

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490868** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.07.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/40* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.08

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР
КАПСИДНОГО БЕЛКА И ИНГИБИТОР ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ**

(31) **202111172126.3**

(32) **2021.10.08**

(33) **CN**

(86) **PCT/CN2022/123799**

(87) **WO 2023/056933 2023.04.13**

(71) Заявитель:

**ЧИА ТАЙ ТЯНЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:

**Сюй Чжуннань, Хо Даньдань, Чжан
Хун, Юй Янань, Ван Сян (CN)**

(74) Представитель:

**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к области медицинской химии и касается фармацевтической комбинации, содержащей ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор обратной транскриптазы, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль или их сольват. В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли и энтекавира или тенофовира, или их фармацевтически приемлемого пролекарства, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или ее применению в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Данная фармацевтическая комбинация обладает хорошим противовирусным действием против инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

A1

202490868

202490868

A1

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР
КАПСИДНОГО БЕЛКА И ИНГИБИТОР ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ
ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка имеет приоритет и преимущество заявки на патент Китая № 202111172126.3, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности КНР 8 октября 2021 года, раскрытие которой включено здесь посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка относится к области медицинской химии и касается фармацевтической комбинации, содержащей ингибитор капсидного белка и ингибитор обратной транскриптазы. В частности, настоящая заявка относится к фармацевтической комбинации соединения формулы **I** в качестве ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли и энтекавира или тенофовира или их фармацевтически приемлемого пролекарства, их фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата, или ее применению для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения приблизительно 257 миллионов человек в мире инфицированы вирусом гепатита В (HBV). При отсутствии должного лечения пациенты с гепатитом сталкиваются с продолжительными неизлечимыми заболеваниями, такими как печеночная недостаточность, цирроз, рак печени и тому подобными.

У пациентов, инфицированных HBV, в ядре гепатоцита хозяина образуется стабильная ковалентно замкнутая кольцевая ДНК, то есть кзкДНК, которая служит матрицей для непрерывной репликации HBV. Субгеномная РНК (сгРНК) и прегеномная РНК (пгРНК) образуются в результате транскрипции кзкДНК. После выхода из ядра сгРНК транслируется в белок X и три других оболочечных белка, тогда как пгРНК транслируется в ядерный белок и вирусную полимеразу. Под действием полимеразы пгРНК подвергается самосборке с ядерным белком с образованием инкапсулированной нуклеокапсидом РНК. Внутри нуклеокапсида пгРНК подвергается обратной транскрипции в отрицательную нить ДНК, из которой в дальнейшем синтезируется положительная нить ДНК, образуя ркДНК

(релаксированная кольцевая ДНК). Инкапсулированная нуклеокапсидом ркДНК, с одной стороны, повторно выходит из оболочки и попадает в ядро клетки для дальнейшей амплификации кзкДНК, а с другой стороны, повторно связывается с оболочечным белком и высвобождается из клетки через эндоплазматический ретикулум, образуя новый HBV. В цикле репликации HBV синтез нуклеокапсида является ключевым этапом в процессе репликации генома HBV, а синтез вирусной ДНК может происходить конкретно только внутри нуклеокапсида. Сборка нуклеокапсида является эволюционно ограниченным процессом, который ограничивает разнообразие HBV, и очень чувствительным даже к незначительным молекулярным нарушениям. Для разработки новых методов лечения в отношении различных генотипов и лекарственно-устойчивых штаммов вируса гепатита В очень перспективными являются мишени, действующие на процессы синтеза и деградации нуклеокапсида.

Традиционная терапия, одобренная в настоящее время для лечения хронического гепатита В, включает нуклеоз(т)идные соединения и интерфероны. Нуклеоз(т)идные лекарственные средства, такие как энтекавир и тенофовир, способны подавлять репликацию ДНК HBV.

Хотя у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, есть множество вариантов лечения, по-прежнему существует потребность в более эффективных терапевтических агентах для клинического применения.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один дополнительный терапевтический агент.

Ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемая соль, описанные здесь, выбраны из группы, состоящей из соединений и их фармацевтически приемлемых солей, описанных в WO2019185016, WO2019165374, WO2019241292, WO2021119081 или WO2020156494. Ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемая соль, описанные здесь, выбраны из группы, состоящей из конкретных соединений и их фармацевтически приемлемых солей, описанных в WO2019185016, WO2019165374, WO2019241292, WO2021119081 или WO2020156494.

Один или более чем один дополнительный терапевтический агент, описанный здесь, выбран из группы, состоящей из нуклеотидных соединений и интерферонов. Один или

более чем один дополнительный терапевтический агент, описанный здесь, выбран из группы, состоящей из ингибиторов обратной транскриптазы и интерферонов.

Один или более чем один дополнительный терапевтический агент, описанный здесь, выбран из группы, состоящей из ингибиторов обратной транскриптазы (нуклеотидные соединения) и интерферонов (например интерферонов короткого действия или интерферонов длительного действия, таких как интерферон $\alpha 1b$, интерферон $\alpha 2a$ и интерферон $\alpha 2b$).

Один или более чем один дополнительный терапевтический агент, описанный здесь, выбран из группы, состоящей из ингибиторов обратной транскриптазы (нуклеотидные соединения).

В некоторых воплощениях ингибитор обратной транскриптазы выбран из группы, состоящей из энтекавира, тенофовира, ламивудина, телбивудина, адефовира, клевудина, CMX157, AGX-1009, зидовудина, диданозина, зальцитабина, ставудина, эмтрицитабина, абакавира, D-D4FC, аловудина, амдоксовира, элвучитабина, делавирдина, эфавиренза, невирапина, каправирин, каланолида А, TMC278, BMS-561390 и DPC-083, и их фармацевтически приемлемых пролекарств, их фармацевтически приемлемых солей и их сольватов.

В некоторых воплощениях ингибитор обратной транскриптазы выбран из группы, состоящей из энтекавира и тенофовира, их фармацевтически приемлемых пролекарств, их фармацевтически приемлемых солей и их сольватов. В некоторых воплощениях ингибитор обратной транскриптазы выбран из группы, состоящей из энтекавира, его фармацевтически приемлемой соли и их сольвата. В некоторых воплощениях ингибитор обратной транскриптазы выбран из группы, состоящей из тенофовира, его фармацевтически приемлемого пролекарства, его фармацевтически приемлемой соли и их сольвата. В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, а также

- 1) энтекавир, или его фармацевтически приемлемую соль, или их сольват; или/и
- 2) тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению также предложено применение фармацевтической комбинации по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Согласно настоящему

изобретению также предложен способ лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества фармацевтической комбинации по настоящему изобретению. Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая комбинация для использования в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Согласно настоящему изобретению также предложено применение фармацевтической комбинации по настоящему изобретению для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтическая комбинация, описанная здесь, содержит ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, и энтекавир, или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат. В некоторых воплощениях фармацевтическая комбинация, описанная здесь, содержит ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, и энтекавир или его моногидрат. В некоторых воплощениях фармацевтическая комбинация, описанная здесь, содержит ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, и энтекавира мономалеата моногидрат.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтическая комбинация, описанная здесь, содержит ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях фармацевтическая комбинация, описанная здесь, содержит ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, и тенофовира алафенамид или тенофовира дизопроксил или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях фармацевтическая комбинация, описанная здесь, содержит ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, и тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира алафенамида фумарат.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемая соль, описанные здесь, в фармацевтической комбинации могут быть введены один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, один раз в двое суток, один раз в трое суток, один раз в четверо суток, один раз в пятеро суток, один раз в шестеро суток, один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в три недели.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, в фармацевтической комбинации вводят каждый раз в дозе 10-500 мг, 10-100 мг или 10-50 мг (в расчете на массу свободного соединения).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения каждая доза ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, в фармацевтической комбинации составляет 10-500 мг, 10-100 мг или 10-50 мг (в расчете на массу свободного соединения).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, в фармацевтической комбинации вводят каждый раз в дозе 0,0001-20 мг/кг массы тела (в расчете на массу свободного соединения).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения каждая доза ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, в фармацевтической комбинации составляет 0,0001-20 мг/кг массы тела (в расчете на массу свободного соединения).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, в фармацевтической комбинации вводят каждый раз в дозе 1-2000 мг, 2-1500 мг, 2-1000 мг, 3-800 мг, 3-600 мг, 4-550 мг, 5-500 мг, 5-450 мг, 5-400 мг, 5-480 мг, 5-460 мг, 5-450 мг, 5-430 мг, 6-400 мг, 7-380 мг, 8-360 мг, 9-340 мг или 10-320 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения каждая доза ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, в фармацевтической комбинации составляет 1-2000 мг, 2-1500 мг, 2-1000 мг, 3-800 мг, 3-600 мг, 4-550 мг, 5-500 мг, 5-450 мг, 5-400 мг, 5-480 мг, 5-460 мг, 5-450 мг, 5-430 мг, 6-400 мг, 7-380 мг, 8-360 мг, 9-340 мг или 10-320 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, вводят каждый раз в дозе 1-1500 мг или 10-1000 мг (в расчете на массу свободного соединения), а средняя суточная доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, составляет от 0,05 мг до 500 мг (в расчете на массу тенофовира).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации каждая доза ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, составляет 1-1500 мг или 10-1000 мг (в расчете на массу свободного соединения), а средняя суточная доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, составляет от 0,05 мг до 500 мг (в расчете на массу тенофовира).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь (в расчете на массу соответствующих свободных соединений, соединения-ингибитора капсидного белка:тенофовира), выбрано из диапазона от 500:1 до 1:1000. В некоторых воплощениях соотношение средней суточной дозы ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь (в расчете на массу соответствующих свободных соединений), выбрано из группы, состоящей из 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 150:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950 и 1:1000 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь (в расчете на молярное соотношение свободных соединений), выбрано из диапазона от 100:1 до 1:100. В некоторых воплощениях соотношение средней суточной дозы ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь (в расчете на молярное соотношение свободных соединений, соединения-ингибитора капсидного белка:тенофовира) выбрано из

группы, состоящей из: 100:1, 98:1, 96:1, 94:1, 92:1, 90:1, 88:1, 86:1, 84:1, 82:1, 80:1, 78:1, 76:1, 74:1, 72:1, 70:1, 68:1, 66:1, 64:1, 62:1, 60:1, 58:1, 56:1, 54:1, 52:1, 50:1, 48:1, 46:1, 44:1, 42:1, 40:1, 38:1, 36:1, 34:1, 32:1, 30:1, 28:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:12, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24, 1:25, 1:26, 1:27, 1:28, 1:29, 1:30, 1:31, 1:32, 1:33, 1:34, 1:35, 1:36, 1:38, 1:40, 1:42, 1:44, 1:46, 1:48, 1:50, 1:52, 1:54, 1:56, 1:58, 1:60, 1:62, 1:64, 1:66, 1:68, 1:70, 1:72, 1:74, 1:76, 1:78, 1:80, 1:82, 1:84, 1:86, 1:88, 1:90, 1:92, 1:94, 1:96, 1:98 и 1:100 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений. В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь (при этом соединение-ингибитор капсидного белка взято при расчетах как свободное соединение), и тенофовира дизопроксила фумарата выбрано из группы, состоящей из диапазона от 1:300 до 1500:300 и от 10:300 до 1000:300. В некоторых воплощениях в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь (при этом соединение-ингибитор капсидного белка взято при расчетах как свободное соединение), и тенофовира дизопроксила фумарата выбрано из группы, состоящей из 10:300, 20:300, 30:300, 40:300, 50:300, 60:300, 70:300, 80:300, 90:300, 100:300, 110:300, 120:300, 130:300, 140:300, 150:300, 160:300, 170:300, 180:300, 190:300, 200:300, 210:300, 220:300, 230:300, 240:300, 250:300, 260:300, 270:300, 280:300, 290:300, 300:300, 310:300, 320:300, 330:300, 340:300, 350:300, 360:300, 370:300, 380:300, 390:300, 400:300, 410:300, 420:300, 430:300, 440:300, 450:300, 460:300, 470:300, 480:300, 490:300, 500:300, 510:300, 520:300, 530:300, 540:300, 550:300, 560:300, 570:300, 580:300, 590:300, 600:300, 610:300, 620:300, 630:300, 640:300, 650:300, 660:300, 670:300, 680:300, 690:300, 700:300, 710:300, 720:300, 730:300, 740:300, 750:300, 760:300, 770:300, 780:300, 790:300 и 800:300 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь (при этом соединение-ингибитор капсидного белка взято при расчетах как свободное соединение), и тенофовира алафенамида выбрано из группы, состоящей из диапазона от 1:25 до 1500:25 и от 10:25 до 1000:25. В некоторых воплощениях в фармацевтической комбинации

соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь (при этом соединение-ингибитор капсидного белка взято при расчетах как свободное соединение), и тенофовира алафенамида выбрано из группы, состоящей из 10:25, 20:25, 30:25, 40:25, 50:25, 60:25, 70:25, 80:25, 90:25, 100:25, 110:25, 120:25, 130:25, 140:25, 150:25, 160:25, 170:25, 180:25, 190:25, 200:25, 210:25, 220:25, 230:25, 240:25, 250:25, 260:25, 270:25, 280:25, 290:25, 300:25, 310:25, 320:25, 330:25, 340:25, 350:25, 360:25, 370:25, 380:25, 390:25, 400:25, 410:25, 420:25, 430:25, 440:25, 450:25, 460:25, 470:25, 480:25, 490:25, 500:25, 510:25, 520:25, 530:25, 540:25, 550:25, 560:25, 570:25, 580:25, 590:25, 600:25, 610:25, 620:25, 630:25, 640:25, 650:25, 660:25, 670:25, 680:25, 690:25, 700:25, 710:25, 720:25, 730:25, 740:25, 750:25, 760:25, 770:25, 780:25, 790:25 и 800:25 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь (при этом соединение-ингибитор капсидного белка взято при расчетах как свободное соединение), и тенофовира алафенамида фумарата выбрано из группы, состоящей из диапазона от 1:28 до 1500:28 и от 10:28 до 1000:28. В некоторых воплощениях в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь (при этом соединение-ингибитор капсидного белка взято при расчетах как свободное соединение), и тенофовира алафенамида фумарата выбрано из группы, состоящей из 10:28, 20:28, 30:28, 40:28, 50:28, 60:28, 70:28, 80:28, 90:28, 100:28, 110:28, 120:28, 130:28, 140:28, 150:28, 160:28, 170:28, 180:28, 190:28, 200:28, 210:28, 220:28, 230:28, 240:28, 280:28, 260:28, 270:28, 280:28, 290:28, 300:28, 310:28, 320:28, 330:28, 340:28, 350:28, 360:28, 370:28, 380:28, 390:28, 400:28, 410:28, 420:28, 430:28, 440:28, 450:28, 460:28, 470:28, 480:28, 490:28, 500:28, 510:28, 520:28, 530:28, 540:28, 550:28, 560:28, 570:28, 580:28, 590:28, 600:28, 610:28, 620:28, 630:28, 640:28, 650:28, 660:28, 670:28, 680:28, 690:28, 700:28, 710:28, 720:28, 730:28, 740:28, 750:28, 760:28, 770:28, 780:28, 790:28 и 800:28 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, в

фармацевтической комбинации вводят каждый в виде однократной дозы или в виде многократных доз.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, вводят каждый раз в дозе 1-1500 мг, 2-1000 мг, 3-800 мг, 3-600 мг, 4-550 мг, 5-500 мг, 5-450 мг, 5-400 мг, 5-480 мг, 5-460 мг, 5-450 мг, 5-430 мг, 6-400 мг, 7-380 мг, 8-360 мг, 9-340 мг или 10-320 мг, а средняя суточная доза энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата, описанных здесь, составляет от 0,005 мг до 10,0 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации каждая доза ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, каждый раз составляет 1-1500 мг, 2-1000 мг, 3-800 мг, 3-600 мг, 4-550 мг, 5-500 мг, 5-450 мг, 5-400 мг, 5-480 мг, 5-460 мг, 5-450 мг, 5-430 мг, 6-400 мг, 7-380 мг, 8-360 мг, 9-340 мг или 10-320 мг, а средняя суточная доза энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата, описанных здесь, составляет от 0,005 мг до 10,0 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, и энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата, описанных здесь (в расчете на массу свободных соединений), выбрано из диапазона от 1000:1 до 1:1000. В некоторых воплощениях соотношение средней суточной дозы ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, и энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата, описанных здесь (в расчете на массу свободных соединений, соединения-ингибитора капсидного белка:энтекавира) выбрано из группы, состоящей из 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 640:1, 630:1, 620:1, 610:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 150:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 1:0.01, 1:0.02, 1:0,03, 1:0,04, 1:0,05, 1:0,06, 1:0,07, 1:0,08, 1:0,09, 1:0,1, 1:0,5, 1:0,6, 1:0,7, 1:0,8, 1:0,9, 1:1, 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950 и 1:1000 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, и энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата, описанных здесь (в расчете на молярное соотношение свободных соединений), выбрано из диапазона от 300:1 до 1:100. В некоторых воплощениях соотношение средней суточной дозы ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, и энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата, описанных здесь (в расчете на молярное соотношение свободных соединений, соединения-ингибитора капсидного белка:энтекавира) выбрано из группы, состоящей из: 300:1, 290:1, 280:1, 270:1, 260:1, 250:1, 240:1, 235:1, 230:1, 225:1, 220:1, 215:1, 210:1, 205:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 98:1, 96:1, 94:1, 92:1, 90:1, 88:1, 86:1, 84:1, 82:1, 80:1, 78:1, 76:1, 74:1, 72:1, 70:1, 68:1, 66:1, 64:1, 62:1, 60:1, 58:1, 56:1, 54:1, 52:1, 50:1, 48:1, 46:1, 44:1, 42:1, 40:1, 38:1, 36:1, 34:1, 32:1, 30:1, 28:1, 26:1, 24:1, 22:1, 20:1, 18:1, 16:1, 14:1, 12:1, 10:1, 8:1, 6:1, 4:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24, 1:25, 1:26, 1:27, 1:28, 1:29, 1:30, 1:32, 1:34, 1:36, 1:38, 1:40, 1:42, 1:44, 1:46, 1:48, 1:50, 1:52, 1:54, 1:56, 1:58, 1:60, 1:62, 1:64, 1:66, 1:68, 1:70, 1:72, 1:74, 1:76, 1:78, 1:80, 1:82, 1:84, 1:86, 1:88, 1:90, 1:92, 1:94, 1:96, 1:98 и 1:100 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь (при этом соединение-ингибитор капсидного белка взято при расчетах как свободное соединение), и энтекавира моногидрата выбрано из группы, состоящей из диапазона от 1:0,5 до 1500:0,5 и от 10:0,5 до 1000:0,5. В некоторых воплощениях в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь (при этом соединение-ингибитор капсидного белка взято при расчетах как свободное соединение), и энтекавира моногидрата выбрано из группы, состоящей из 10:0,5, 20:0,5, 30:0,5, 40:0,5, 50:0,5, 60:0,5, 70:0,5, 80:0,5, 90:0,5, 100:0,5, 110:0,5, 120:0,5, 130:0,5, 140:0,5, 150:0,5, 160:0,5, 170:0,5, 180:0,5, 190:0,5, 200:0,5, 210:0,5, 220:0,5, 230:0,5, 240:0,5, 250:0,5, 260:0,5, 270:0,5, 280:0,5, 290:0,5, 300:0,5, 310:0,5, 320:0,5, 330:0,5, 340:0,5, 350:0,5, 360:0,5, 370:0,5, 380:0,5, 390:0,5, 400:0,5, 410:0,5, 420:0,5, 430:0,5, 440:0,5, 450:0,5, 460:0,5, 470:0,5, 480:0,5, 490:0,5, 500:0,5, 510:0,5, 520:0,5,

530:0,5, 540:0,5, 550:0,5, 560:0,5, 570:0,5, 580:0,5, 590:0,5, 600:0,5, 610:0,5, 620:0,5, 630:0,5, 640:0,5, 650:0,5, 660:0,5, 670:0,5, 680:0,5, 690:0,5, 700:0,5, 710:0,5, 720:0,5, 730:0,5, 740:0,5, 750:0,5, 760:0,5, 770:0,5, 780:0,5, 790:0,5 и 800:0,5 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль и один или более чем один дополнительный терапевтический агент, описанный здесь, в фармацевтической комбинации вводят в виде однократной дозы или в виде многократных доз каждого.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемую соль, или их сольват, описанные здесь, в фармацевтической комбинации вводят в виде однократной дозы или в виде многократных доз каждого.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтическая комбинация представляет собой фиксированную комбинацию. В некоторых воплощениях фиксированная комбинация находится в форме твердой фармацевтической композиции.

В некоторых воплощениях ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемая соль и один или более чем один дополнительный терапевтический агент, описанный здесь, в фиксированной комбинации присутствуют в одной и той же твердой фармацевтической композиции.

В некоторых воплощениях ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемая соль и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль, описанные здесь, в фиксированной комбинации присутствуют в одной и той же твердой фармацевтической композиции.

В некоторых воплощениях ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемая соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемая соль, или их сольват, описанные здесь, в фиксированной комбинации присутствуют в одной и той же твердой фармацевтической композиции.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтическая комбинация представляет собой нефиксированную комбинацию.

В некоторых воплощениях ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемая соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемая соль, или их сольват, описанные здесь, в нефиксированной комбинации, каждый находится в форме твердой фармацевтической композиции.

