	5,72	4,5	7,0	5,72	4,5
<i>C. glabrata</i>	32075	0,25	0,25	0,25	2	8	8
<i>C. glabrata</i>	32232	0,5	0,25	0,25	2	8	8
<i>C. glabrata</i>	32626	0,5	0,25	0,25	1	8	8
<i>C. glabrata</i>	32993	0,25	0,25	0,25	2	16	16
<i>C. glabrata</i>	33204	0,25	0,25	0,25	2	8	8
<i>C. glabrata</i>	33960	0,5	0,25	0,25	1	16	16
<i>C. glabrata</i>	33961	0,25	0,25	0,25	1	2	1
<i>C. glabrata</i>	34339	0,25	0,25	0,25	0,5	2	8
<i>C. glabrata</i>	34407	0,25	0,25	0,25	1	8	8
<i>C. glabrata</i>	34576	0,25	0,25	0,25	1	8	16
Диапазон		0,25- 0,5	0,25	0,25	0,5- 2	2-16	1- 16
MIC ₅₀		0,25	0,25	0,25	1	8	8
MIC ₉₀		0,5	0,25	0,25	2	16	16

Таблица 3с

Результаты определения МИС (в мкг/мл) для SCY-078 против изолятов *C. albicans*, тестируемых при всех значениях рН на 24 ч

Микроорганизм	MRL	SCY-078					
		50%			100%*		
	рН→	7,0	5,72	4,5	7,0	5,72	4,5
<i>C. albicans</i>	34366	0,5	0,25	0,031	0,5	0,5	0,031
<i>C. albicans</i>	34367	0,125	0,125	<0,016	0,5	0,5	0,031
<i>C. albicans</i>	34372	0,25	0,25	<0,016	0,25	0,25	<0,016
<i>C. albicans</i>	34373	0,25	0,25	<0,016	0,25	0,25	<0,016
<i>C. albicans</i>	34374	0,25	0,125	<0,016	0,25	0,25	<0,016
<i>C. albicans</i>	34385	0,25	0,25	<0,016	0,5	0,5	0,031
<i>C. albicans</i>	34389	0,125	0,25	<0,016	0,25	0,25	0,031
<i>C. albicans</i>	34399	0,25	0,25	<0,016	0,25	0,25	0,031
<i>C. albicans</i>	34408	0,5	0,25	<0,016	4	2	4
<i>C. albicans</i>	34449	0,25	0,25	<0,016	0,5	0,25	0,031
Диапазон		0,125- 0,5	0,125- 0,25	<0,016- 0,031	0,25-4	0,25-2	<0,016-4
MIC ₅₀		0,25	0,25	<0,016	0,25	0,25	0,031
MIC ₉₀		0,5	0,25	<0,016	0,5	0,5	0,031

Таблица 3d

Результаты определения MIC (в мкг/мл) для препаратов сравнения против изолятов *C. albicans*, тестируемых при всех значениях pH на 24 ч

Микроорганизм	MRL	Микафунгин			Флуконазол		
		50%			50%		
	pH→	7,0	5,72	4,5	7,0	5,72	4,5
<i>C. albicans</i>	34366	0,25	0,5	0,5	<0,125	<0,125	0,25
<i>C. albicans</i>	34367	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	1
<i>C. albicans</i>	34372	0,25	1	0,5	<0,125	<0,125	0,25
<i>C. albicans</i>	34373	0,25	1	0,5	0,25	<0,125	0,5
<i>C. albicans</i>	34374	0,25	1	0,5	0,25	<0,125	0,25
<i>C. albicans</i>	34385	0,25	1	0,5	<0,125	<0,125	0,25
<i>C. albicans</i>	34389	0,25	1	0,5	<0,125	<0,125	0,5
<i>C. albicans</i>	34399	0,25	1	0,5	1	1	8
<i>C. albicans</i>	34408	0,25	0,063	0,25	0,25	0,25	0,25
<i>C. albicans</i>	34449	0,25	0,25	0,5	0,25	<0,125	0,5
Диапазон		0,25	0,063-1	0,25-0,5	<0,125-1	<0,125-1	0,25-8
MIC ₅₀		0,25	1	0,5	0,25	<0,125	0,25
MIC ₉₀		0,25	1	0,5	0,25	0,25	1

Полученные данные показали, что MIC SCY-078 для *C. glabrata* и *C. albicans* снижались по мере снижения pH. Значения MIC для препаратов сравнения, что согласуется с предыдущими сообщениями, по-видимому, не зависели от pH в случае микафунгина или, по-видимому, существенно зависели от pH в случае флуконазола, который показал повышение значений MIC при снижении pH особенно для *C. glabrata*.

Штаммы, которые использовали для контроля качества анализа *C. parapsilosis* ATCC 22019 и *C. krusei* ATCC 6258, имели значения показателей в пределах диапазонов для флуконазола и микафунгина.

Диапазоны pH, тестируемые в этом эксперименте, охватывали наиболее распространенные клинические состояния, при которых кислый pH связан с грибковой инфекцией.

Пример 2.

Концентрации SCY-078 во влагалище после перорального введения мышам.

Цель данного исследования состояла в определении экспозиции SCY-078 в ткани влагалища и вагинальных секретах, и взаимосвязь этой экспозиции с концентрациями SCY-078 в плазме крови после перорального введения SCY-078 мышам, признанной животной модели инфекций *Candida*.

Методы.

Самкам мышей CD-1 (n=3/временную точку/группу с каждой дозой) вводили SCY-078 через желудочный зонд в одной, двух или восьми суммарных дозах в диапазоне от 10 до 80 мг/кг, которые вводили QD (один раз в сутки) и BID (два раза в сутки) с нагрузочными дозами и без них, как указано ниже:

QD (сутки 1): 10, 20, 40, 80 мг/кг;

BID (сутки 1): 10/5, 20/10, 40/20, 80/40 мг/кг;

BID с повторными дозами (сутки 1-4): 10/5, 20/10, 40/20, 80/40 мг/кг на сутки 1; 5, 20, 20, 40 мг/кг два раза на сутки 2-4.

Кровь, ткань вульвы и влагалища, и вагинальные секреты собирали до введения препарата, и через 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 и 24 ч после введения препарата, после введения последней дозы для каждой группы. Затем пробы обрабатывали, экстрагировали осаждением белка и анализировали на содержание SCY-078 с использованием ЖХ-МС/МС.

Результаты.

После перорального введения высокие концентрации SCY-078 достигались как в ткани влагалища, так и во влагалищном секрете относительно концентрации препарата в плазме.

В тканях влагалища экспозиция SCY-078 была выше чем просто пропорционально дозе, при этом AUC₀₋₂₄ (площадь под кривой, измеренная в период от 0 до 24 ч) для каждого режима дозирования составляла от 26,7 до 171, от 24,6 до 337, и от 24,4 до 1798 мкг·ч/г соответственно. В режиме повторных доз потенциал накопления SCY-078 во влагалищной ткани возрастал с увеличением дозы, поскольку от-

ношение концентрации во влагалищной ткани после последней дозы к концентрации во влагалищной ткани после первой дозы варьировало от 1 до 10,5 раз.

В вагинальном секрете AUC_{0-24} для каждого режима дозирования составляла от 1,32 до 12,3, от 1,55 до 17,8 и от 4,32 до 120 мкг·ч/мл соответственно. В плазме крови AUC_{0-24} для каждого режима дозирования равнялась от 8,33 до 75,5, от 7,47 до 101 и от 7,47 до 101 мкг·ч/мл соответственно. В табл. 4 приводятся обобщенные данные по экспозиции (AUC_{0-24}) по группе с каждой дозой.