композиция энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата, описанных здесь, не находятся в одном и том же саше.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция выбрана из группы, состоящей из таблетки и капсулы.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению дополнительно предложено применение фармацевтической комбинации по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Фармацевтическая комбинация является такой, как описано выше.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению дополнительно предложен способ лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества фармацевтической комбинации по настоящему изобретению. Фармацевтическая комбинация является такой, как описано выше.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению дополнительно предложена фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению для использования в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Фармацевтическая комбинация является такой, как описано выше.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению дополнительно предложено применение фармацевтической комбинации по настоящему изобретению для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Фармацевтическая комбинация является такой, как описано выше.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения согласно настоящему изобретению дополнительно предложен набор для использования в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, содержащий: (а) первую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, в качестве активного ингредиента; и (б) вторую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор обратной транскриптазы, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, его фармацевтически приемлемую соль, или их сольват в качестве активного ингредиента; и возможно (в) инструкцию по комбинированному использованию ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, и ингибитора обратной транскриптазы, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения ингибитор обратной транскриптазы, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, его фармацевтически приемлемая соль, или их сольват является таким, как описано выше.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения согласно настоящему изобретению предложено применение комбинации, содержащей как ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, так и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, в качестве активных ингредиентов, для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, где ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, каждый готовят в составе фармацевтической композиции.

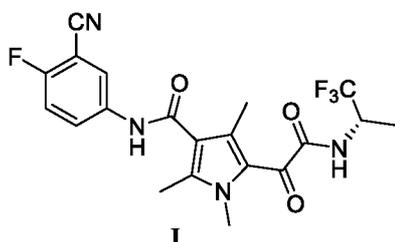
В некоторых воплощениях настоящего изобретения согласно настоящему изобретению дополнительно предложен набор для использования в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, содержащий: (а) первую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, в качестве активного ингредиента; и (б) вторую фармацевтическую композицию, содержащую тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; и возможно (в) инструкцию по комбинированному использованию ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения согласно настоящему изобретению предложено применение комбинации, содержащей ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемую соль, или их сольват, описанные здесь, для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, где ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемую соль, или их сольват, описанные здесь, каждый готовят в составе фармацевтической композиции.

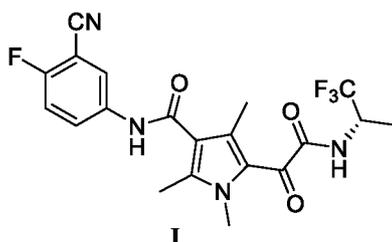
В некоторых воплощениях настоящего изобретения согласно настоящему изобретению дополнительно предложен набор для использования в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, содержащий: (а) первую фармацевтическую композицию,

содержащую ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль, описанные здесь, в качестве активного ингредиента; и (б) вторую фармацевтическую композицию, содержащую энтекавир, или его фармацевтически приемлемую соль, или их сольват в качестве активного ингредиента; и возможно (в) инструкцию по комбинированному использованию ингибитора капсидного белка или его фармацевтически приемлемой соли, описанных здесь, и энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемая соль, описанные здесь, выбраны из соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор обратной транскриптазы, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, его фармацевтически приемлемую соль, или их сольват:



В некоторых воплощениях ингибитор обратной транскриптазы, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, его фармацевтически приемлемая соль, или их сольват выбран из группы, состоящей из энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемую соль, или их сольват.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению дополнительно предложено применение фармацевтической комбинации по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Согласно настоящему изобретению дополнительно предложен способ лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества фармацевтической комбинации по настоящему изобретению. Согласно настоящему изобретению дополнительно предложена фармацевтическая комбинация для использования в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Согласно настоящему изобретению дополнительно предложено применение фармацевтической комбинации по настоящему изобретению для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения сольват энтекавира выбран из энтекавира гидрата. В некоторых воплощениях гидрат энтекавира выбран из группы, содержащей от гемигидрата до дигидрата энтекавира. В некоторых воплощениях энтекавира гидрат выбран из энтекавира моногидрата.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль энтекавира выбрана из малеата. В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль энтекавира выбрана из мономалеата.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения энтекавир, или его фармацевтически приемлемая соль, или их сольват выбраны из группы, состоящей из энтекавира мономалеата, энтекавира моногидрата и энтекавира мономалеата моногидрата.

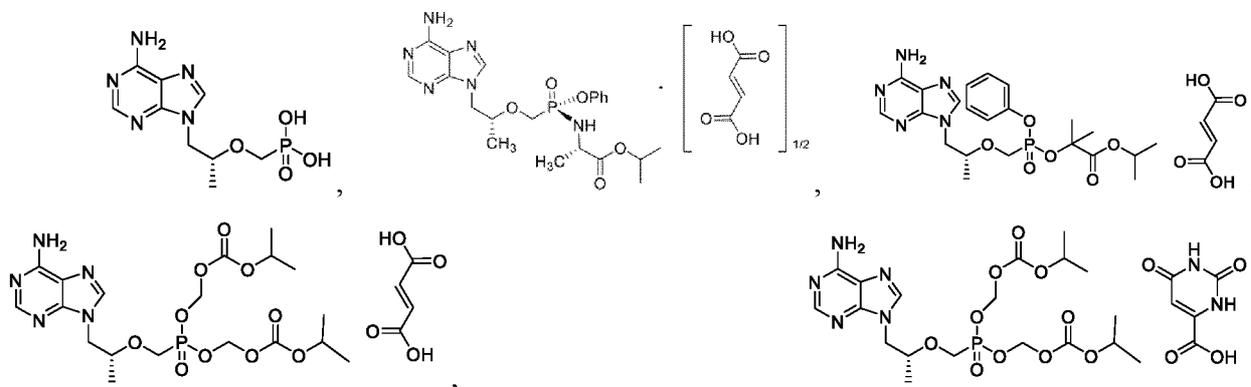
В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтическая комбинация, описанная здесь, содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат. В некоторых воплощениях фармацевтическая комбинация, описанная здесь, содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и энтекавир или его моногидрат. В некоторых воплощениях фармацевтическая комбинация, описанная здесь, содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и энтекавира мономалеата моногидрат.

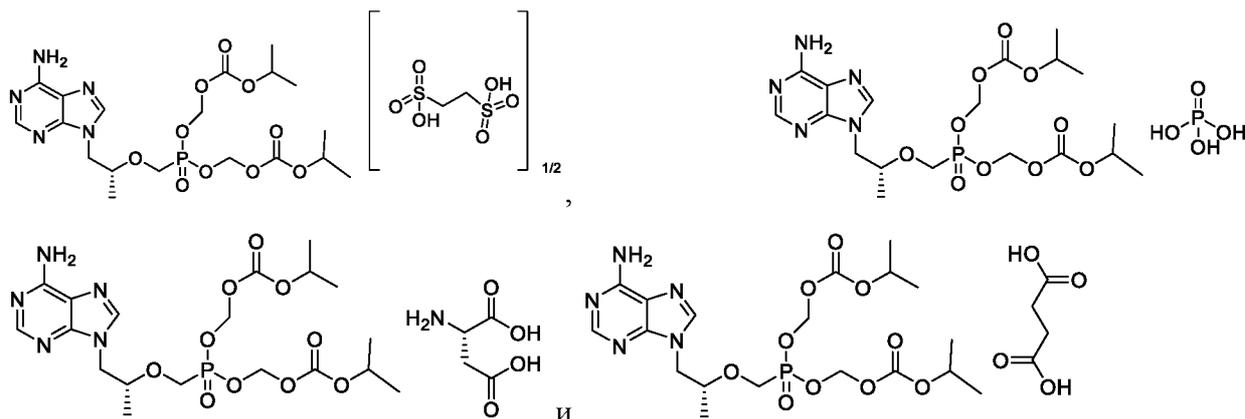
В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтически приемлемое пролекарство тенофовира включает тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид или тенофовира амибуфенамид.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль тенофовира или его фармацевтически приемлемое пролекарство выбраны из группы, состоящей из фумарата, оротата, дисульфоната, фосфата, сукцината и аспартата. В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль тенофовира или его фармацевтически приемлемое пролекарство выбраны из фумарата.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила оротата, тенофовира дизопроксила гемидисульфоната, тенофовира дизопроксила фосфата, тенофовира дизопроксила сукцината, тенофовира дизопроксила аспартата и тенофовира амибуфенамида фумарата. В некоторых воплощениях настоящего изобретения тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из тенофовира дизопроксила фумарата и тенофовира алафенамида фумарата. В некоторых воплощениях настоящего изобретения тенофовир или его фармацевтически приемлемое пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из тенофовира дизопроксила фумарата.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из следующих структур:





В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтическая комбинация, описанная здесь, содержит соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях фармацевтическая комбинация, описанная здесь, содержит соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль и тенофовира алафенамид или тенофовира дизопроксил или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых воплощениях фармацевтическая комбинация, описанная здесь, содержит соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль и тенофовира дизопроксила фумарат или тенофовира алафенамида фумарат.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль в фармацевтической комбинации могут быть введены один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, один раз в двое суток, один раз в трое суток, один раз в четверо суток, один раз в пятеро суток, один раз в шестеро суток, один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в три недели.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль в фармацевтической комбинации вводят каждый раз в дозе 10 мг или 50 мг (в расчете на массу соединения формулы **I**).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль в фармацевтической комбинации выбраны из группы, состоящей из доз 10 мг и 50 мг (в расчете на массу соединения формулы **I**).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль в фармацевтической комбинации вводят каждый раз в дозе 0,0001-20 мг/кг массы тела (в расчете на массу соединения формулы **I**).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической комбинации составляет 0,0001-20 мг/кг массы тела (в расчете на массу соединения формулы I) на один прием.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в фармацевтической комбинации вводят каждый раз в дозе 1-1500 мг, 2-1000 мг, 3-800 мг, 3-600 мг, 4-550 мг, 5-500 мг, 5-450 мг, 5-400 мг, 5-480 мг, 5-460 мг, 5-450 мг, 5-430 мг, 6-400 мг, 7-380 мг, 8-360 мг, 9-340 мг или 10-320 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической комбинации составляет 1-1500 мг, 2-1000 мг, 3-800 мг, 3-600 мг, 4-550 мг, 5-500 мг, 5-450 мг, 5-400 мг, 5-480 мг, 5-460 мг, 5-450 мг, 5-430 мг, 6-400 мг, 7-380 мг, 8-360 мг, 9-340 мг или 10-320 мг на один прием.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль в фармацевтической комбинации могут быть введены один раз в сутки, два раза в сутки, или один раз в двое суток, или один раз в трое суток, или один раз в четверо суток, или один раз в пятеро суток, или один раз в шестеро суток, или один раз в семеро суток. В некоторых воплощениях настоящего изобретения тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль в фармацевтической комбинации могут быть введены один раз в сутки.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения пациентам с нарушенной функцией почек тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в 24 часа для пациентов с показателем клиренса креатинина (мл/мин) не менее 50, один раз в 48 часов для пациентов с показателем клиренса креатинина (мл/мин) не менее 30-49 и один раз в 72-96 часов для пациентов с показателем клиренса креатинина (мл/мин) не менее 10-29; а для пациентов, находящихся на гемодиализе, тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в 7 суток или после в общей сложности приблизительно 12 часов диализа.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения тенофовира дизопроксила фумарат вводят каждый раз в дозе 300 мг. В некоторых воплощениях настоящего изобретения тенофовира алафенамид вводят каждый раз в дозе 25 мг, или тенофовира алафенамида фумарат вводят каждый раз в дозе 28 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения доза тенофовира дизопроксила фумарата составляет 300 мг на один прием. В некоторых воплощениях настоящего изобретения доза тенофовира алафенамида составляет 25 мг на один прием, или доза тенофовира алафенамида фумарата составляет 28 мг на один прием.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения средняя суточная доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической комбинации составляет от 0,05 мг до 500 мг (в расчете на массу тенофовира). В некоторых воплощениях настоящего изобретения средняя суточная доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической комбинации составляет от 0,1 мг до 400 мг (в расчете на массу тенофовира). В некоторых воплощениях настоящего изобретения средняя суточная доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической комбинации составляет от 1 мг до 300 мг (в расчете на массу тенофовира). В некоторых воплощениях настоящего изобретения средняя суточная доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической комбинации составляет от 5 мг до 200 мг (в расчете на массу тенофовира). В некоторых воплощениях настоящего изобретения средняя суточная доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической комбинации составляет от 8 мг до 190 мг (в расчете на массу тенофовира). В некоторых воплощениях настоящего изобретения средняя суточная доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической комбинации составляет от 10 мг до 185 мг (в расчете на массу тенофовира). В некоторых воплощениях настоящего изобретения средняя суточная доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической комбинации составляет от 14 мг до 140 мг (в расчете на массу тенофовира).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения энтекавир, или его фармацевтически приемлемая соль, или их гидрат в фармацевтической комбинации могут быть введены один раз в сутки, два раза в сутки или один раз в двое суток.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения энтекавир, или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат в фармацевтической комбинации вводят каждый раз в дозе 0,5 мг или 1,0 мг (в расчете на массу энтекавира).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения доза энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их гидрата в фармацевтической комбинации составляет 0,5 мг или 1,0 мг (в расчете на массу энтекавира) на один прием.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения средняя суточная доза энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их гидрата в фармацевтической комбинации составляет от 0,005 мг до 10,0 мг. В некоторых воплощениях настоящего изобретения средняя суточная доза энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их гидрата в фармацевтической комбинации составляет от 0,05 мг до 5,0 мг. В некоторых воплощениях настоящего изобретения средняя суточная доза энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их гидрата в фармацевтической комбинации составляет от 0,10 мг до 2,0 мг. В некоторых воплощениях настоящего изобретения средняя суточная доза энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их гидрата в фармацевтической комбинации составляет от 0,25 мг до 2,0 мг. В некоторых воплощениях настоящего изобретения средняя суточная доза энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их гидрата в фармацевтической комбинации составляет от 0,5 мг до 1,0 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждый раз в дозе 1-1500 мг или 10-1000 мг (в расчете на массу соединения формулы I), а средняя суточная доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,05 мг до 500 мг (в расчете на массу тенофовира).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет 1-1500 мг или 10-1000 мг (в расчете на массу соединения формулы I) на один прием, а средняя суточная доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,05 мг до 500 мг (в расчете на массу тенофовира).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы соединения формулы I или его

фармацевтически приемлемой соли и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли (в расчете на массу соответствующих свободных соединений, соединения формулы I: тенофовира) выбрано из диапазона от 500:1 до 1:1000. В некоторых воплощениях соотношение средней суточной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли (в расчете на массу соответствующих свободных соединений, соединения формулы I: тенофовира) выбрано из группы, состоящей из 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 150:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950 и 1:1000 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли (в расчете на молярное соотношение свободных соединений) выбрано из диапазона от 100:1 до 1:100. В некоторых воплощениях соотношение средней суточной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли (в расчете на молярное соотношение свободных соединений, соединения формулы I: тенофовира) выбрано из группы, состоящей из: 100:1, 98:1, 96:1, 94:1, 92:1, 90:1, 88:1, 86:1, 84:1, 82:1, 80:1, 78:1, 76:1, 74:1, 72:1, 70:1, 68:1, 66:1, 64:1, 62:1, 60:1, 58:1, 56:1, 54:1, 52:1, 50:1, 48:1, 46:1, 44:1, 42:1, 40:1, 38:1, 36:1, 34:1, 32:1, 30:1, 28:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 14:1, 13:1, 12:1, 11:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:12, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24, 1:25, 1:26, 1:27, 1:28, 1:29, 1:30, 1:31, 1:32, 1:33, 1:34, 1:35, 1:36, 1:38, 1:40, 1:42, 1:44, 1:46, 1:48, 1:50, 1:52, 1:54, 1:56, 1:58, 1:60, 1:62, 1:64, 1:66, 1:68, 1:70, 1:72, 1:74, 1:76, 1:78, 1:80, 1:82, 1:84, 1:86, 1:88, 1:90, 1:92, 1:94, 1:96, 1:98 и 1:100 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (при этом соединение формулы I взято при расчетах как свободное соединение) и тенофовира дизопроксила фумарата выбрано из группы, состоящей из диапазона от 1:300 до 1500:300 и от 10:300 до 1000:300. В некоторых воплощениях в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (при этом соединение формулы I взято при расчетах как свободное соединение) и тенофовира дизопроксила фумарата выбрано из группы, состоящей из 10:300, 20:300, 30:300, 40:300, 50:300, 60:300, 70:300, 80:300, 90:300, 100:300, 110:300, 120:300, 130:300, 140:300, 150:300, 160:300, 170:300, 180:300, 190:300, 200:300, 210:300, 220:300, 230:300, 240:300, 250:300, 260:300, 270:300, 280:300, 290:300, 300:300, 310:300, 320:300, 330:300, 340:300, 350:300, 360:300, 370:300, 380:300, 390:300, 400:300, 410:300, 420:300, 430:300, 440:300, 450:300, 460:300, 470:300, 480:300, 490:300, 500:300, 510:300, 520:300, 530:300, 540:300, 550:300, 560:300, 570:300, 580:300, 590:300, 600:300, 610:300, 620:300, 630:300, 640:300, 650:300, 660:300, 670:300, 680:300, 690:300, 700:300, 710:300, 720:300, 730:300, 740:300, 750:300, 760:300, 770:300, 780:300, 790:300 и 800:300 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (при этом соединение формулы I взято при расчетах как свободное соединение) и тенофовира алафенамида выбрано из группы, состоящей из диапазона от 1:25 до 1500:25 и от 10:25 до 1000:25. В некоторых воплощениях в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (при этом соединение формулы I взято при расчетах как свободное соединение) и тенофовира алафенамида выбрано из группы, состоящей из 10:25, 20:25, 30:25, 40:25, 50:25, 60:25, 70:25, 80:25, 90:25, 100:25, 110:25, 120:25, 130:25, 140:25, 150:25, 160:25, 170:25, 180:25, 190:25, 200:25, 210:25, 220:25, 230:25, 240:25, 250:25, 260:25, 270:25, 280:25, 290:25, 300:25, 310:25, 320:25, 330:25, 340:25, 350:25, 360:25, 370:25, 380:25, 390:25, 400:25, 410:25, 420:25, 430:25, 440:25, 450:25, 460:25, 470:25, 480:25, 490:25, 500:25, 510:25, 520:25, 530:25, 540:25, 550:25, 560:25, 570:25, 580:25, 590:25, 600:25, 610:25, 620:25, 630:25, 640:25, 650:25, 660:25, 670:25, 680:25, 690:25,

700:25, 710:25, 720:25, 730:25, 740:25, 750:25, 760:25, 770:25, 780:25, 790:25 и 800:25 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (при этом соединение формулы I взято при расчетах как свободное соединение) и тенофовира алафенамида фумарата выбрано из группы, состоящей из диапазона от 1:28 до 1500:28 и от 10:28 до 1000:28. В некоторых воплощениях в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (при этом соединение формулы I взято при расчетах как свободное соединение) и тенофовира алафенамида фумарата выбрано из группы, состоящей из 10:28, 20:28, 30:28, 40:28, 50:28, 60:28, 70:28, 80:28, 90:28, 100:28, 110:28, 120:28, 130:28, 140:28, 150:28, 160:28, 170:28, 180:28, 190:28, 200:28, 210:28, 220:28, 230:28, 240:28, 280:28, 260:28, 270:28, 280:28, 290:28, 300:28, 310:28, 320:28, 330:28, 340:28, 350:28, 360:28, 370:28, 380:28, 390:28, 400:28, 410:28, 420:28, 430:28, 440:28, 450:28, 460:28, 470:28, 480:28, 490:28, 500:28, 510:28, 520:28, 530:28, 540:28, 550:28, 560:28, 570:28, 580:28, 590:28, 600:28, 610:28, 620:28, 630:28, 640:28, 650:28, 660:28, 670:28, 680:28, 690:28, 700:28, 710:28, 720:28, 730:28, 740:28, 750:28, 760:28, 770:28, 780:28, 790:28 и 800:28 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль в фармацевтической комбинации вводят в виде однократной дозы или в виде многократных доз каждого.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждый раз в дозе 1-1500 мг, 2-1000 мг, 3-800 мг, 3-600 мг, 4-550 мг, 5-500 мг, 5-450 мг, 5-400 мг, 5-480 мг, 5-460 мг, 5-450 мг, 5-430 мг, 6-400 мг, 7-380 мг, 8-360 мг, 9-340 мг или 10-320 мг, а средняя суточная доза энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата составляет от 0,005 мг до 10,0 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет 1-1500 мг, 2-1000 мг, 3-800 мг, 3-600 мг, 4-550 мг, 5-500 мг, 5-450 мг, 5-400 мг, 5-480 мг, 5-460 мг, 5-450 мг, 5-430 мг, 6-400 мг, 7-380 мг, 8-360 мг, 9-340 мг или 10-320 мг