Таблица 4

Доза (мг/кг)	Плазма крови (мкг×ч/мл)	Вагинальный секрет (мкг×ч/мл)	Ткань влагалища (мкг×ч/мл)
QD			
10	8,33	1,32	26,7
20	19,7	1,87	53,6
40	42,3	4,41	187
80	75,5	12,3	171
VID			
10/5	7,47	1,55	24,6
20/10	16,6	4,21	72,9
40/20	46,5	10,6	204
80/40	101	17,8	337
VID повторные дозы			
10/5	5,12	4,32	24,4
20/10	14,6	8,63	71,6
40/20	53,0	38,8	275
80/40	143	120	1798

После перорального введения мышам экспозиция SCY-078 была показана в тканях влагалища, вагинальных секретах и плазме крови. Высокие концентрации SCY-078 достигались в тканях влагалища после перорального введения, и при повторном введении было показано накопление препарата в ткани влагалища более чем в 10 раз по сравнению с плазмой крови.

Пример 3.

Фаза 2 исследования SCY-078 при средней и тяжелой форме вульвовагинального кандидоза (ВВК).

Данное исследование было проверкой осуществимости, проведенное для оценки безопасности и эффективности двух режимов дозирования орального SCY-078 (в виде фосфатной соли) у пациенток со средней или тяжелой формой ВВК.

Методы.

Ключевые критерии для включения в исследование включали.

1. Субъекты со средней или тяжелой формой ВВК, подтвержденного положительным результатом в тесте с гидроксидом калия (КОН) с образцом влагалищного секрета.

2. Три эпизода вагинита в минувшем году, которые были подтверждены как вызванные *Candida spp.* или которые ответили на противогрибковую терапию.

Субъекты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп лечения: нагрузочная доза 1250 мг орального SCY-078, затем 750 мг SCY-078 QD в течение 2 суток или в течение 4 суток или оральный флуконазол в дозе 150 мг в течение 1 суток.

Субъектов оценивали на сутки 24 (визит для оценки излечения), сутки 60, сутки 90 и сутки 120 (окончание исследования).

Анализ включал клиническое излечение (все признаки и симптомы, присутствующие в исходном периоде, ослаблялись, по меньшей мере, на два балла (например, от средней формы до отсутствия или от тяжелой формы до легкой формы); после начала настоящего исследования FDA предложило следующие определения: клиническое излечение достигается, если все признаки и симптомы, присутствующие в исходном периоде, отсутствуют), микологическая эрадикация (отрицательный результат в культуральном анализе исходного дрожжевого патогена) и терапевтическое излечение (клиническое излечение и микологическая эрадикация). Клиническое излечение было предложено FDA в качестве основной конечной точки для оценки эффективности лечения ВВК.

Девяносто шесть субъектов были включены в исследование (популяция согласно назначенному лечению (ИТТ)), и у 70 субъектов было подтверждено культурально наличие *Candida spp.* инфекции (популяция по протоколу (РР)).

Результаты обобщены в табл. 5.

Таблица 5

Оценки эффективности на сутки 24 (популяция по протоколу)					
№ Показатели %	SCY-078 (3-сутки) (n= 24)	SCY-078 (5-сутки) (n= 26)	SCY-078 (объединенные) (n= 50)	Флуконазол (n= 20)	% Δ SCY-078 (объединенные) по сравнению с флуконазолом
Клиническое излечение	19 79,2%	19 73,1%	38 76%	13 65%	11%
Клиническое излечение (Обновленное определение FDA)	17 70,8%	18 69,2%	35 70%	11 55%	15%
Оценка эффективности на месяц 4					
Рецидивы, для которых потребовалась дополнительная противогрибковая терапия	1 4,2%	1 3,8%	2 4%	3 15%	-11%
Клиническое излечение	21 87,5%	23 88,46%	44 88%	13 65%	23%
“0” признаков и симптомов	19 79,1%	21 80,7%	40 80%	13 65%	15%

Показатель микологической эрадикации на сутки 24 и месяц 4 составлял 70 и 74% для объединенных групп SCY-078 против 65 и 60% для групп с флуконазолом. Терапевтическое излечение (определяемое как клиническое излечение и микологическая эрадикация) на сутки 24 визита для оценки излечения составило 56,3% для объединенных групп SCY-078 и группы с флуконазолом. Отсутствовали какие-либо тяжелые или серьезные нежелательные явления в какой-либо группе лечения. Более высокая частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошнота, диарея), степень проявления которых была легкой или средней и проходящей по природе, была отмечена в группах лечения SCY-078.

Результаты для популяции по протоколу (РР) были сравнимы с результатами из популяции согласно назначенному лечению (ИТТ) (пациенты, которые получили, по меньшей мере, одну дозу исследуемого препарата), как показано в табл. 6.

Таблица 6

Популяция согласно назначенному лечению (ИТТ)

	Объединенные SCY-078 (n=64)	Флуконазол (n=32)
Клиническое излечение*	78,1%	65,6%
Микологическая эрадикация	70,3%	68,8%
Терапевтическое излечение	56,3%	56,3%

* В данном анализе клиническое излечение определялось как исчезновение признаков и симптомов инфекции (признаки и симптомы, которые имели оценку 2 или 1 в исходном периоде, должны оцениваться как 0, и признаки и симптомы с оценкой 3 в исходном периоде должны оцениваться как 0 или 1, во время визита оценки излечения).

Высокие показатели клинического излечения и снижение частоты рецидивов, наблюдаемые в данном исследовании, свидетельствуют о высоком эффекте SCY-078 против *Candida* при ВВК.

Пример 4.

Эксперимент проводят для демонстрации того, что повышенная активность SCY-078 в кислых условиях позволяет снизить дозы, необходимые для достижения эффективности при ВВК. Данное рандомизированное, двойное слепое, контролируемое с двумя плацебо, активно контролируемое или плацебо-

контролируемое исследование для оценки эффективности орального SCY-078 у взрослых женщин в возрасте 18 лет и старше со средней или тяжелой формой ВБК. В исследовании оценивали дозы ниже, чем дозы, которые, как было показано, вызывали ответ в других исследованиях, с учетом неожиданного выявления повышенной активности SCY-078 в условиях с низким рН.

Оценивали следующие схемы дозирования.

Группа лечения 1: оральный SCY-078 в дозе 750 мг QD только на сутки 1. Группа лечения 2: оральный SCY-078 в дозе 300 мг BID только на сутки 1. Группа лечения 3: оральный SCY-078 в дозе 450 мг BID только на сутки 1. Группа лечения 4: оральный SCY-078 в дозе 150 мг BID на сутки 1-3. Группа лечения 5: оральный SCY-078 в дозе 300 мг BID на сутки 1-3. SCY-078 вводили перорально в лекарственной форме, подходящей для перорального введения, содержащей 50 мг или 100 мг, 150 мг, или 200 мг, 250 мг, или 300 мг, или 500 мг, или 750 мг активного ингредиента. Подходящие оральные лекарственные формы включали, например, таблетки, капсулы, суспензии, порошки, гранулы и тому подобное.

Наличие примерно 30 субъектов в каждой группе лечения дает представление о величине эффекта каждой схемы дозирования. Включается контрольная группа, получающая оральный флуконазол в соответствии с рекомендованным режимом дозирования.

Пациентки в данном исследовании оцениваются на визите в исходном периоде на сутки 1 и на сутки 10 для оценки эффективности лечения. Фармакокинетические исследования проводят для определения экспозиции SCY-078, достигаемой в ткани влагалища и в плазме крови при каждом режиме дозирования.

Субъекты в данном исследовании должны соответствовать следующим критериям включения.

1. Субъект представляет субъекта женского пола в возрасте 18 лет и старше и имеет хорошее общее состояние здоровья.

2. У субъекта диагностирован симптоматический ВБК, который соответствует следующим критериям.