на один прием, а средняя суточная доза энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата, описанных здесь, составляет от 0,005 мг до 10,0 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата (в расчете на массу свободных соединений) выбрано из диапазона от 1000:1 до 1:1000. В некоторых воплощениях соотношение средней суточной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата (в расчете на массу свободных соединений, соединения формулы I:энтекавира) выбрано из группы, состоящей из 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1, 800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 640:1, 630:1, 620:1, 610:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 150:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 1:0.01, 1:0.02, 1:0.03, 1:0.04, 1:0.05, 1:0.06, 1:0.07, 1:0.08, 1:0.09, 1:0.1, 1:0.5, 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1, 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950 и 1:1000 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата (в расчете на молярное соотношение свободных соединений) выбрано из диапазона от 300:1 до 1:100. В некоторых воплощениях соотношение средней суточной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата (в расчете на молярное соотношение свободных соединений, соединения формулы I:энтекавира) выбрано из группы, состоящей из: 300:1, 290:1, 280:1, 270:1, 260:1, 250:1, 240:1, 235:1, 230:1, 225:1, 220:1, 215:1, 210:1, 205:1, 200:1, 190:1, 180:1, 170:1, 160:1, 150:1, 140:1, 130:1, 120:1, 110:1, 100:1, 98:1, 96:1, 94:1, 92:1, 90:1, 88:1, 86:1, 84:1, 82:1, 80:1, 78:1, 76:1, 74:1, 72:1, 70:1, 68:1, 66:1, 64:1, 62:1, 60:1, 58:1, 56:1, 54:1, 52:1, 50:1, 48:1, 46:1, 44:1, 42:1, 40:1, 38:1, 36:1, 34:1, 32:1, 30:1, 28:1, 26:1, 24:1, 22:1, 20:1, 18:1, 16:1, 14:1, 12:1, 10:1, 8:1, 6:1, 4:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24, 1:25, 1:26, 1:27, 1:28, 1:29, 1:30, 1:32, 1:34, 1:36, 1:38, 1:40, 1:42, 1:44, 1:46, 1:48, 1:50, 1:52, 1:54, 1:56, 1:58, 1:60, 1:62, 1:64, 1:66, 1:68, 1:70, 1:72, 1:74, 1:76, 1:78, 1:80, 1:82,

1:84, 1:86, 1:88, 1:90, 1:92, 1:94, 1:96, 1:98 и 1:100 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (при этом соединение формулы I взято при расчетах как свободное соединение) и энтекавира моногидрата выбрано из группы, состоящей из диапазона от 1:0,5 до 1500:0,5 и от 10:0,5 до 1000:0,5. В некоторых воплощениях в фармацевтической комбинации соотношение средней суточной дозы (в расчете на массу) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (при этом соединение формулы I взято при расчетах как свободное соединение) и энтекавира моногидрата выбрано из группы, состоящей из 10:0,5, 20:0,5, 30:0,5, 40:0,5, 50:0,5, 60:0,5, 70:0,5, 80:0,5, 90:0,5, 100:0,5, 110:0,5, 120:0,5, 130:0,5, 140:0,5, 150:0,5, 160:0,5, 170:0,5, 180:0,5, 190:0,5, 200:0,5, 210:0,5, 220:0,5, 230:0,5, 240:0,5, 250:0,5, 260:0,5, 270:0,5, 280:0,5, 290:0,5, 300:0,5, 310:0,5, 320:0,5, 330:0,5, 340:0,5, 350:0,5, 360:0,5, 370:0,5, 380:0,5, 390:0,5, 400:0,5, 410:0,5, 420:0,5, 430:0,5, 440:0,5, 450:0,5, 460:0,5, 470:0,5, 480:0,5, 490:0,5, 500:0,5, 510:0,5, 520:0,5, 530:0,5, 540:0,5, 550:0,5, 560:0,5, 570:0,5, 580:0,5, 590:0,5, 600:0,5, 610:0,5, 620:0,5, 630:0,5, 640:0,5, 650:0,5, 660:0,5, 670:0,5, 680:0,5, 690:0,5, 700:0,5, 710:0,5, 720:0,5, 730:0,5, 740:0,5, 750:0,5, 760:0,5, 770:0,5, 780:0,5, 790:0,5 и 800:0,5 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемую соль, или их гидрат в фармацевтической комбинации вводят в виде однократной дозы или в виде многократных доз каждого.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтическая комбинация представляет собой фиксированную комбинацию. В некоторых воплощениях фиксированная комбинация находится в форме твердой фармацевтической композиции.

В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль в фиксированной комбинации находятся в одной и той же твердой фармацевтической композиции.

В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемая соль, или их сольват в

фиксированной комбинации находятся в одной и той же твердой фармацевтической композиции.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения фармацевтическая комбинация представляет собой нефиксированную комбинацию. В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемая соль, или их сольват в нефиксированной комбинации находится в форме твердой фармацевтической композиции каждый.

В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль в нефиксированной комбинации каждый находится в форме твердой фармацевтической композиции, а твердая фармацевтическая композиция соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и твердая фармацевтическая композиция тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли находятся в одном и том же саше. В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль в нефиксированной комбинации каждый находится в форме твердой фармацевтической композиции, а твердая фармацевтическая композиция соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и твердая фармацевтическая композиция тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли не находятся в одном и том же саше.

В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемая соль, или их сольват в нефиксированной комбинации каждый находится в форме твердой фармацевтической композиции, а твердая фармацевтическая композиция соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и твердая фармацевтическая композиция энтекавира или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата находятся в одном и том же саше. В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемая соль, или их сольват в нефиксированной комбинации, каждый находится в форме твердой фармацевтической композиции, а твердая фармацевтическая композиция соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и твердая фармацевтическая композиция энтекавира,

или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата не находятся в одном и том же саше.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения твердая фармацевтическая композиция выбрана из группы, состоящей из таблетки и капсулы.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению дополнительно предложено применение фармацевтической комбинации по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Фармацевтическая комбинация является такой, как описано выше.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению дополнительно предложен способ лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества фармацевтической комбинации по настоящему изобретению. Фармацевтическая комбинация является такой, как описано выше.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению дополнительно предложена фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению для использования в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Фармацевтическая комбинация является такой, как описано выше.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению дополнительно предложено применение фармацевтической комбинации по настоящему изобретению для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Фармацевтическая комбинация является такой, как описано выше.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения согласно настоящему изобретению дополнительно предложен набор для использования в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, содержащий: (а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; и (б) вторую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор обратной транскриптазы, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, его фармацевтически приемлемую соль, или их сольват в качестве активного ингредиента; и возможно (в) инструкцию по комбинированному использованию соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора обратной транскриптазы, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения ингибитор обратной транскриптазы, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, его фармацевтически приемлемая соль, или их сольват является таким, как описано выше.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения согласно настоящему изобретению предложено применение комбинации, содержащей как соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, так и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активных ингредиентов, для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль, каждый готовят в составе фармацевтической композиции.

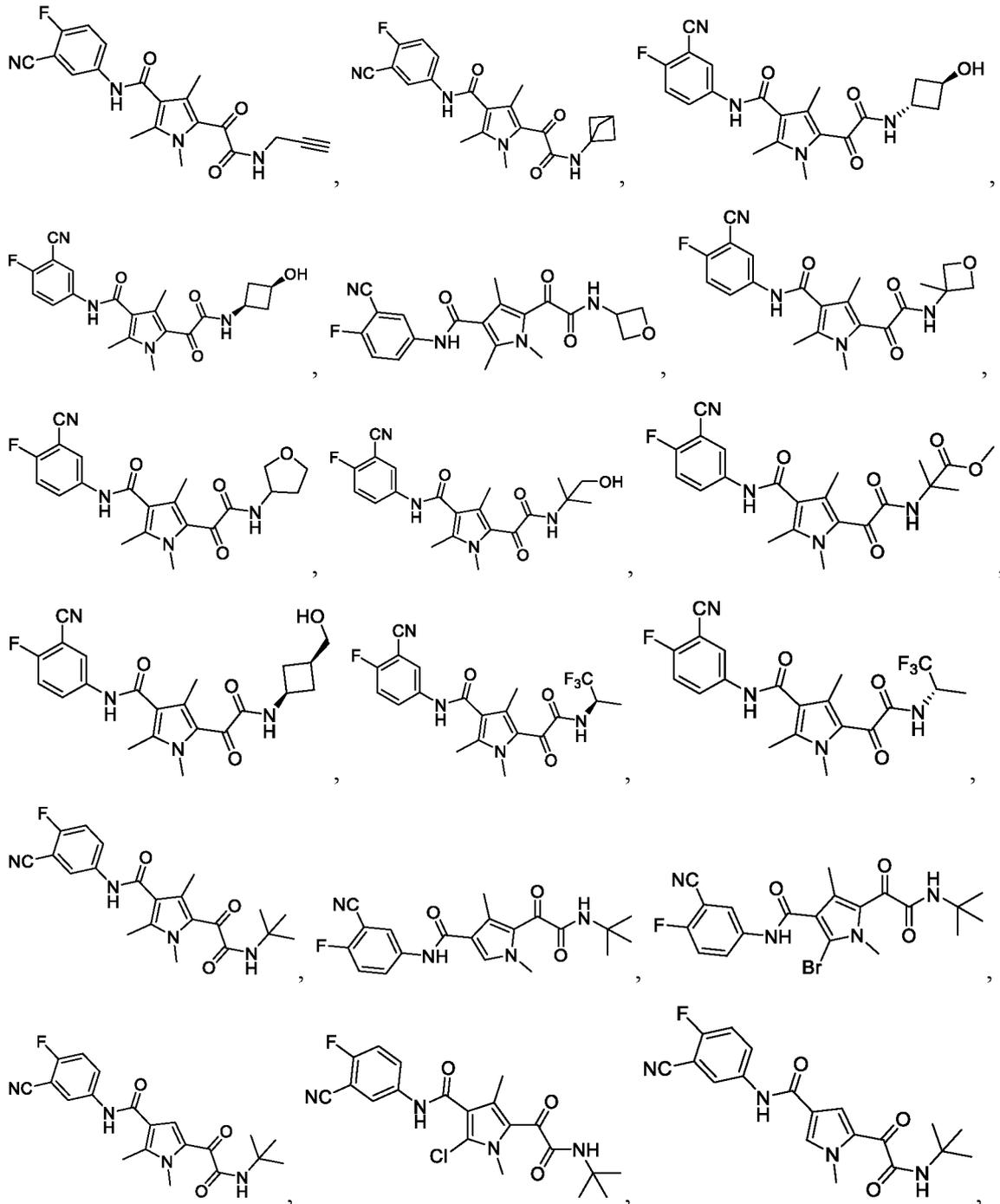
В некоторых воплощениях настоящего изобретения согласно настоящему изобретению дополнительно предложен набор для использования в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, содержащий: (а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; и (б) вторую фармацевтическую композицию, содержащую тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; и возможно (в) инструкцию по комбинированному использованию соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли.

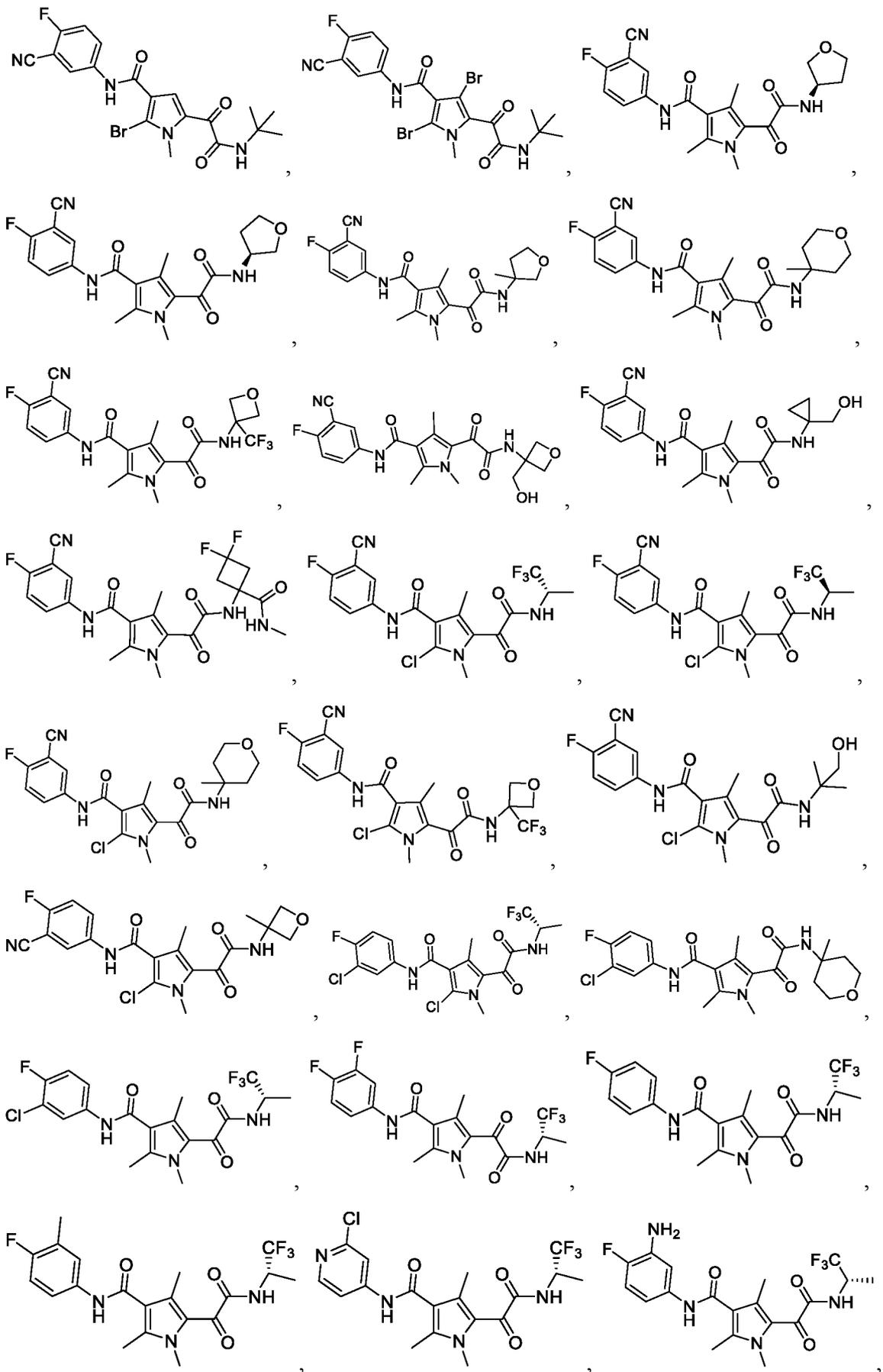
В некоторых воплощениях настоящего изобретения согласно настоящему изобретению предложено применение комбинации, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и энтекавир, или его фармацевтически приемлемую соль, или их сольват, для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и энтекавир или его фармацевтически приемлемую соль или их сольват каждый готовят в составе фармацевтической композиции.

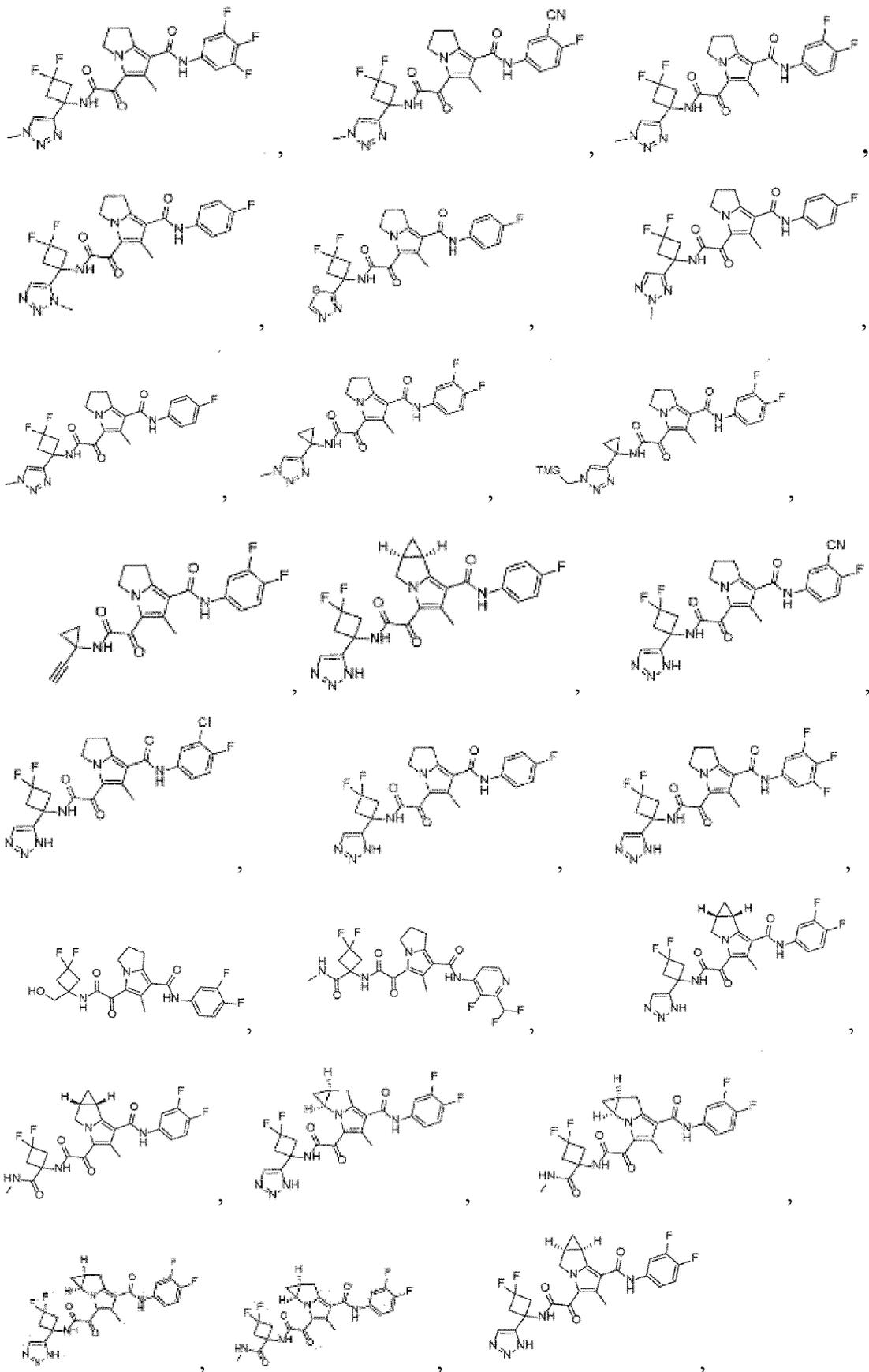
В некоторых воплощениях настоящего изобретения согласно настоящему изобретению дополнительно предложен набор для использования в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, содержащий: (а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в качестве

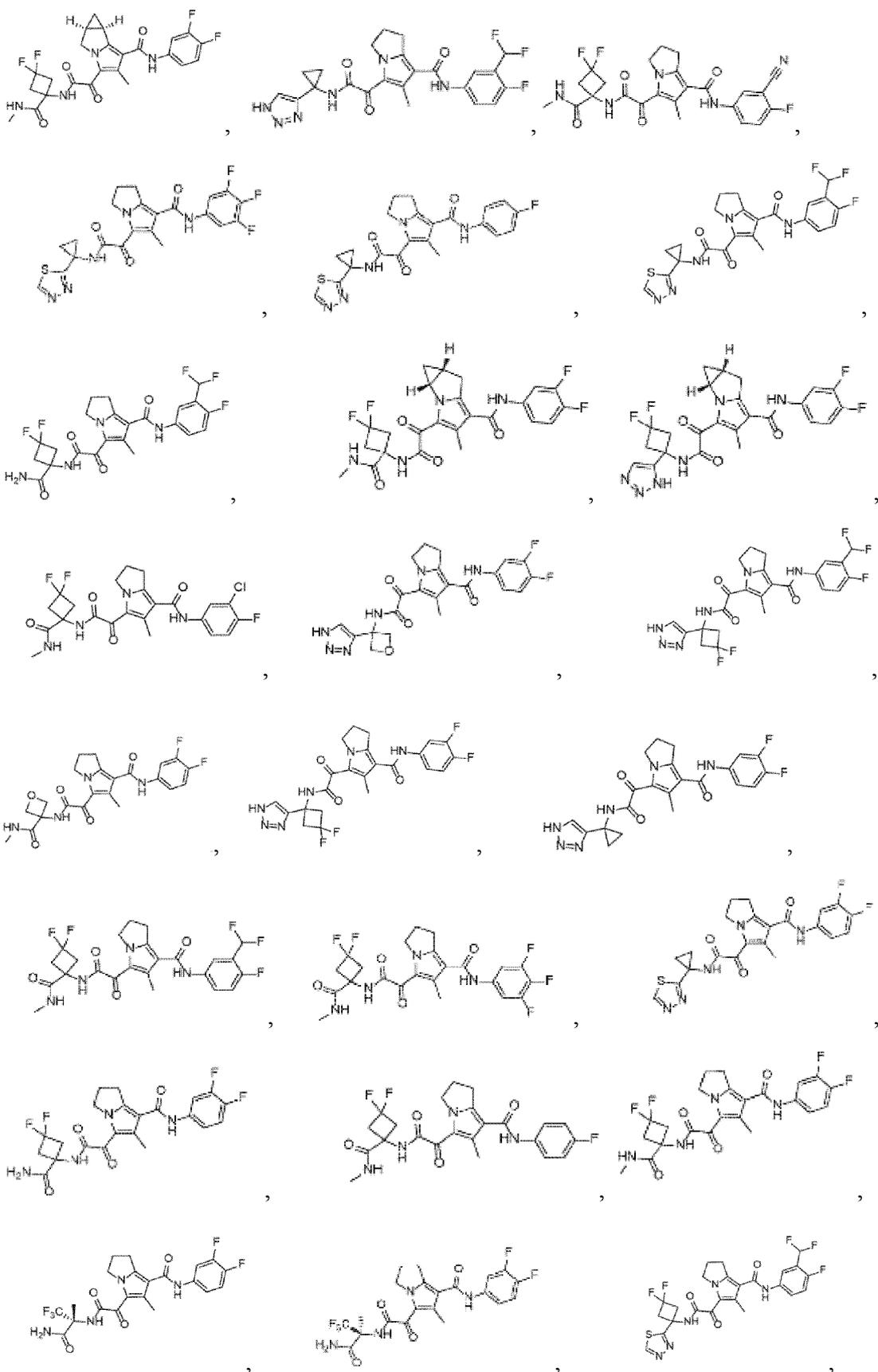
активного ингредиента; и (б) вторую фармацевтическую композицию, содержащую энтекавир, или его фармацевтически приемлемую соль, или их сольват в качестве активного ингредиента; и возможно (в) инструкцию по комбинированному использованию соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и энтекавира, или его фармацевтически приемлемой соли, или их сольвата.