а. Заболевание в средней или тяжелой форме, определяемое как минимальный суммарный балл оценки вульвовагинальных признаков и симптомов ≥ 7 , по меньшей мере, с 2 признаками или симптомами, имеющими балл оценку и (средняя форма) или выше по шкале VSS в исходном периоде.

б. Положительный результат в микроскопическом исследовании с 10% гидроксидом калия (КОН) вагинального образца с выявлением дрожжевых форм (гифы/псевдогифы) или почкующихся дрожжевых клеток с последующим подтверждением положительным результатом на дрожжи в культуральном анализе.

с. рН влагалища $\leq 4,5$.

Эффективность определяется в основном по проценту пациенток с клиническим излечением (исчезновение признаков и симптомов), а также микологической эрадикацией (отрицательный результат в культуральном анализе) на сутки 10. Данные анализируют с использованием стандартного статистического программного обеспечения, такого как SAS® версия 9.3 или более поздняя. Статистические тесты являются двусторонними и интерпретируются на уровне значимости 5%. Для исследования не требуется формальное статистическое сравнение; скорее, его результаты обеспечивают направленное указание на эффективность более низких доз или более коротких режимов дозирования SCY-078 относительно, например, доз и режимов дозирования, используемых в примере 3. Описательная статистика (среднее, стандартное отклонение, медиана, минимум, максимум и т.д.) предоставляется для всех непрерывных переменных; частоты и проценты приводятся в таблице по заболеваемости и категориальным переменным. Все результаты анализов представляют по группам лечения.

Пример 5.

Эксперимент проводится для демонстрации того, что повышенная активность SCY-078 в кислых условиях позволяет повысить эффективность лечения ВБК композицией SCY-078 для местного применения. Повышенная активность SCY-078 при низком рН способствует разработке препарата для местного применения, который вводится в полость влагалища, и приводит к повышению эффективности благодаря быстрому достижению локальных концентраций, превышающих MIC, требуемых для лечения или профилактики развития дрожжей, вызывающих инфекцию. Примеры подходящих составов для местного применения включают крем, мазь, гель, суппозиторий, вагинальные таблетки или пену и тому подобное.

Исследование представляет собой рандомизированное, двойное слепое, активно контролируемое или плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности состава SCY-078 для местного применения у взрослых женщин в возрасте 18 лет и старше со средней или тяжелой формой ВБК. Данное исследование включает от 2 до 5 режимов введения с различными дозами SCY-078 и плацебо, или активный препарат сравнения, такой как нистатин для местного применения или клотримазол для местного применения, или миконазол для местного применения.

SCY-078 применяют местно в подходящем составе, содержащем 5, или 10, или 20, или 25, или 50, или 75, или 100, или 150 мг активного ингредиента. Активный препарат сравнения вводят в дозах, рекомендованных для такого предполагаемого применения.

Наличие примерно 30 субъектов в каждой группе лечения дает представление о величине эффекта

от каждого режима дозирования.

Пациенток в данном исследовании оценивают на визите в исходном периоде на сутки 1 и сутки 10 для оценки эффективности.

Субъекты в этом исследовании должны соответствовать следующим критериям включения.

1. Субъект представляет субъекта женского пола в возрасте 18 лет и старше и имеет хорошее общее состояние здоровья.

2. У субъекта диагностирован симптоматический ВБК, который соответствует следующим критериям.

а. Положительный результат в микроскопическом исследовании с 10% гидроксидом калия (КОН) вагинального образца с выявлением дрожжевых форм (гифы/псевдогифы) или почкующихся дрожжевых клеток с последующим подтверждением положительным результатом в культуральном анализе на дрожжи.

б. pH влагалища $\leq 4,5$.

Эффективность определяют в основном по проценту субъектов с клиническим излечением (исчезновение признаков и симптомов), а также по микологической эрадикации (отрицательный результат в культуральном анализе) на сутки 10. Данные анализируют с использованием стандартного статистического программного обеспечения, такого как SAS® версия 9.3 или более поздняя. Статистические тесты являются двусторонними и интерпретируются на уровне значимости 5%. Для исследования не требуется формальное статистическое сравнение; скорее, его результаты обеспечивают направленное указание на эффективность различных доз или различных режимов дозирования SCY-078. Описательная статистика (среднее, стандартное отклонение, медиана, минимум, максимум и т.д.) предоставляется для всех непрерывных переменных; частоты и проценты приводятся в таблице по заболеваемости и категориальным переменным. Все результаты анализов представляют по группам лечения.

Пример 6.

Эксперимент проводится для демонстрации того, что повышенная активность SCY-078 в кислых условиях позволяет эффективно предупреждать эпизоды ВБК у пациенток, страдающих рецидивирующим ВБК (рВБК). В настоящее время отсутствуют способы лечения, одобренные для профилактики ВБК у пациенток, страдающих рВБК, и противогрибковое средство с повышенной активностью во влагалищной среде могло бы эффективно предотвращать повторяющиеся эпизоды этого заболевания, позволяя более эффективно вызывать гибель дрожжей, вызывающих инфекцию и предотвращая их повторный рост.

Данное исследование представляет рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности орального состава SCY-078 у взрослых женщин в возрасте 18 лет и старше со средней или тяжелой формой ВБК. Данное исследование включает от 1 до 4 различных режимов дозирования SCY-078. Тестируемые режимы дозирования включают введение от 1 до 3 доз орального SCY-078 один раз в месяц в течение 3 или 6 месяцев или один раз в неделю в течение 3 или 6 месяцев, если упомянуть некоторые из них.

SCY-078 вводят перорально в виде таблеток, содержащих 50, или 100, или 150, или 200, или 250, или 300, или 500, или 750 мг активного ингредиента.

Субъекты в данном исследовании должны соответствовать следующим критериям включения.

1. Субъект представляет субъекта женского пола в возрасте 18 лет и старше и имеет хорошее общее состояние здоровья.

2. Субъект имеет диагноз симптоматического рецидивирующего ВБК, определяемый как минимум 3 эпизода ВБК в минувшем году, который соответствует следующим критериям.

а. Положительный результат в микроскопическом исследовании с 10% гидроксидом калия (КОН) вагинального образца с выявлением дрожжевых форм (гифы/псевдогифы) или почкующихся дрожжевых клеток с последующим подтверждением положительным результатом в культуральном анализе на дрожжи.

б. pH влагалища $\leq 4,5$.

Эффективность определяют в основном по проценту субъектов без рецидивов в течение периода наблюдения. Период наблюдения составляет 6 или 9 или 12 месяцев.

Пример 7.

Фаза 2, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, контролируемое с двумя плацебо, активно контролируемое исследование для сравнения безопасности и эффективности орального SCY-078 с оральным флуконазолом у пациенток с острым ВБК.

Фаза 2 исследования была проведена для оценки безопасности, эффективности, переносимости и исследования фармакокинетики пяти режимов дозирования орального SCY-078 (вводимого в виде цитратной соли) по сравнению с оральным флуконазолом у взрослых женщин-пациенток со средней или тяжелой формой ВБК (определяется как наличие признаков и симптомов (S&S) 7 или выше). В общей сложности 186 пациенток, включенных в исследование (ИТТ), рандомизировали на шесть различных групп лечения следующим образом: пять различных режимов дозирования орального SCY-078 и одна

группа с лечением оральным флуконазолом. Модифицированная популяция согласно назначенному лечению (mITT) была использована для анализа эффективности и включала 153 пациентки с подтвержденным положительным результатом в культуральном анализе на вагинальную инфекцию, вызванную *Candida spp.* (положительное микроскопическое исследование вагинального секрета, показывающее наличие дрожжей, рН влагалища $\leq 4,5$) в исходном периоде. Дозы тестируемого SCY-078 составляли суммарную дозу от 600 мг до 1800 мг, которую вводили в течение всего периода лечения, и продолжительность лечения составляла 1 или 3 суток.