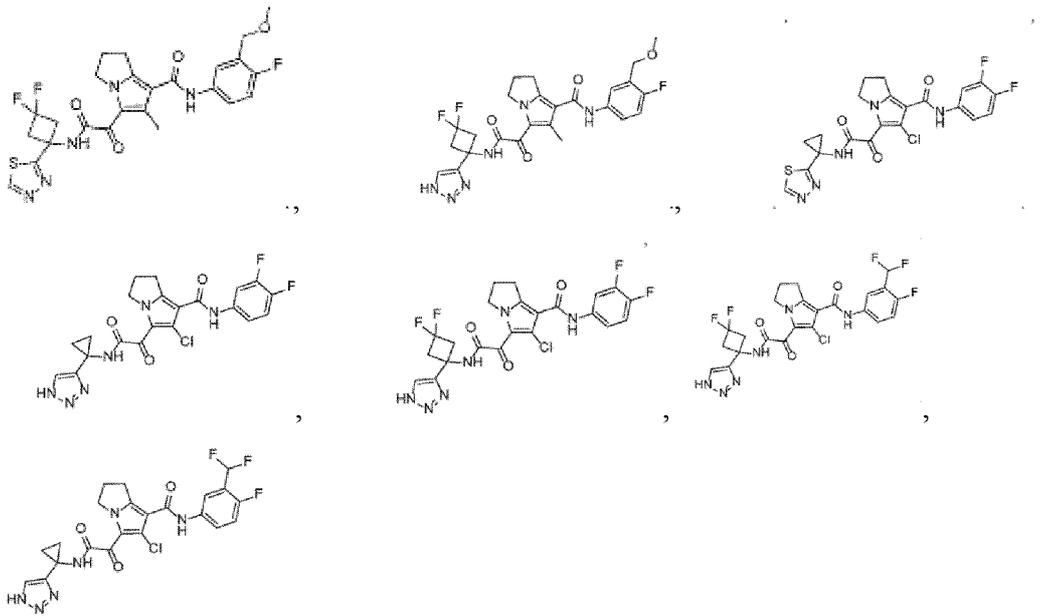
Примеры конкретных соединений (1-60) или их фармацевтически приемлемых солей приведены в WO2019185016:



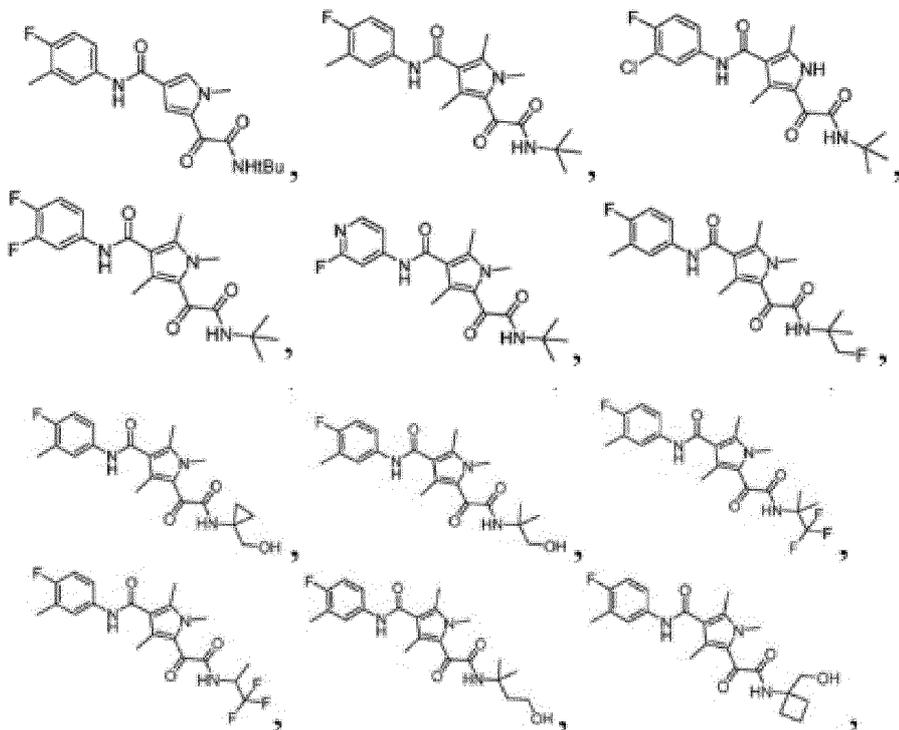


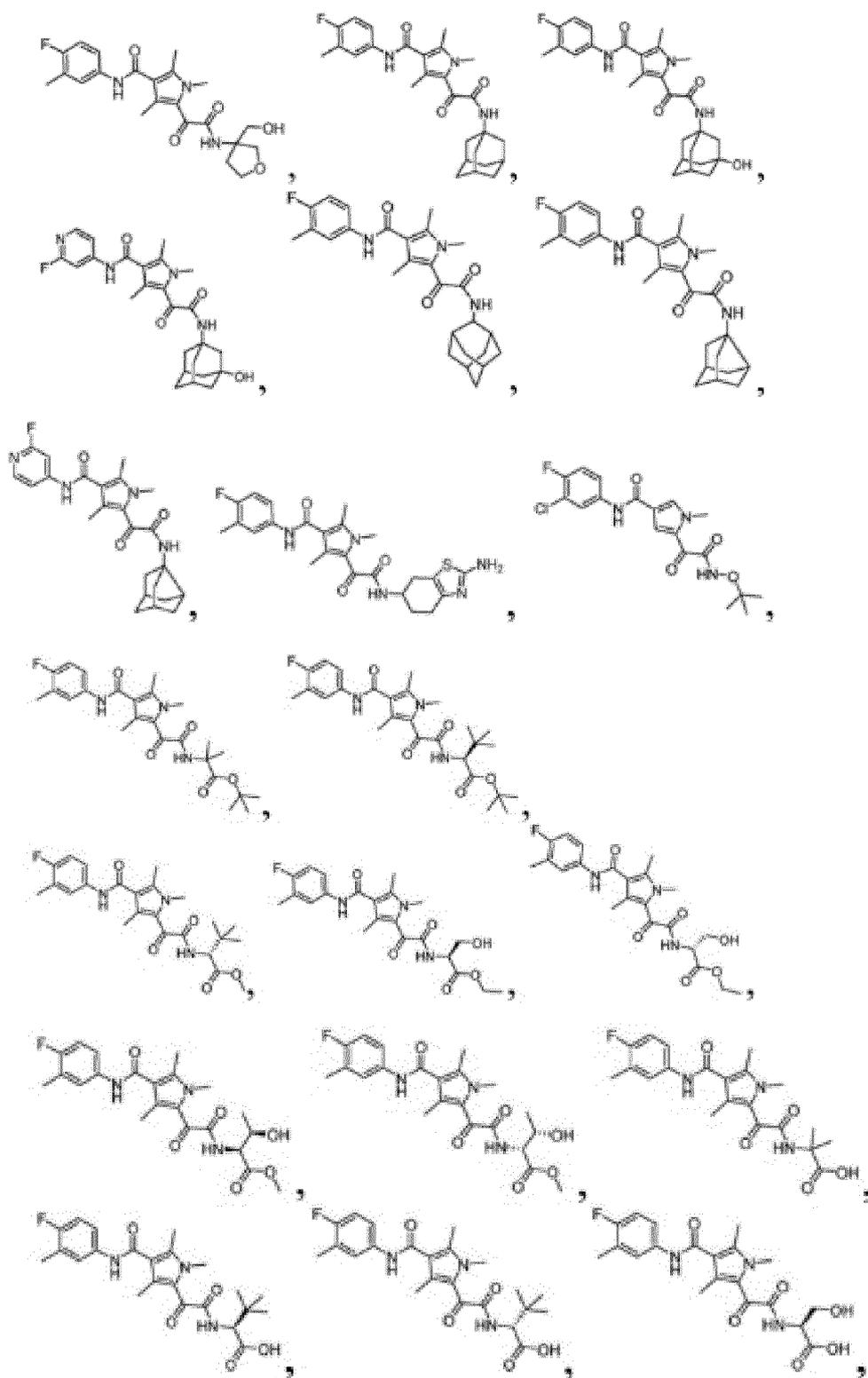


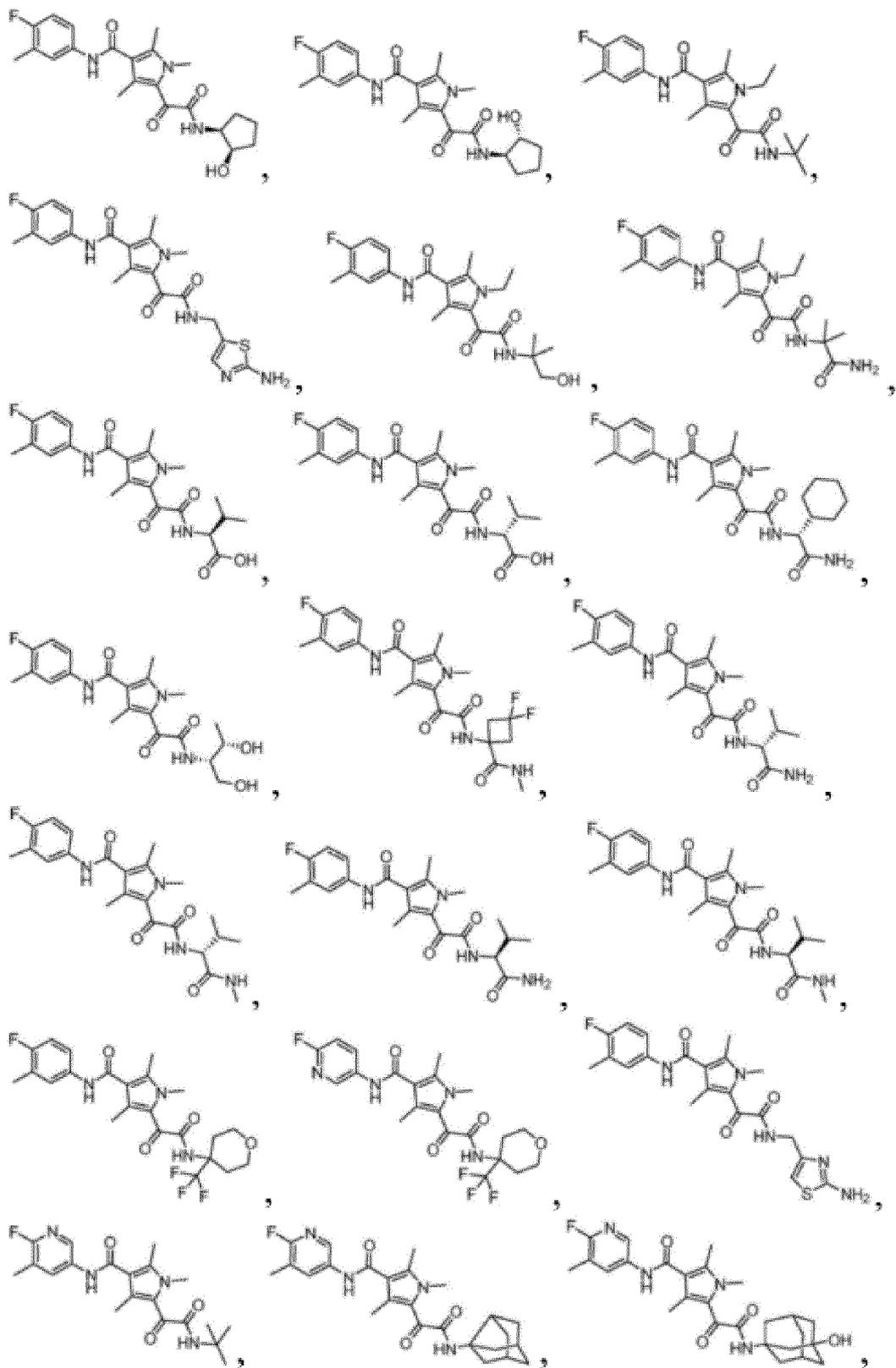


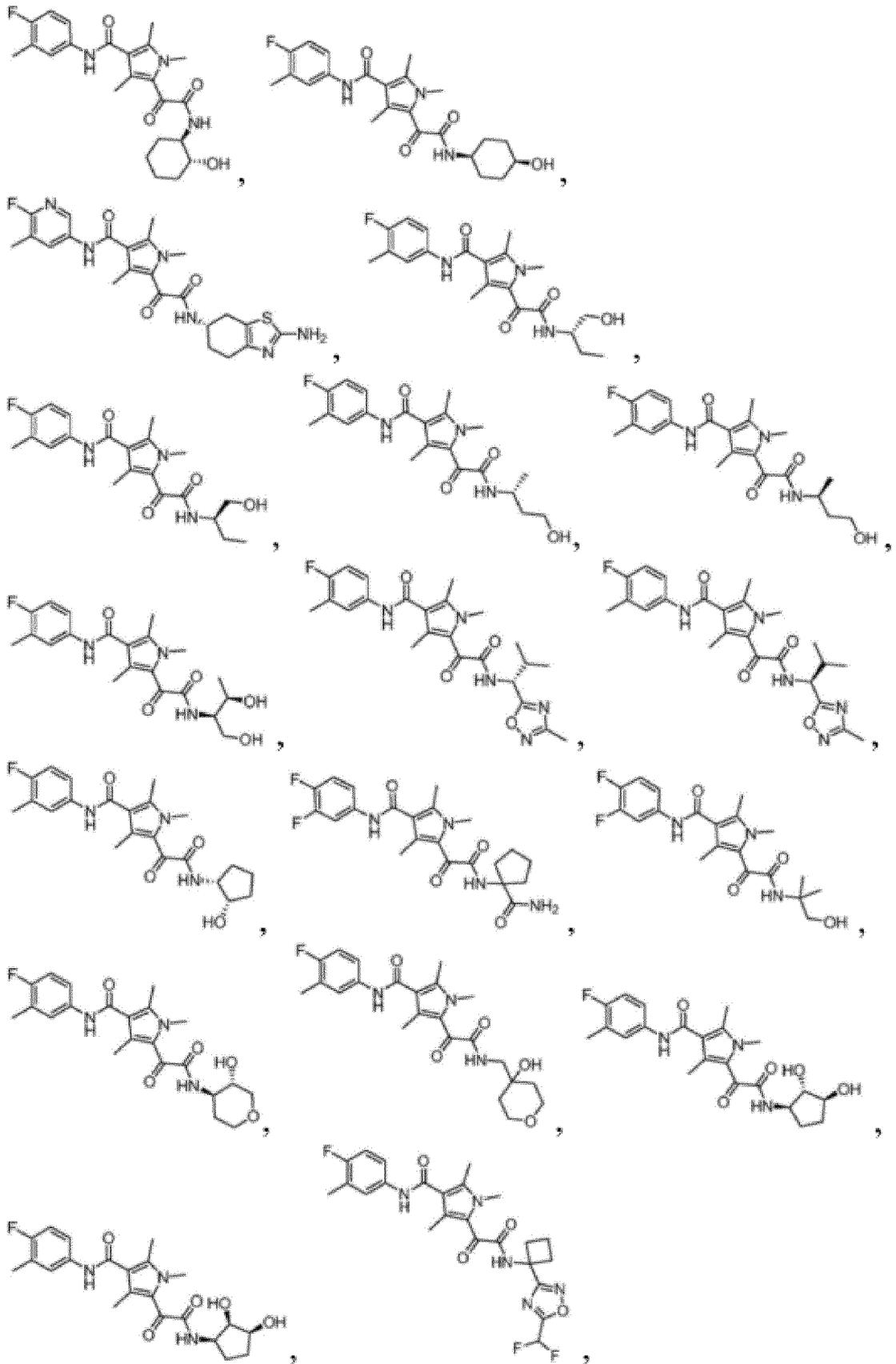


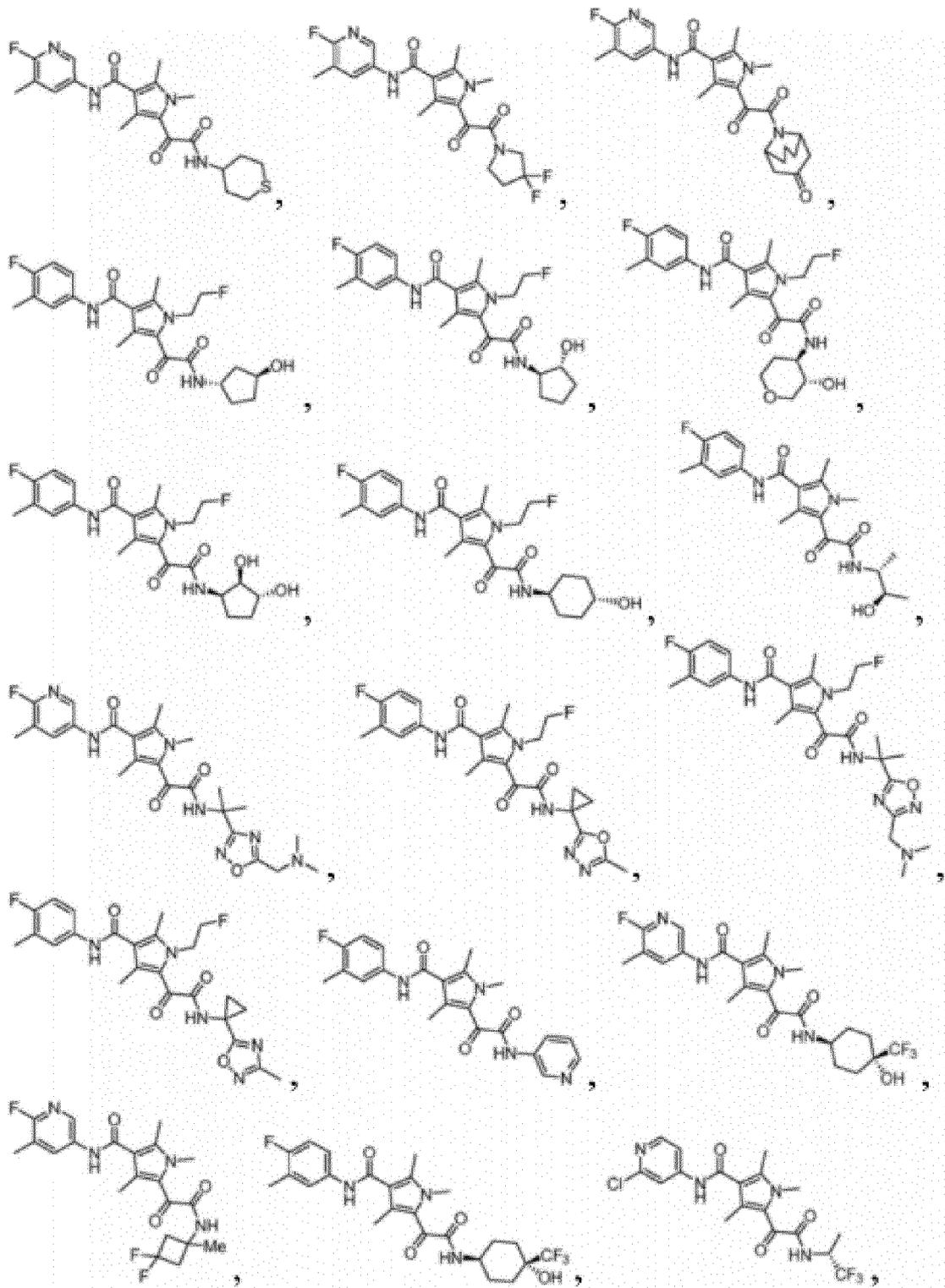
Примеры конкретных соединений (соединения 1-759) или их фармацевтически приемлемых солей приведены в WO2019241292:

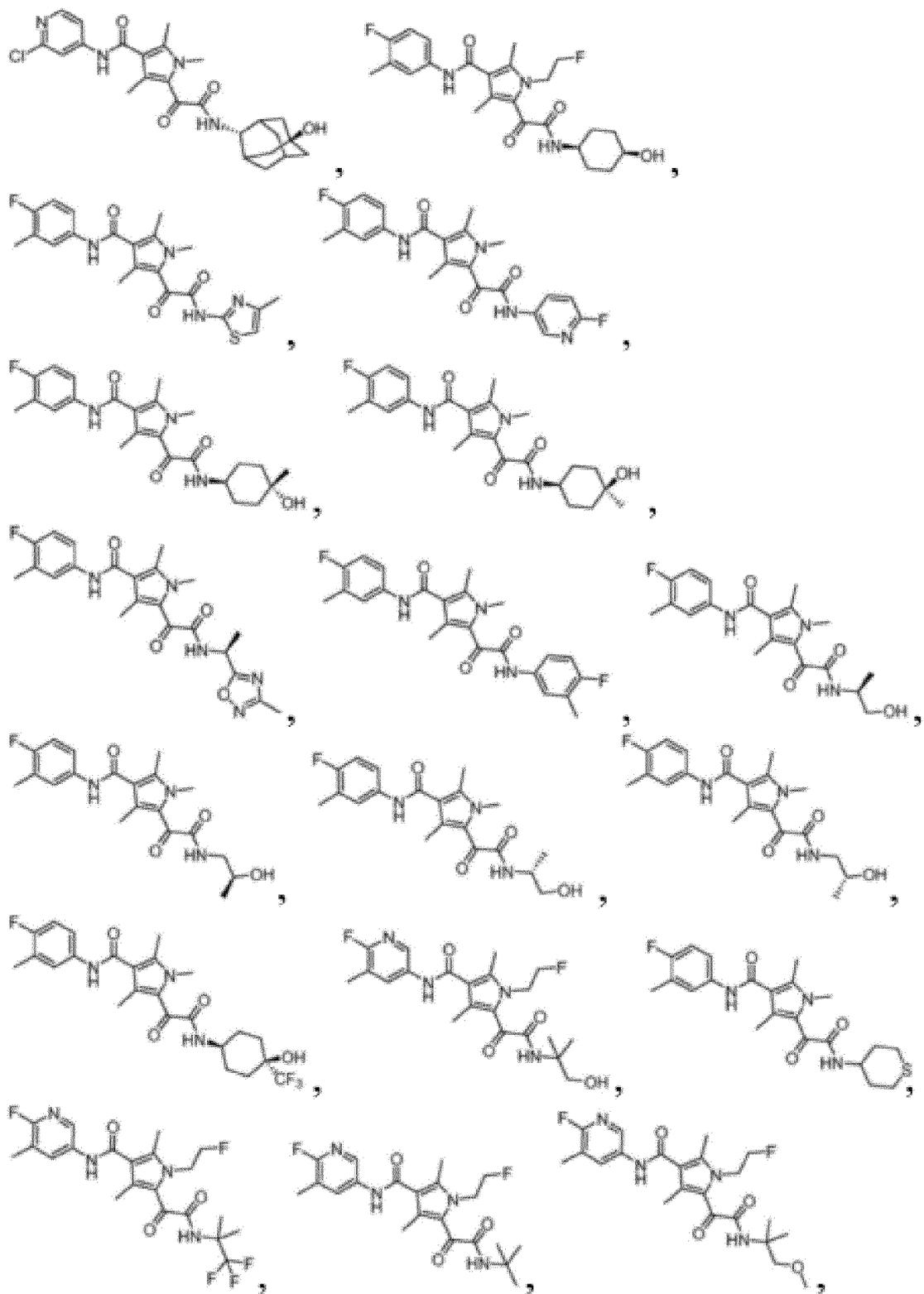


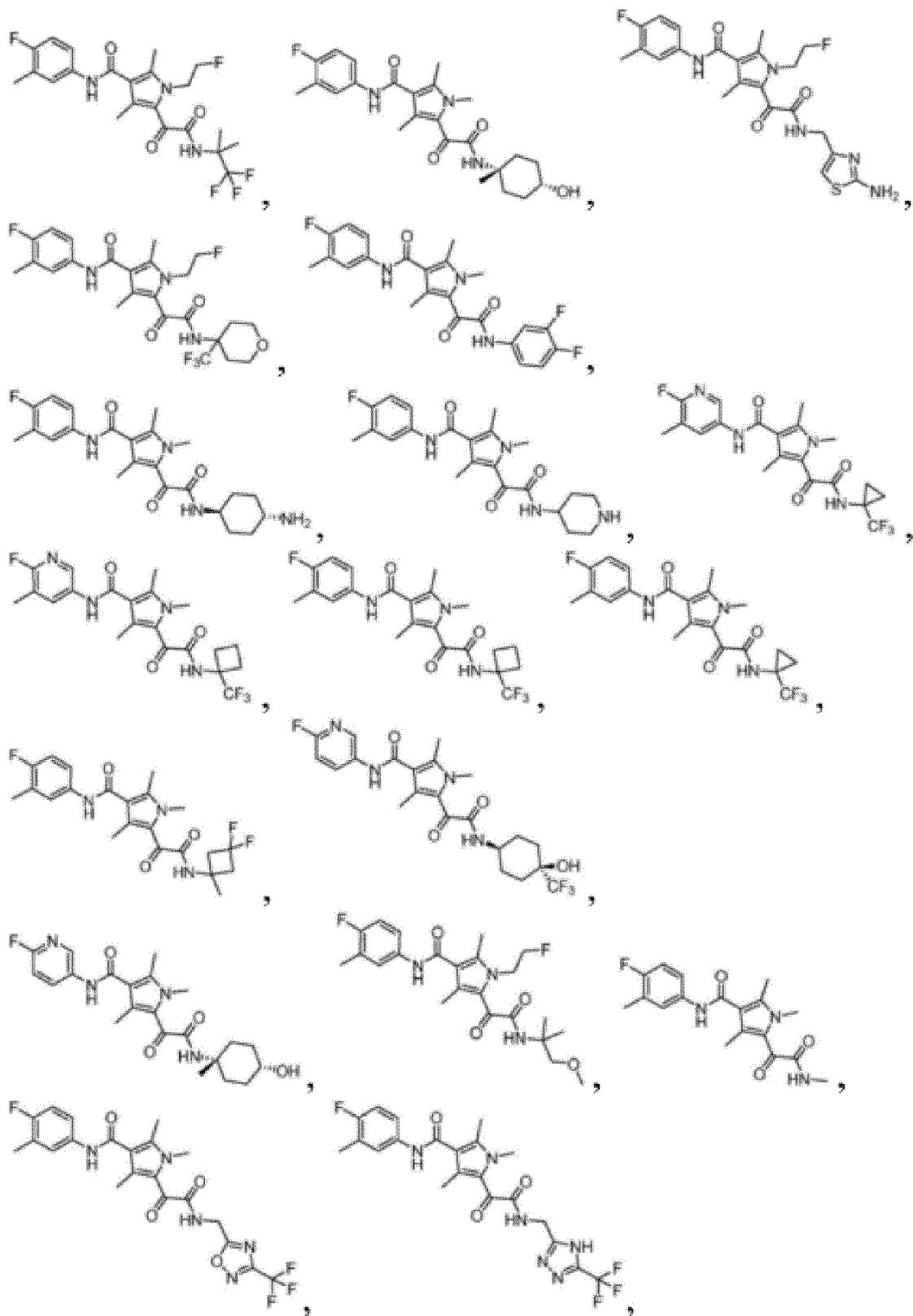


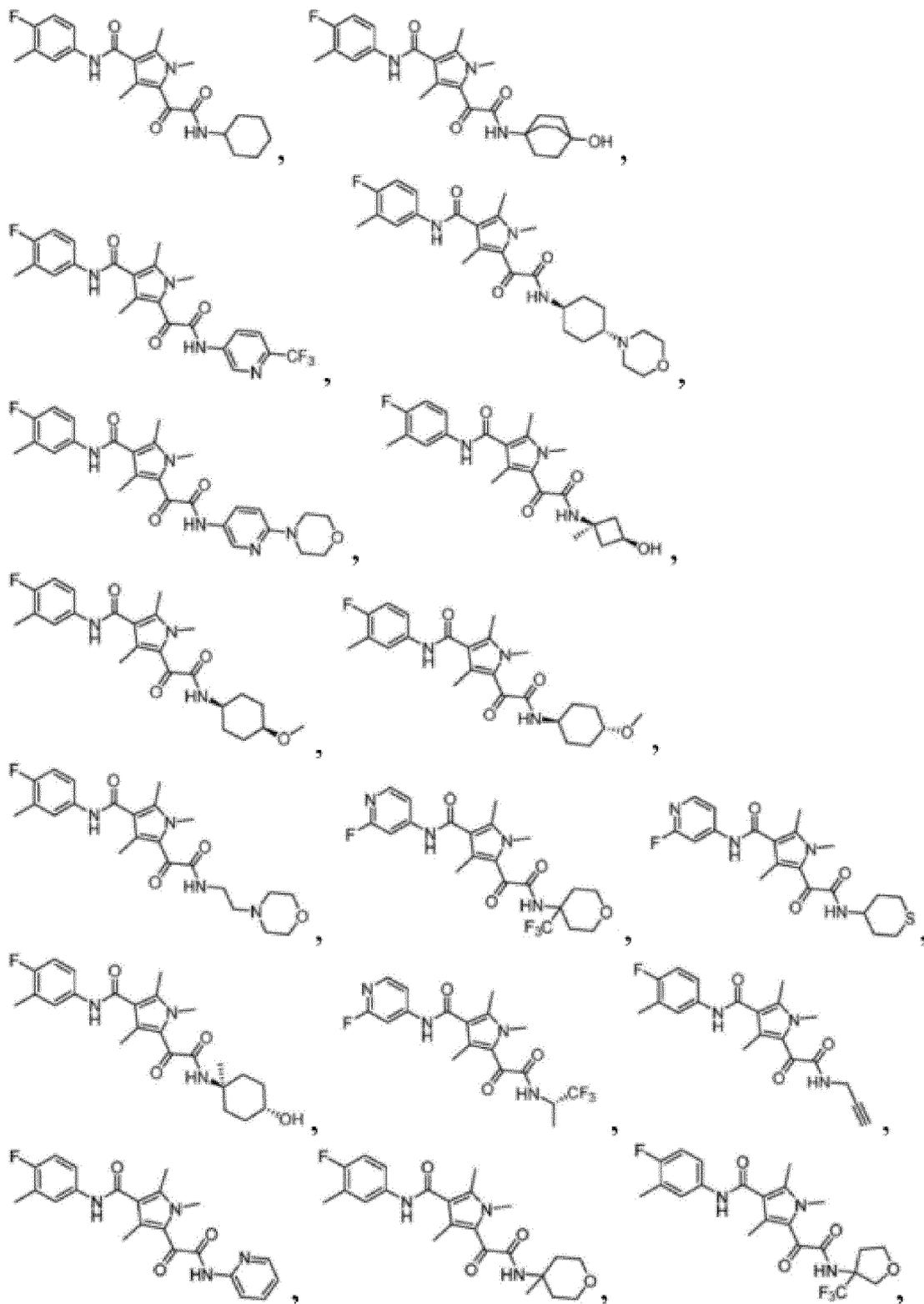


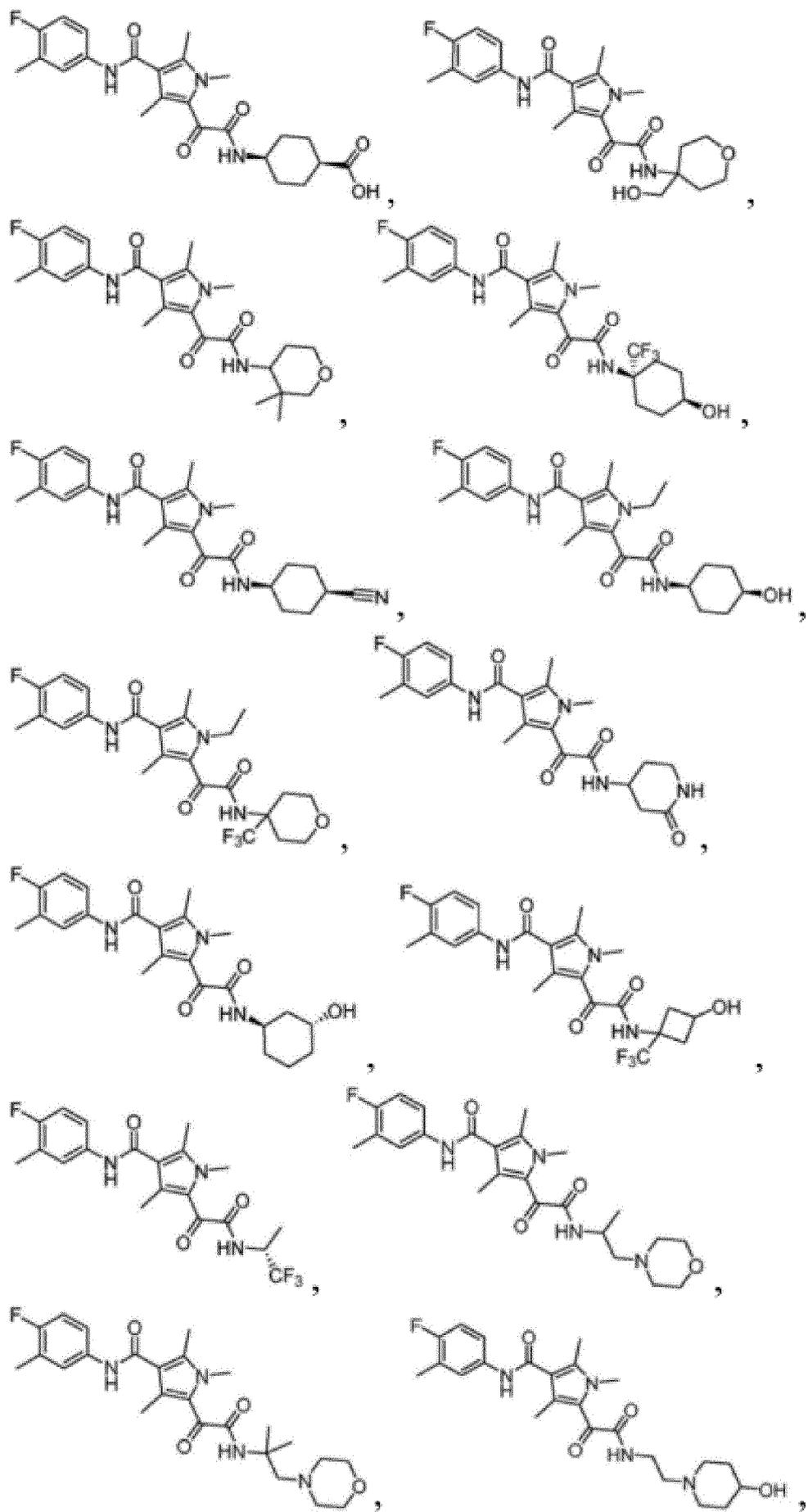


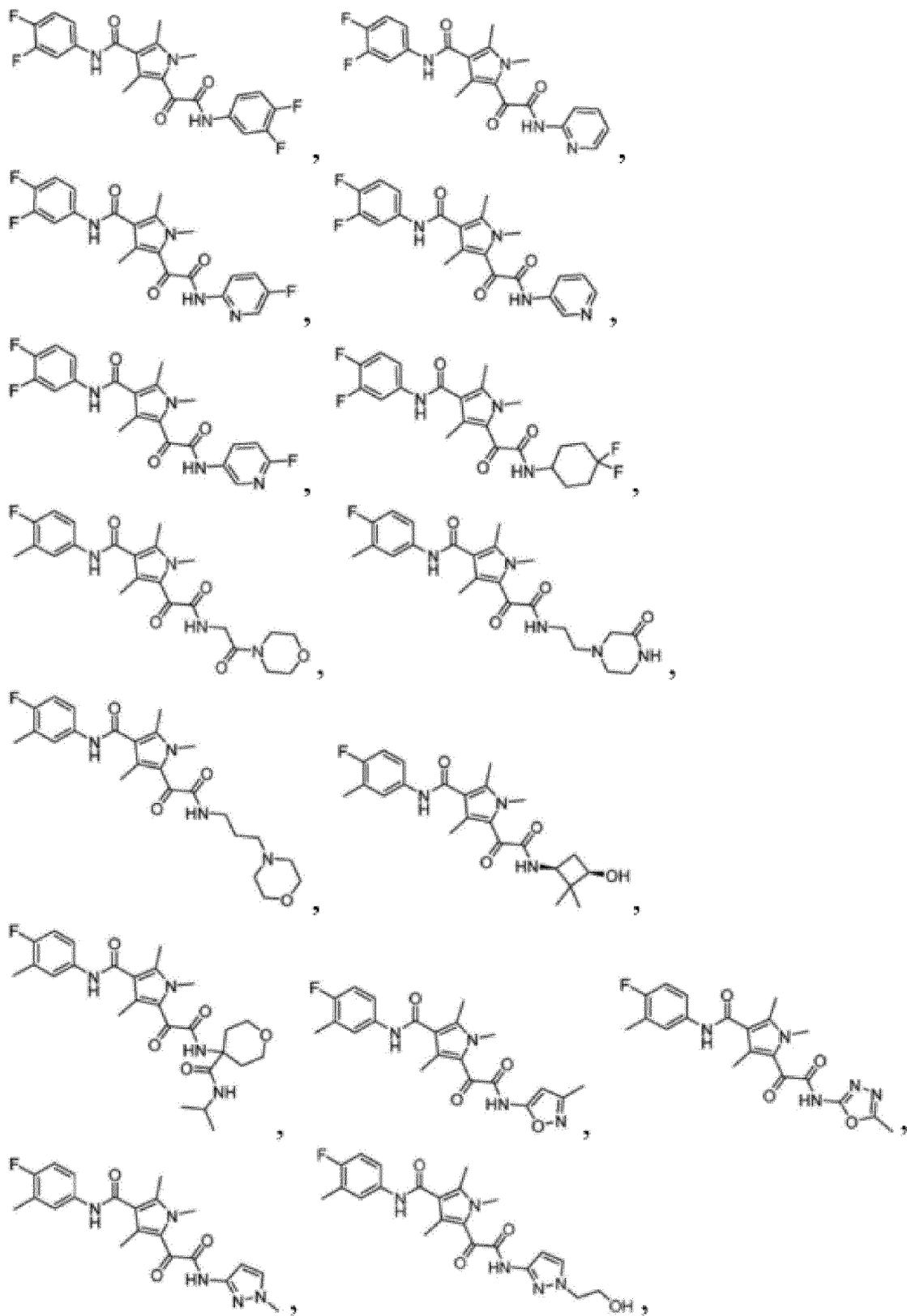


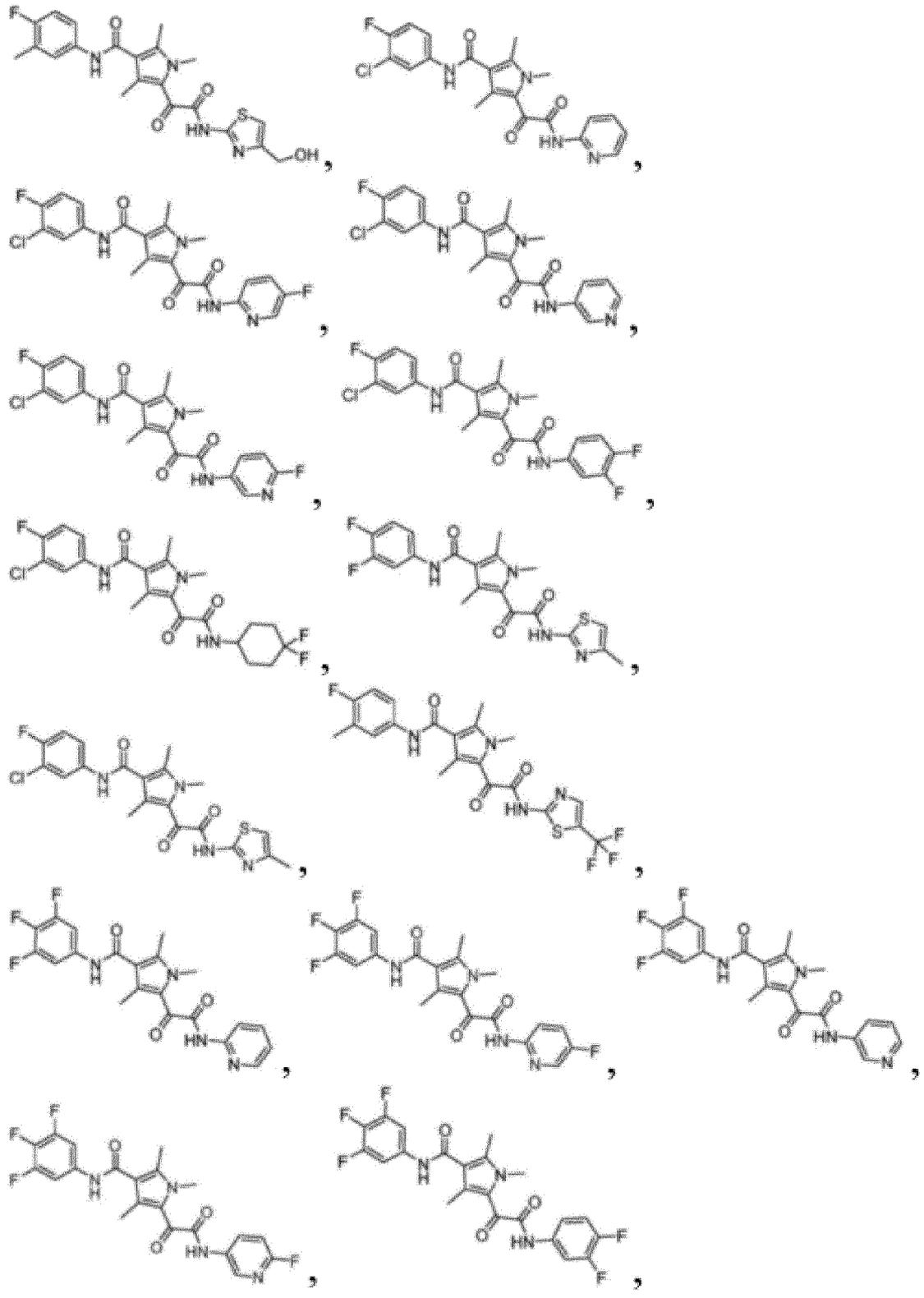


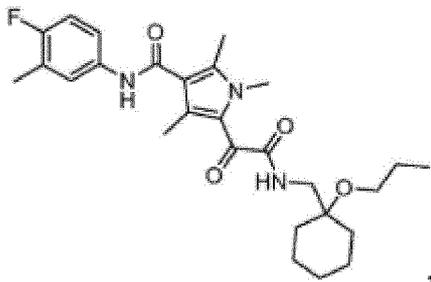
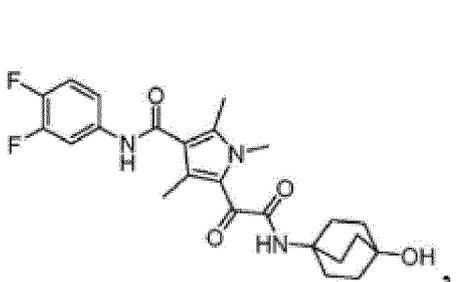
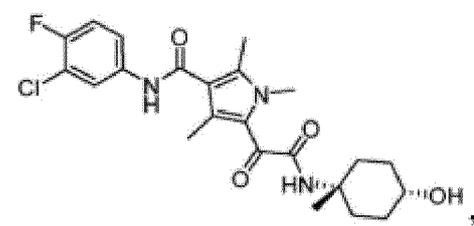
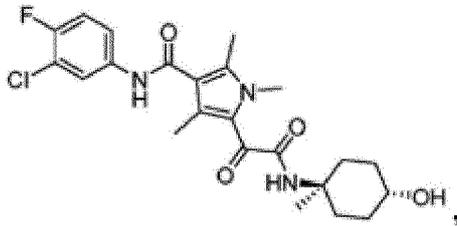
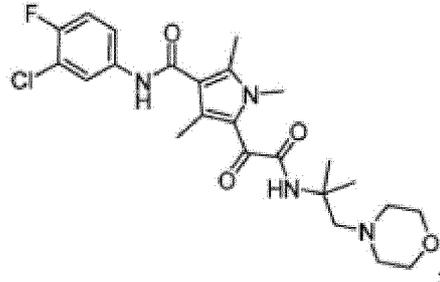
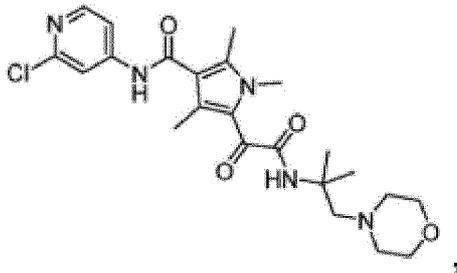
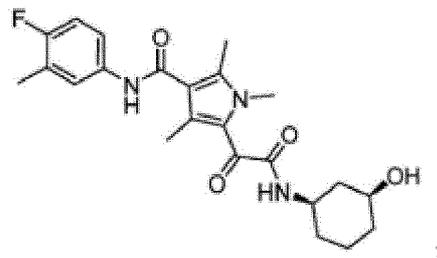
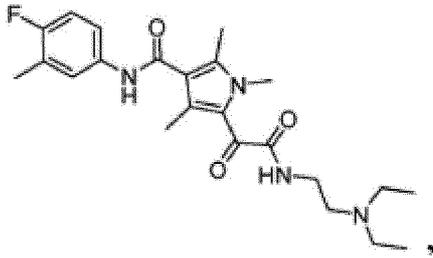
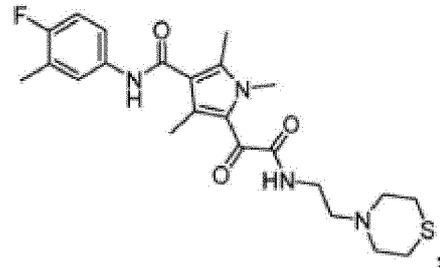
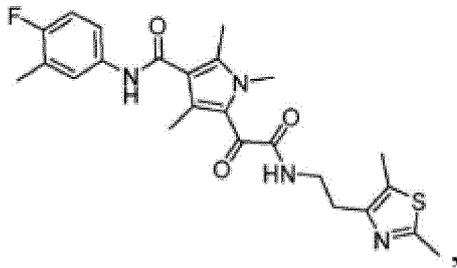
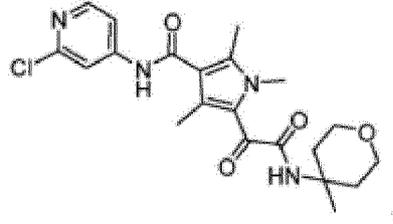
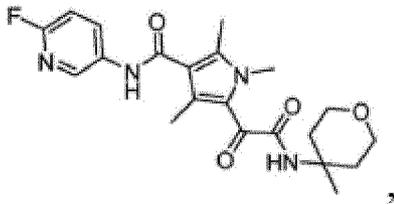
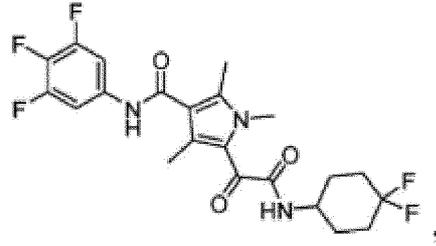
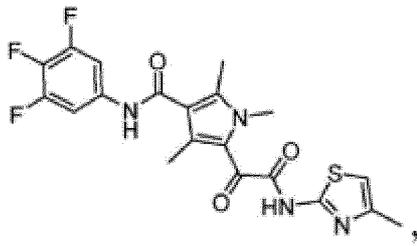