Таблица 7

Суммарная доза (мг)	Режим дозирования	Число пациенток, ITT/mITT
600 мг SCY-078	300 мг BID 1 сутки	30/27
750 мг SCY-078	750 мг QD 1 сутки	32/26
900 мг SCY-078	450 мг BID 1 сутки	28/21
900 мг SCY-078	150 мг BID 3 суток	32/29
1800 мг SCY-078	300 мг BID 3 суток	32/26
150 мг флуконазол	150 мг QD 1 сутки	32/24

Первичной конечной точкой эффективности было клиническое излечение, которое в соответствии с текущими рекомендациями FDA определяется как полное исчезновение (балл=0) всех признаков и симптомов на время визита оценки излечения на сутки 10 без необходимости в дополнительной противогрибковой терапии. Вторичные конечные точки включали микологическую эрадикацию (отрицательный результат в культуральном анализе) и комбинированную конечную точку, включающую как клиническое излечение, так и микологическую эрадикацию. Ответ также оценивали на основе процента пациенток, достигших заметного ослабления у них признаков и симптомов, либо путем достижения оценки S&S, равной 0 или 1, либо абсолютного изменения (уменьшения) средней суммарной оценки S&S по сравнению с исходным уровнем. Оценка S&S основана на симптомах, о которых сообщает пациентка (жжение, зуд и раздражение) и признаках, которые оценивает исследователь (отек, покраснение и эксфолиация); каждый признак и симптом может отсутствовать, может иметь легкую, среднюю или тяжелую форму с соответствующей оценкой от 0 до 3; общая комплексная шкала составляет от 0 до 18 баллов. Ответ дополнительно оценивали посредством определения числа пациенток, которые вынуждены были получать спасательную противогрибковую терапию. Пациенток оценивали на сутки 10 лечения, и также на сутки 25 в период последующего наблюдения. Исследование не было предназначено для достижения статистически значимых различий ни в одной из оцененных конечных точек.

При всех режимах дозирования SCY-078, которые были протестированы, достигались значимые уровни клинического излечения и микологической эрадикации. В частности, введение суммарной дозы 600 мг SCY-078, которую вводили по схеме BID (300 мг, два раза в день) в течение 1 суток, обеспечивало оптимальную клиническую и микологическую активность и благоприятную переносимость. Установленная экспозиция с дозой 300 мг два раза в сутки в течение 1-дневного режима дозирования представляет AUC_{0-24} в диапазоне примерно от 3 до примерно 8 мкМ·ч, и C_{max} в диапазоне от примерно 200 до примерно 500 нМ.

На сутки 10 во время визита оценки излечения у пациенток, получавших 300 мг BID в течение 1-дневного режима дозирования (суммарная доза 600 мг) для SCY-078, были отмечены клинические и микологические показатели ответа в соответствии с частотой ответов субъектов в контрольной группе с флуконазолом. В частности, клиническое излечение было зарегистрировано у 14 из 27 пациенток (52%) в дозе 600 мг SCY-078 и у 14 из 24 пациенток (58%) в группе с флуконазолом. Процент пациенток с показателем S&S, равным 0 или 1, также был сопоставим, где 70% и 71% пациенток сообщали об этом улучшении после введения в дозе 600 мг в группах с SCY-078 и флуконазолом соответственно. Средний балл S&S на данной временной точке составлял 1,0 в группе с дозой 600 мг SCY-078 против 1,8 в группе флуконазола. Микологическая эрадикация на данную временную точку составила 63% для обеих групп.

На сутки 25 во время визита в период последующего наблюдения SCY-078 в дозе 600 мг показал тенденцию к улучшению клинических и микологических исходов по сравнению с группой флуконазола. Если у пациенток по-прежнему наблюдали признаки и симптомы ВБК при посещении во время оценки излечения или позднее, то назначали спасательные противогрибковые препараты. Семь из 24 пациенток, получавших флуконазол (29%), вынуждены были прибегнуть к спасательным противогрибковым препаратам, тогда как только одна из 27 пациенток, получавших SCY-078 в дозе 600 мг (4%), получала спасательные противогрибковые препараты. Кроме того, процент пациенток с клиническим излечением (полное исчезновение признаков и симптомов) на визите в период последующего наблюдения составил 70% для группы с дозой 600 мг SCY-078 по сравнению с 50% для группы флуконазола. Аналогичное различие наблюдали при анализе S&S баллов 0 или 1: 81% пациенток, получавших 600 мг SCY-078, достигли этого улучшения по сравнению с 58% пациенток в группе флуконазола. Кроме того, средний балл S&S на сутки 25 был равен 0,4 для дозы 600 мг SCY-078 против 2,6 в группе флуконазола, и для этой конечной

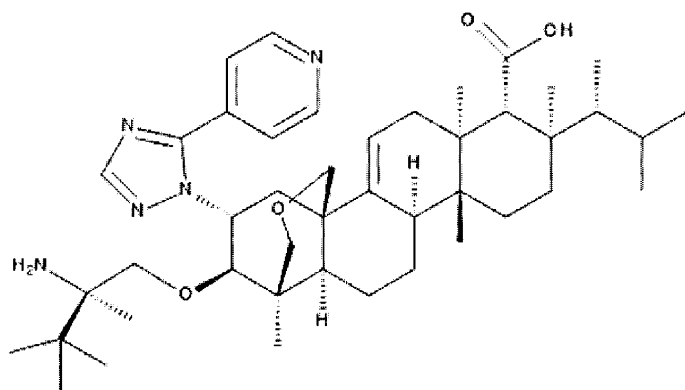
точки две приема препарата привели к статистически значимой разнице ($p=0,1$). Кроме того, на сутки 25 микологическая эрадикация была достигнута у 48% пациенток в дозе 600 мг SCY-078 по сравнению с 38% пациентками в группе флуконазола.

Доза 600 мг орального SCY-078, как правило, хорошо переносилась, при этом чаще всего сообщалось о самокупирующихся (как правило, продолжительностью одни сутки) нежелательных явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта от легкой до средней степени выраженности.

Несмотря на то, что данное изобретение было конкретно показано и описано со ссылками на его предпочтительные варианты осуществления, специалистам в данной области техники будет понятно, что в свете настоящего раскрытия могут быть сделаны различные изменения в форме и деталях без отступления от объема изобретения, который определяется прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики инфекции вульвовагинального кандидоза (ВВК) у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли



(IIa)

где соединение представляет собой (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[[(2R)-2-амино-2,3,3-триметилбутил]окси]-8-[(1R)-1,2-диметилпропил]-14-[5-(4-пиридинил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-додекагидро-1,6a,8,10a-тетраметил-4H-1,4a-пропано-2H-фенантро[1,2-c]пирин-7-карбоновую кислоту;

где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят для обеспечения суммарной суточной дозы от 150 до 600 мг соединения;

где инфекция ВВК возникает в условиях или в анатомической области, где pH ниже примерно 5.

2. Способ по п.1, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят для обеспечения суммарной суточной дозы от 300 до 600 мг соединения.

3. Способ по п.1 или 2, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят BID для обеспечения дозы от 150 до 300 мг соединения два раза в день для введения суммарной суточной дозы от 300 мг до 600 мг соединения.

4. Способ по п.1, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят для обеспечения суммарной суточной дозы 150 мг, суммарной суточной дозы 300 мг или суммарной суточной дозы 600 мг соединения.

5. Способ по любому одному из пп.1-4, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят для обеспечения суммарной суточной дозы 600 мг соединения.

6. Способ по любому одному из пп.1-5, где вводят цитратную соль соединения формулы (IIa).

7. Способ по любому одному пп.1-6, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

8. Способ по любому одному из пп.1-7, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в форме таблетки.

9. Способ по любому одному из пп.1-6, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют местно.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2