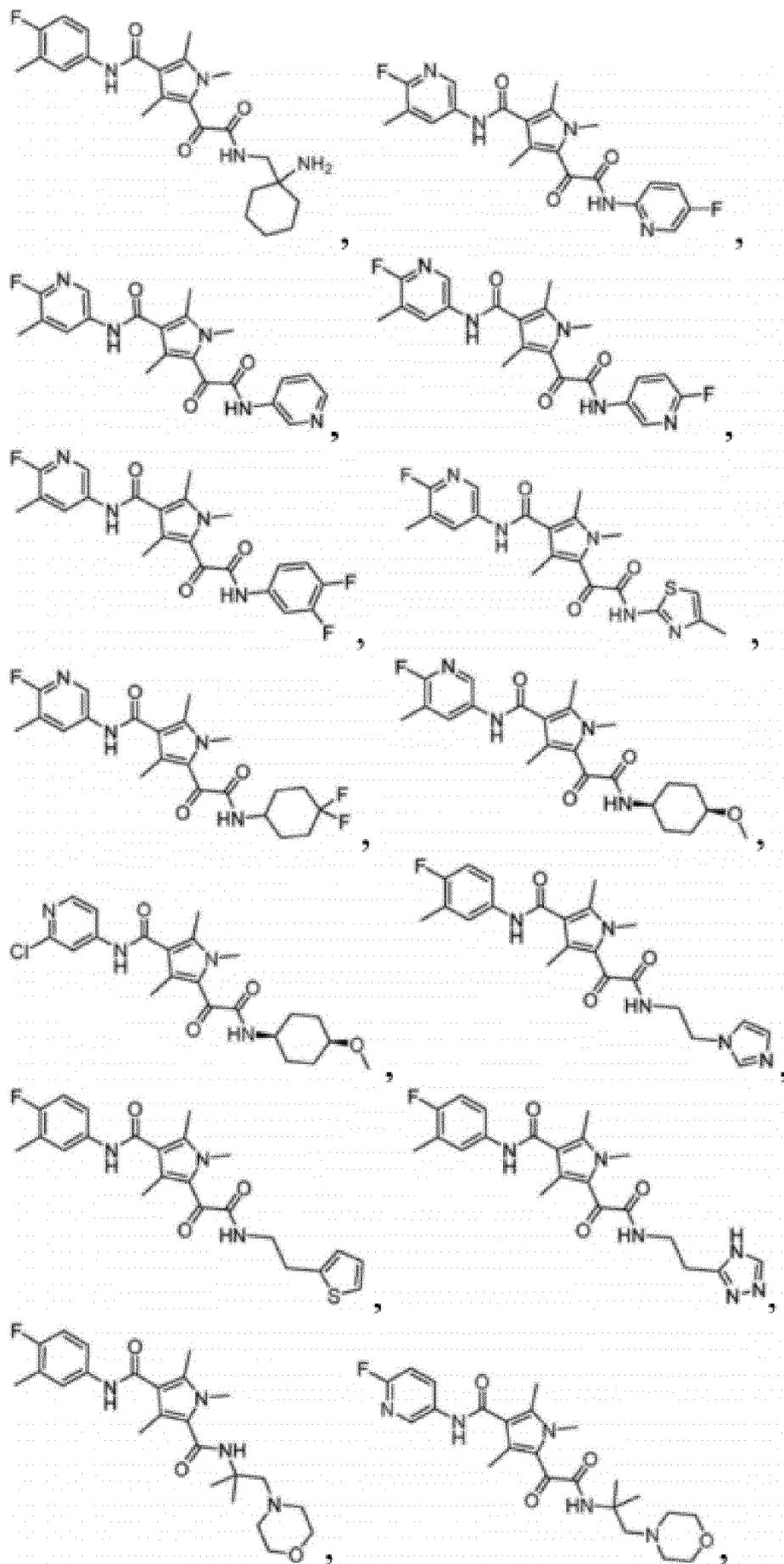


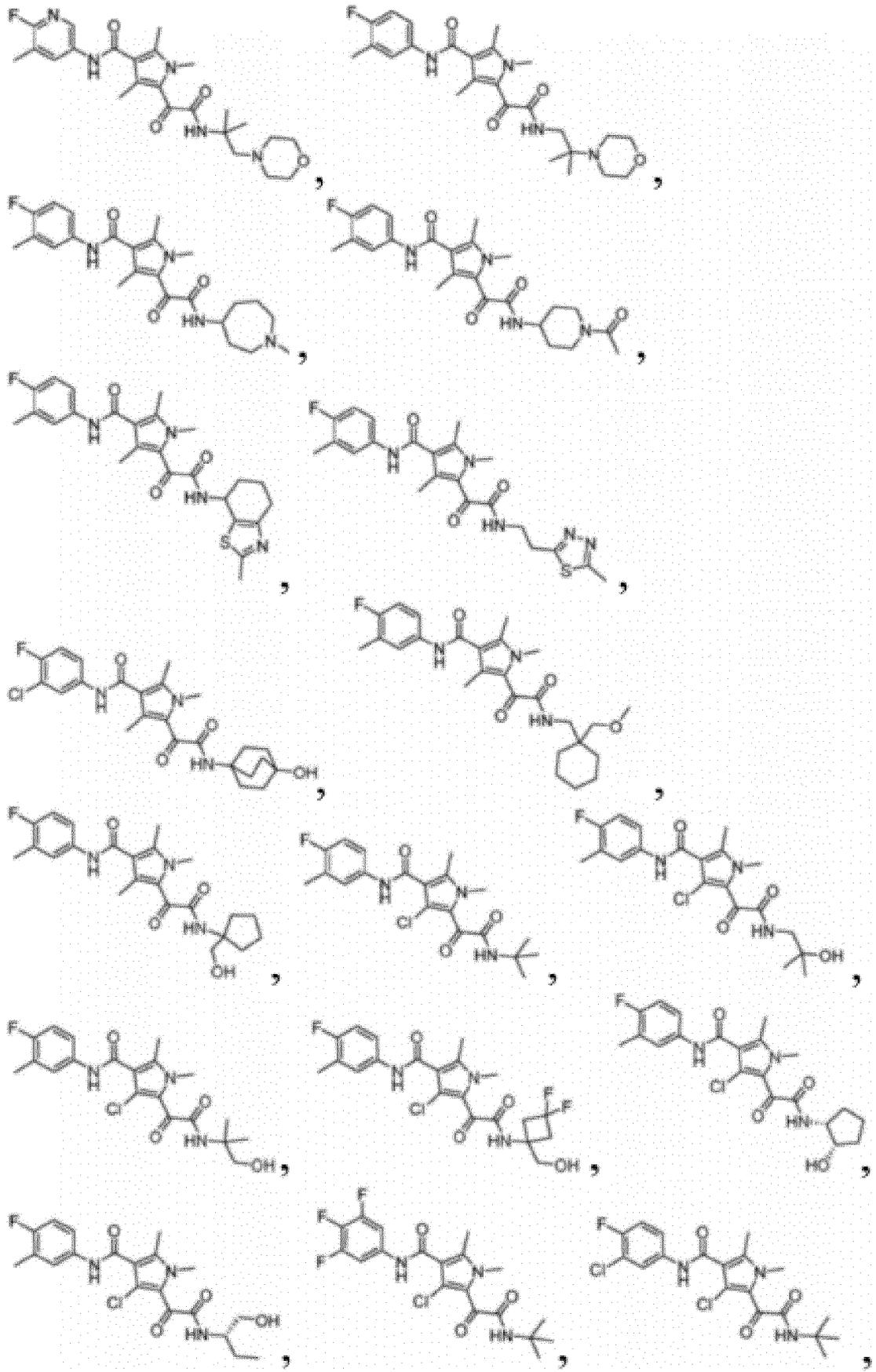


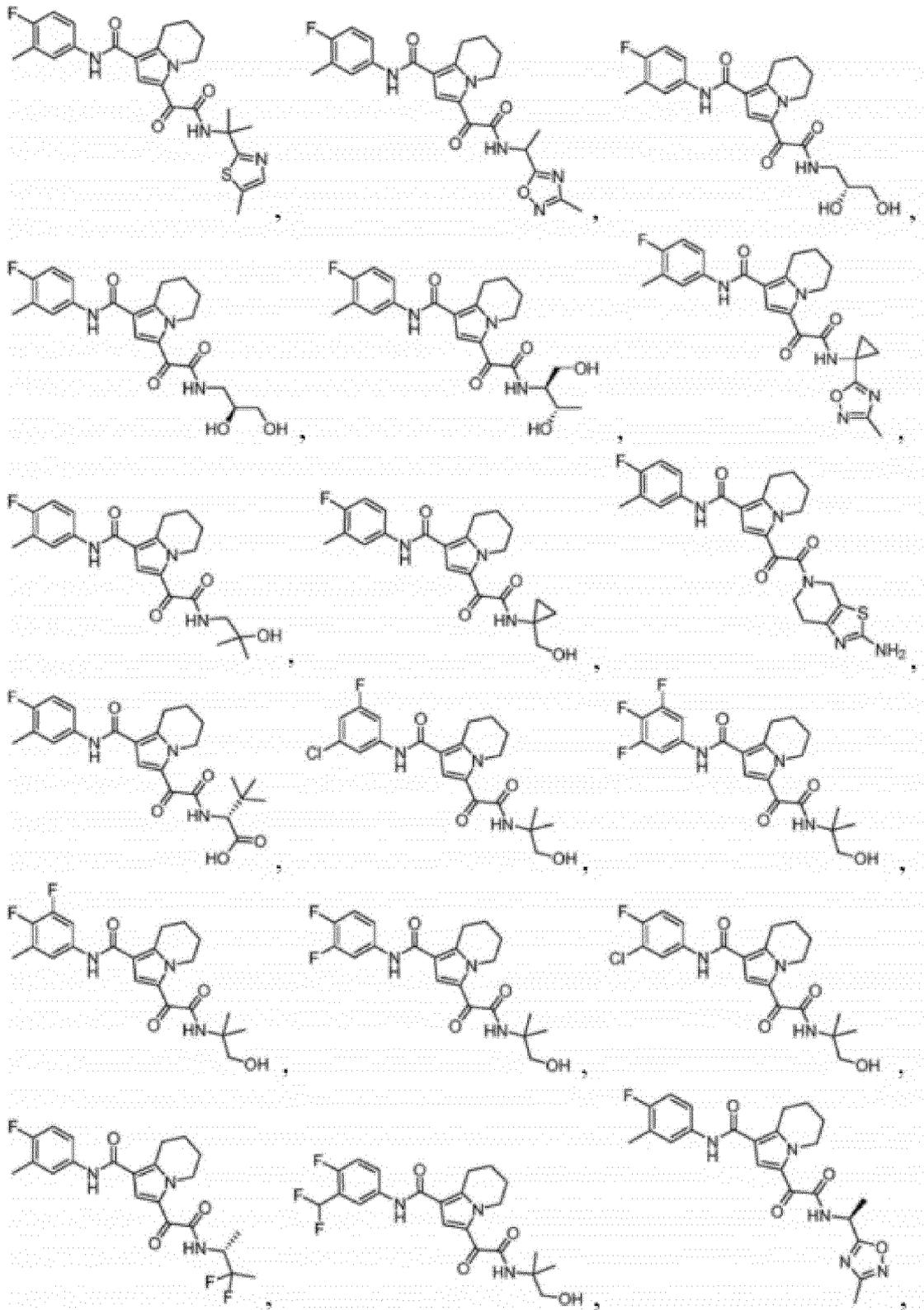


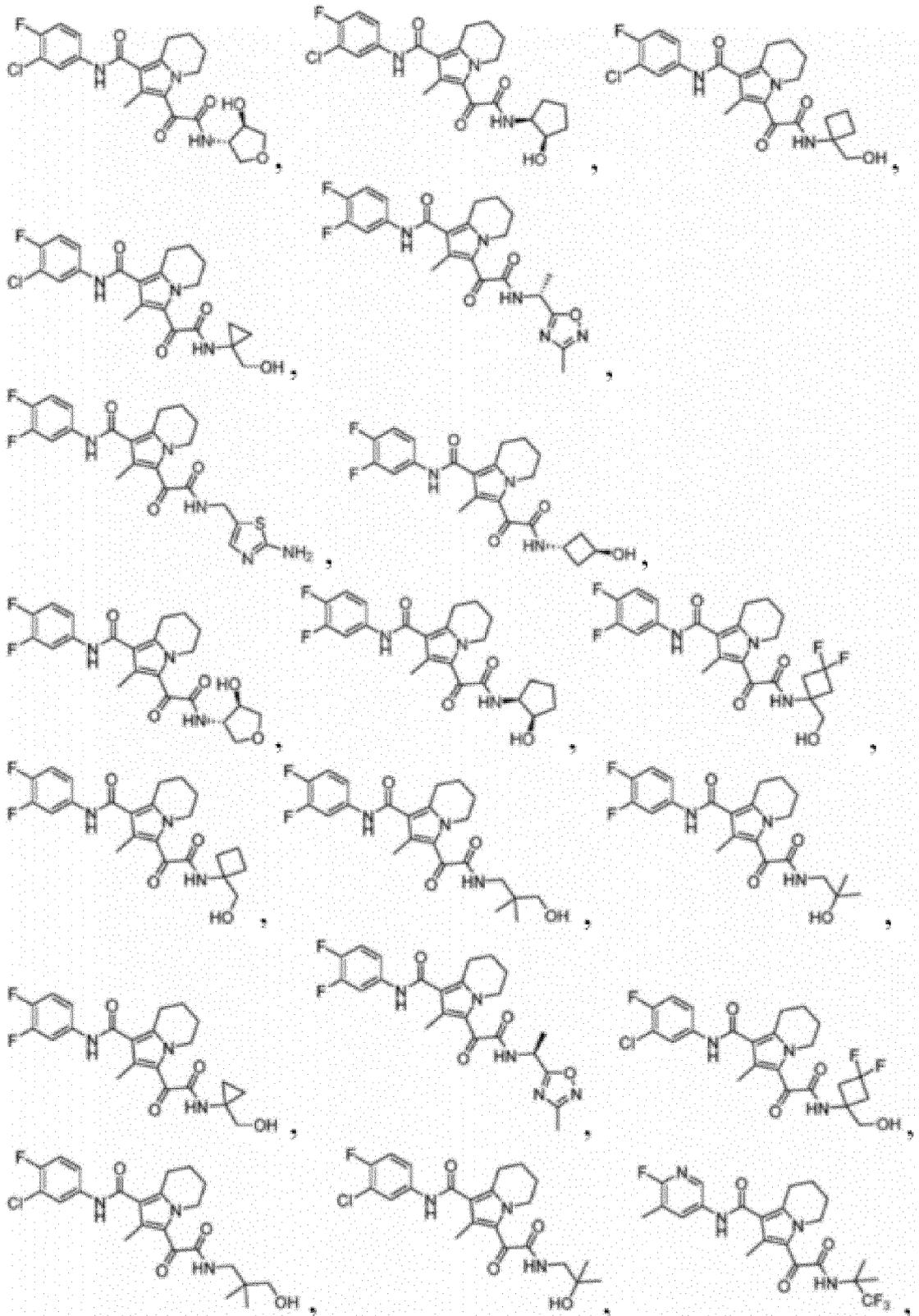


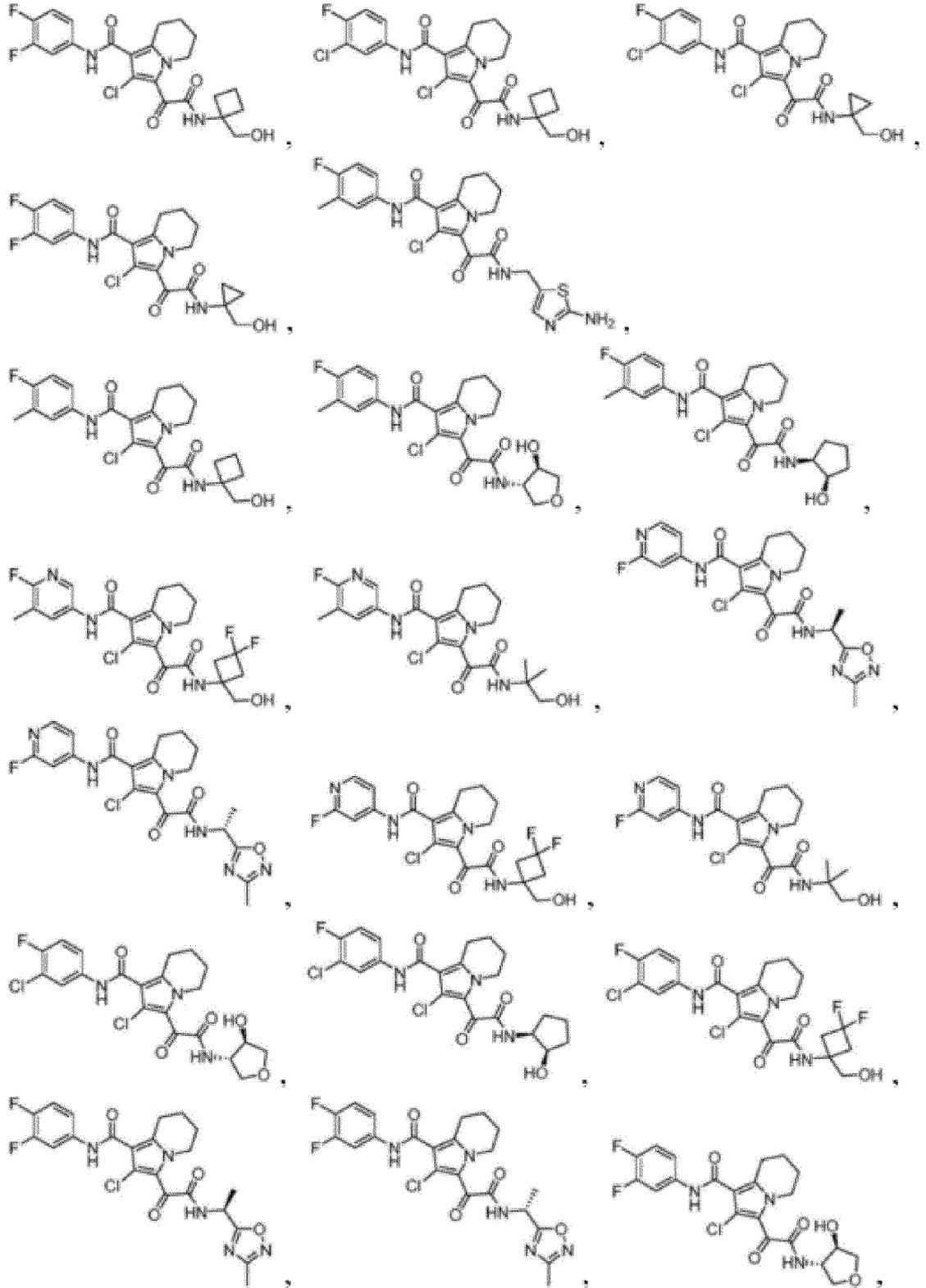


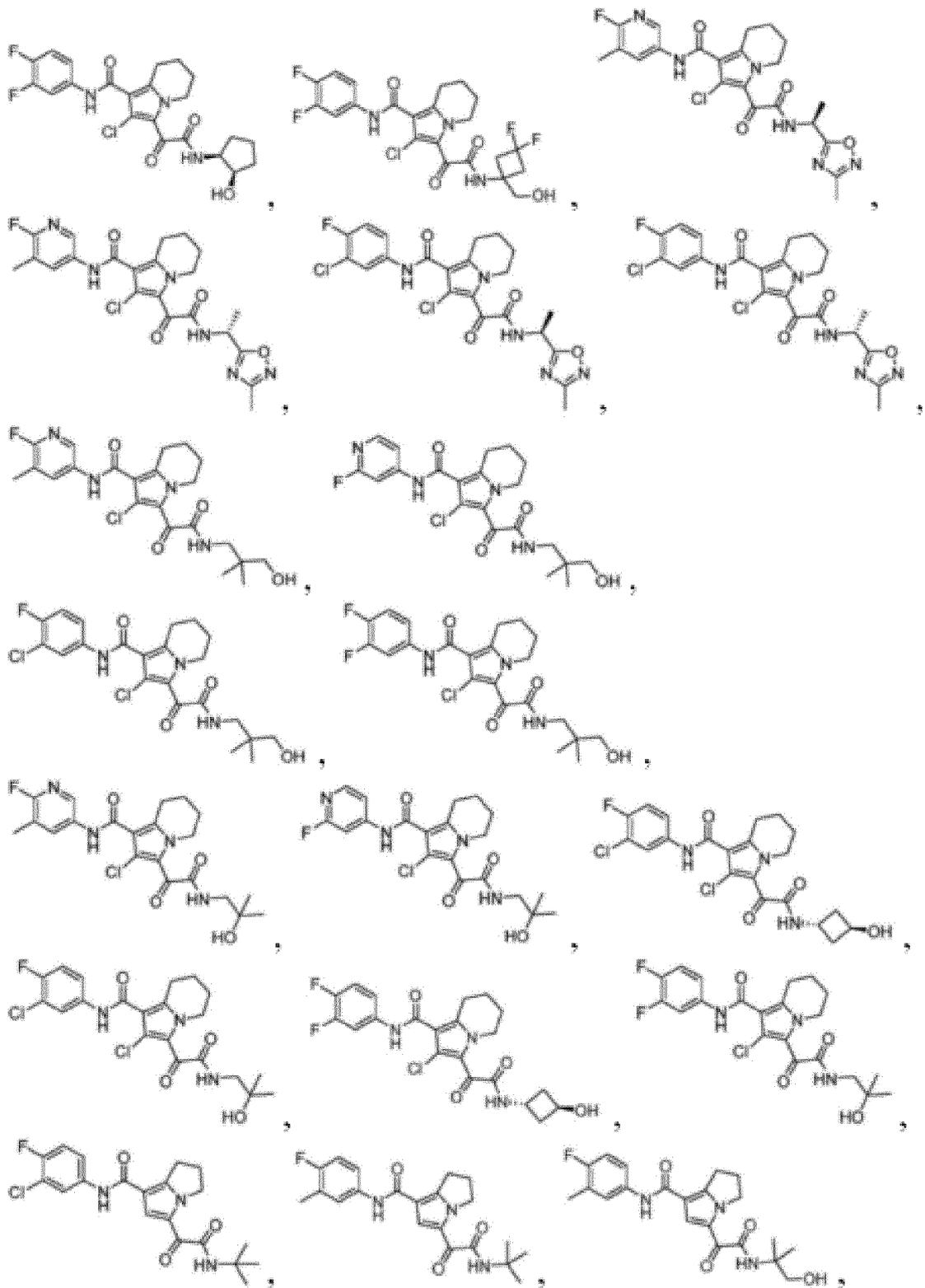


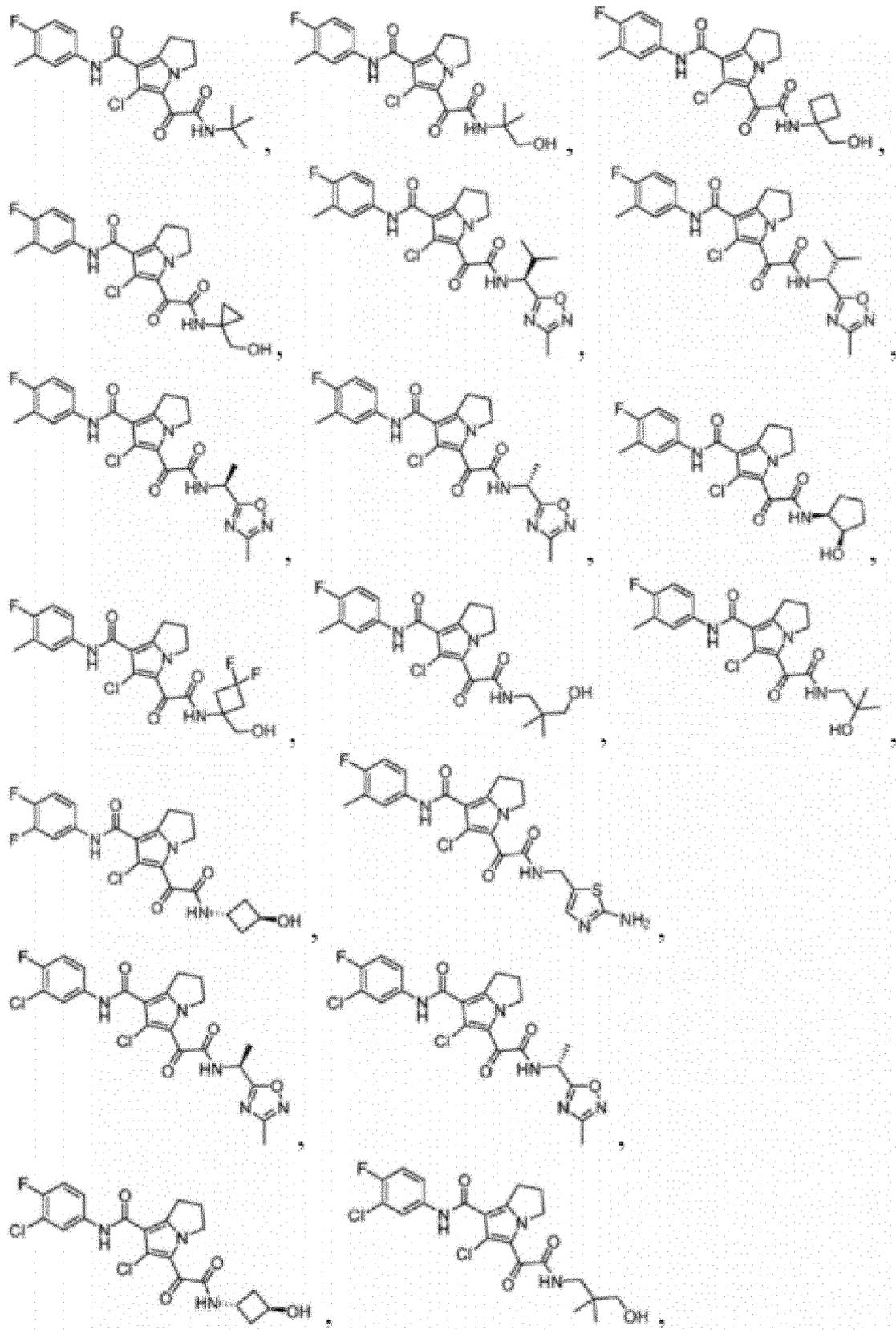


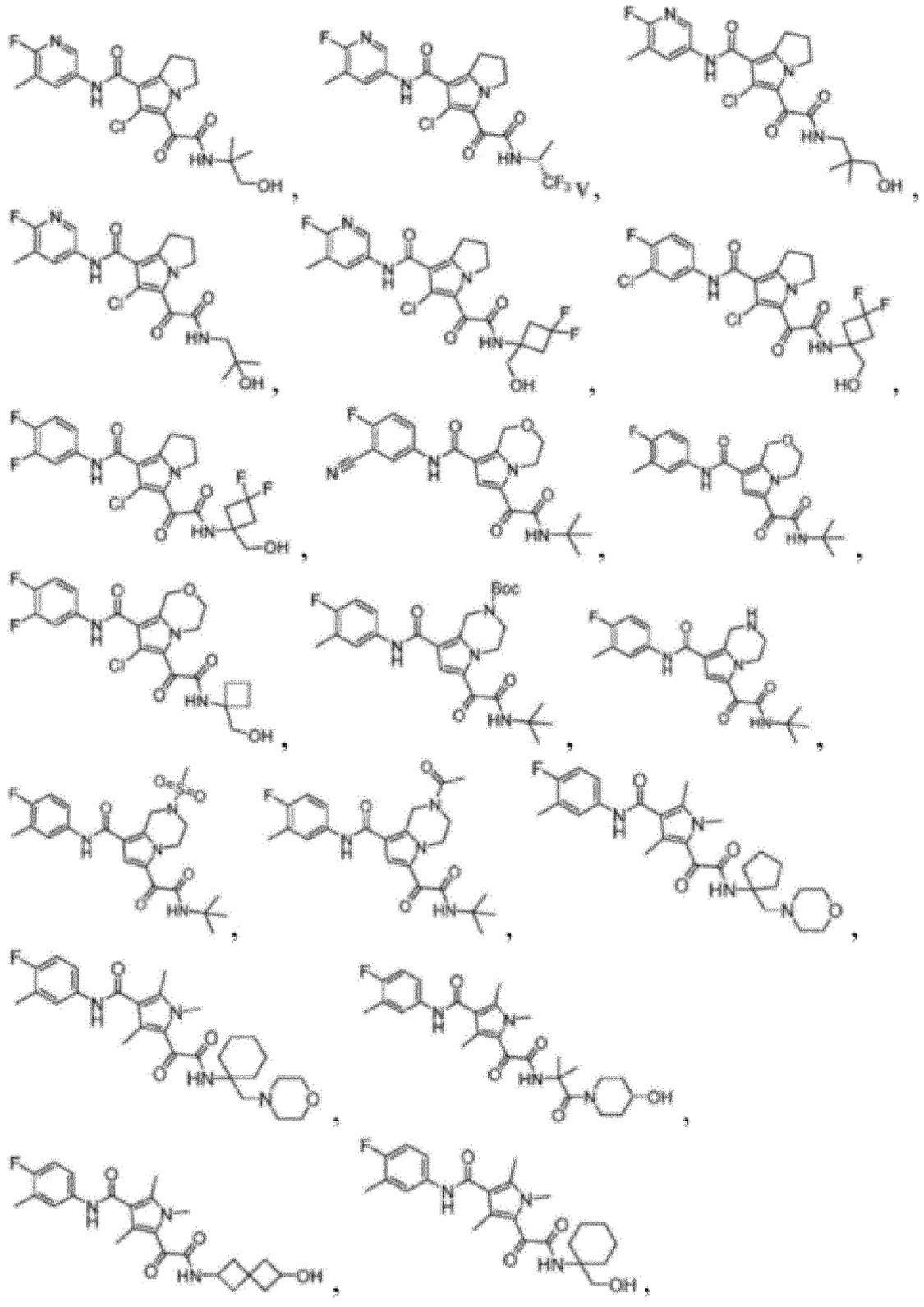


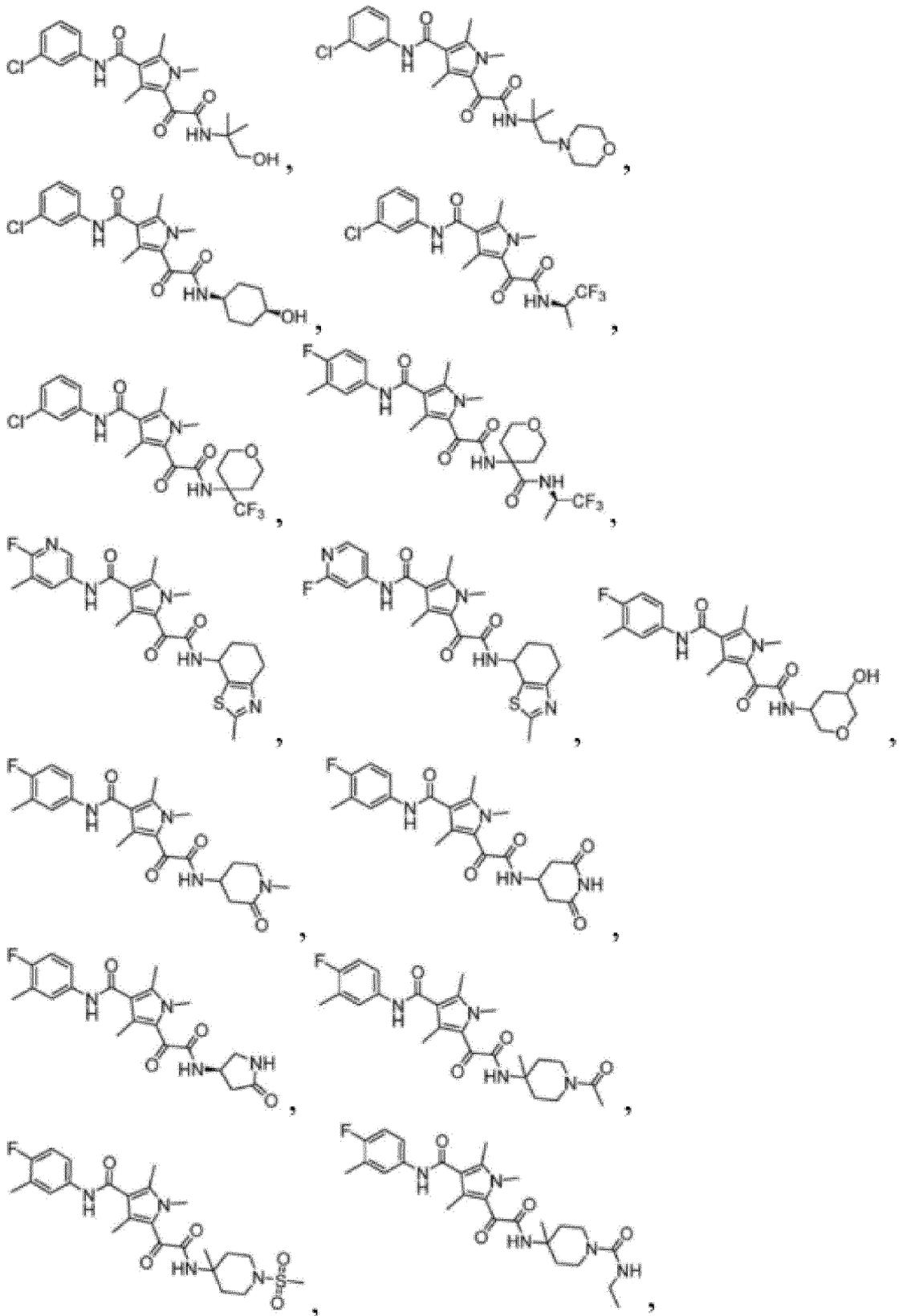


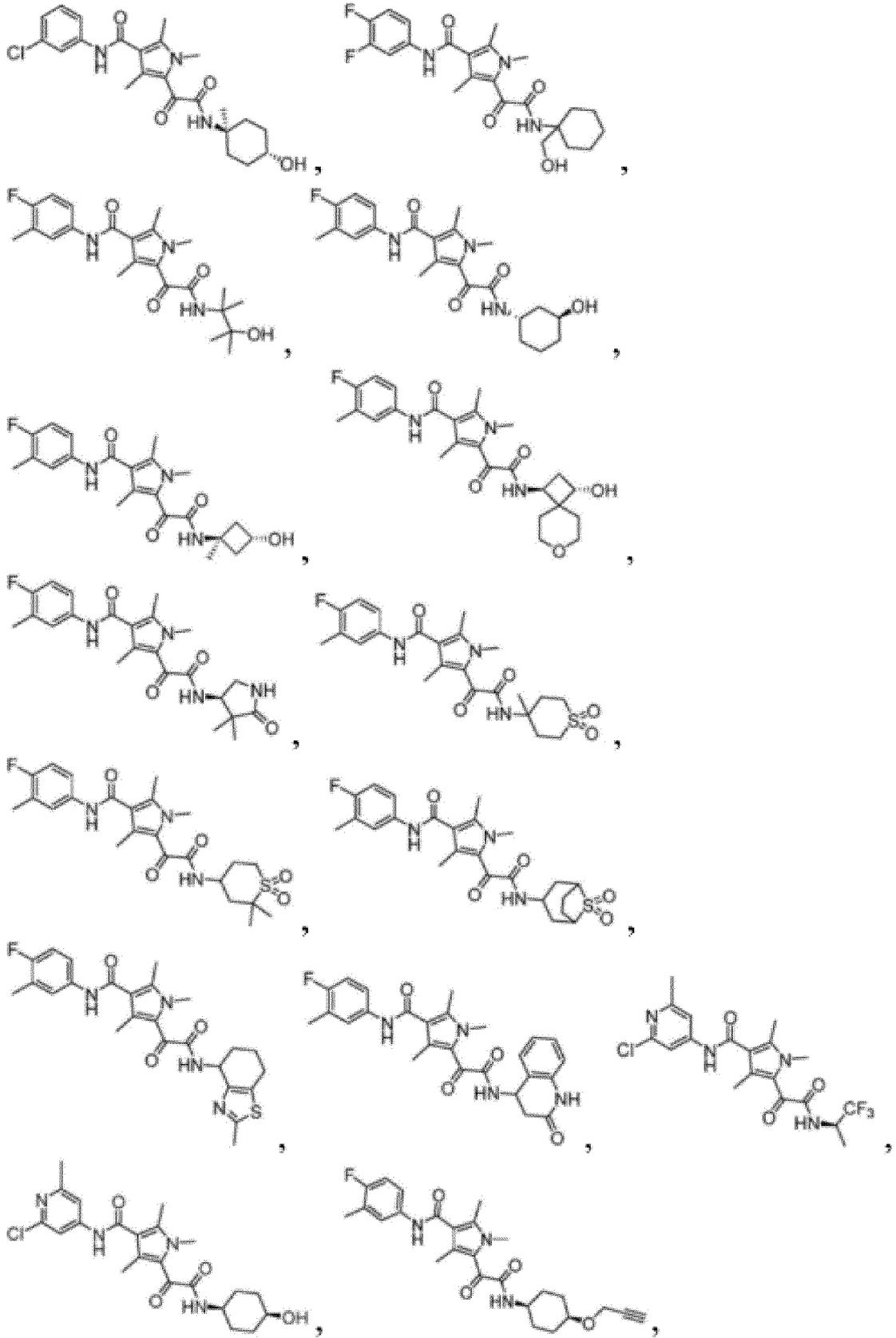


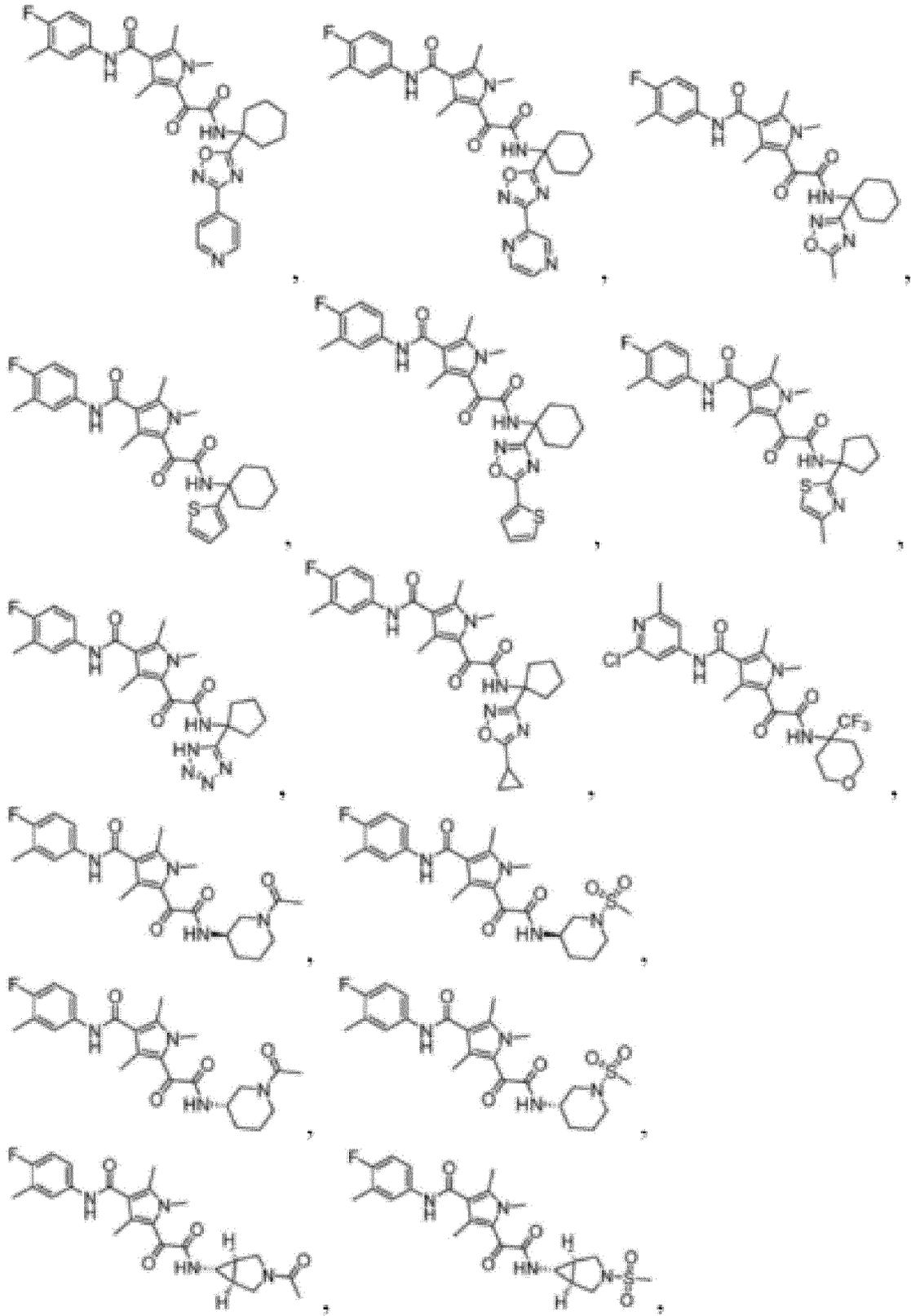


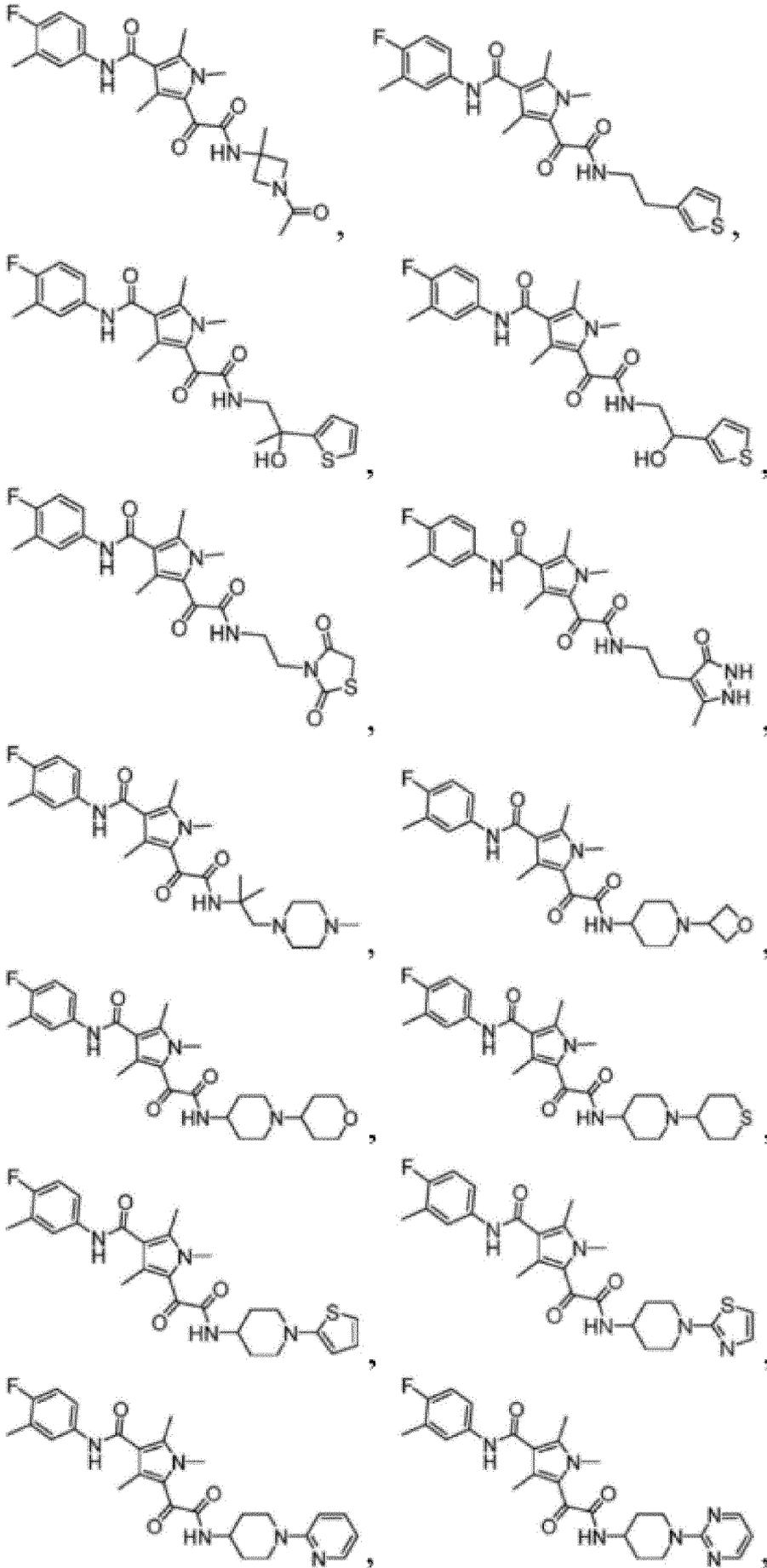


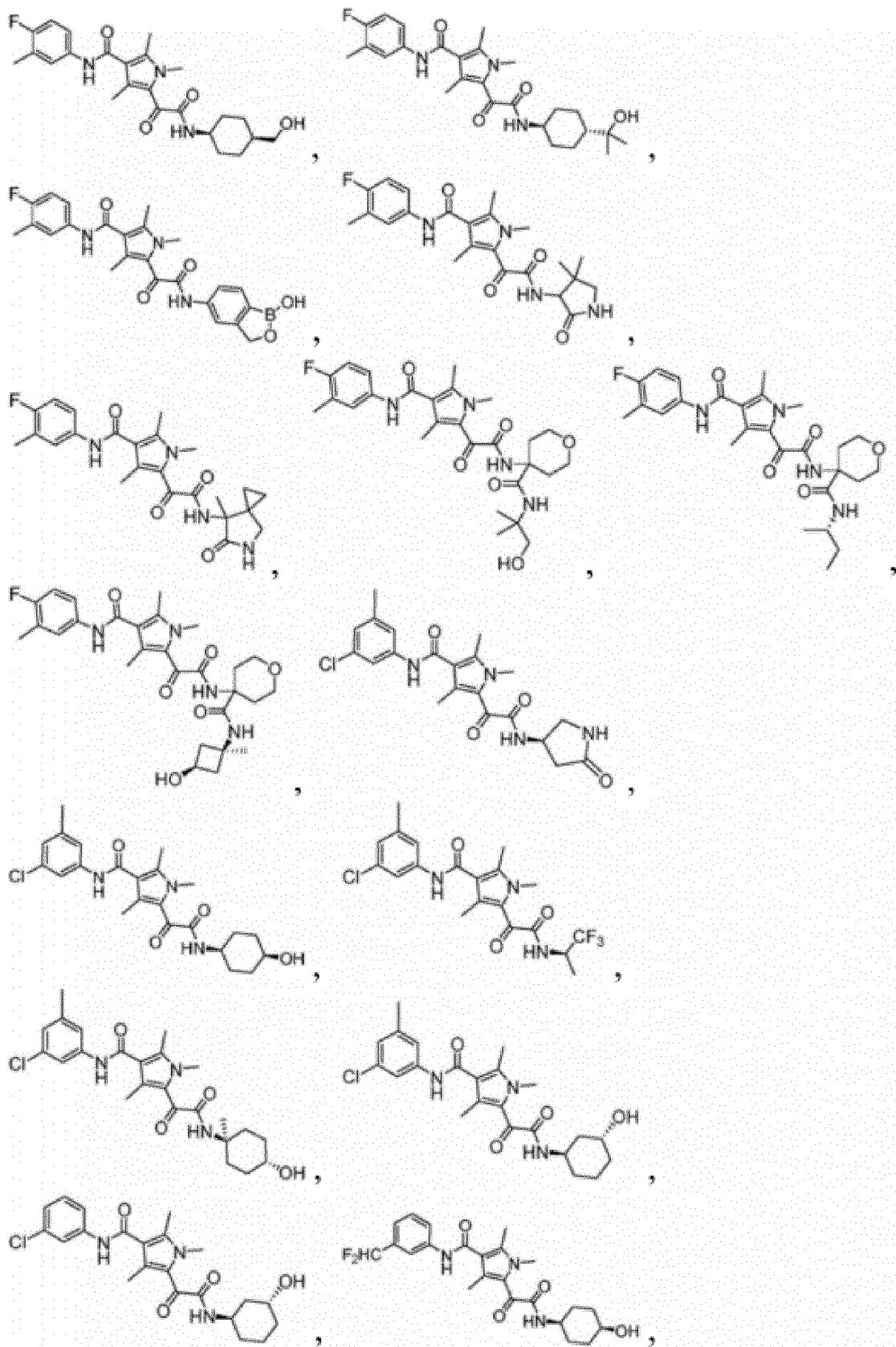


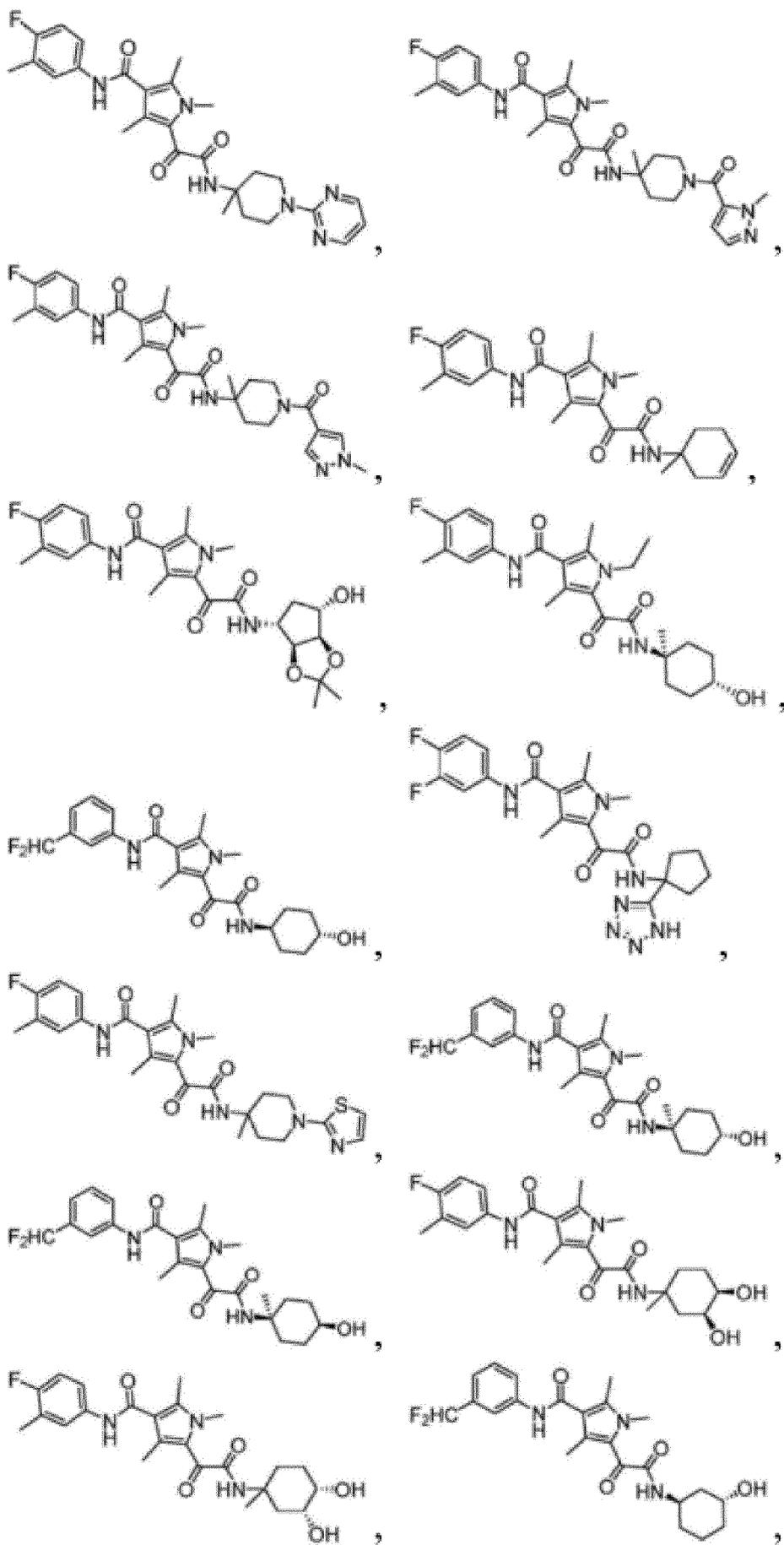


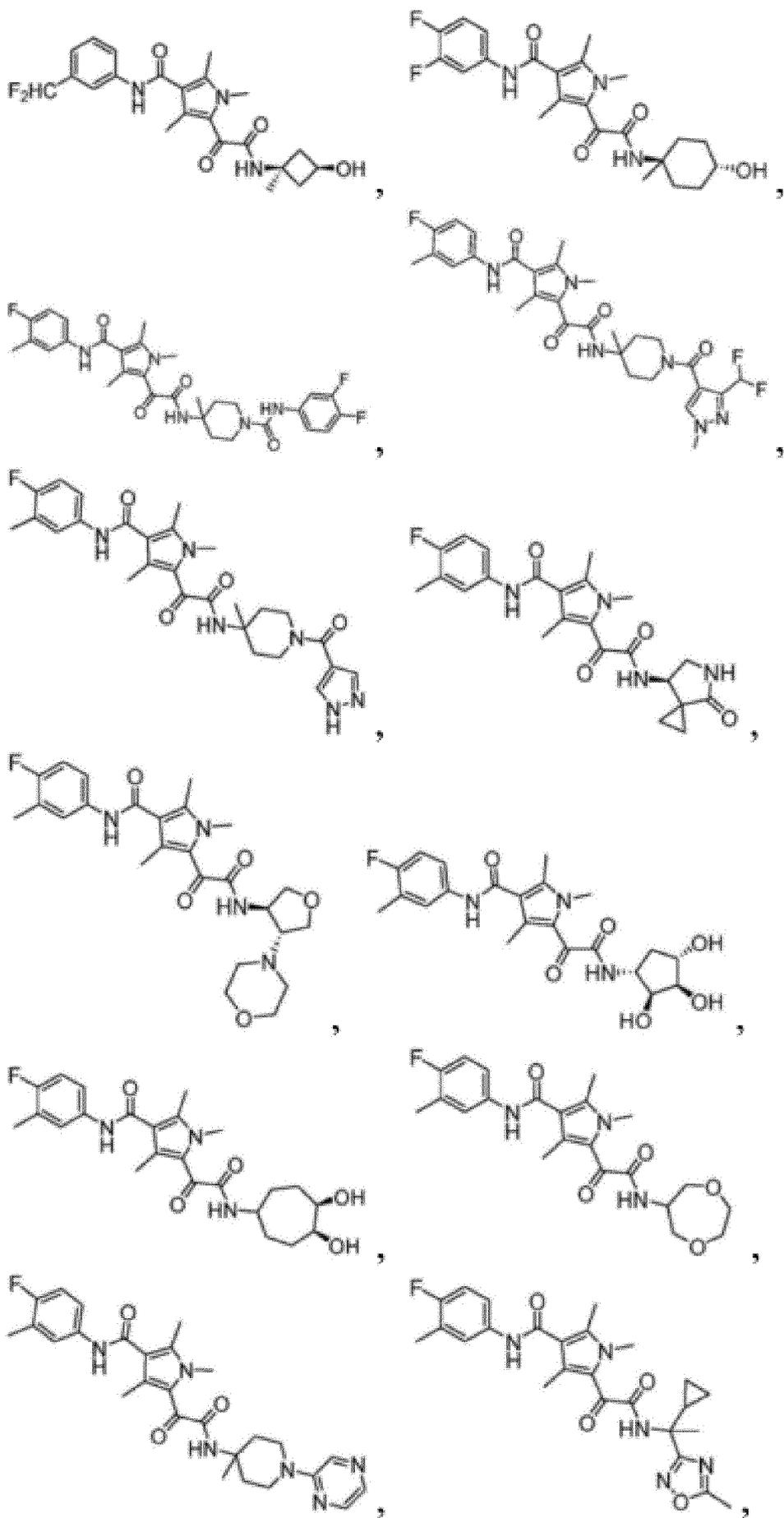


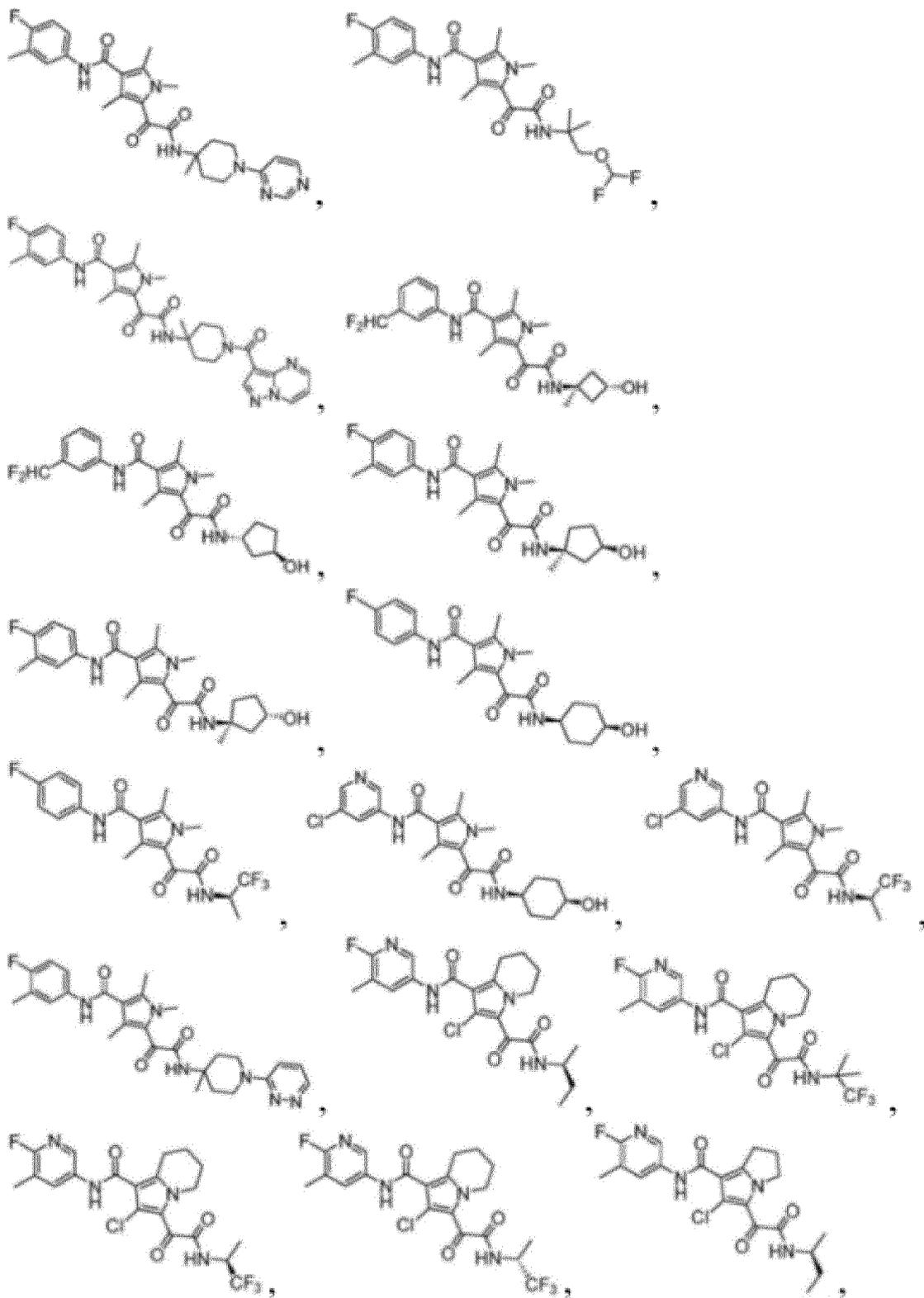


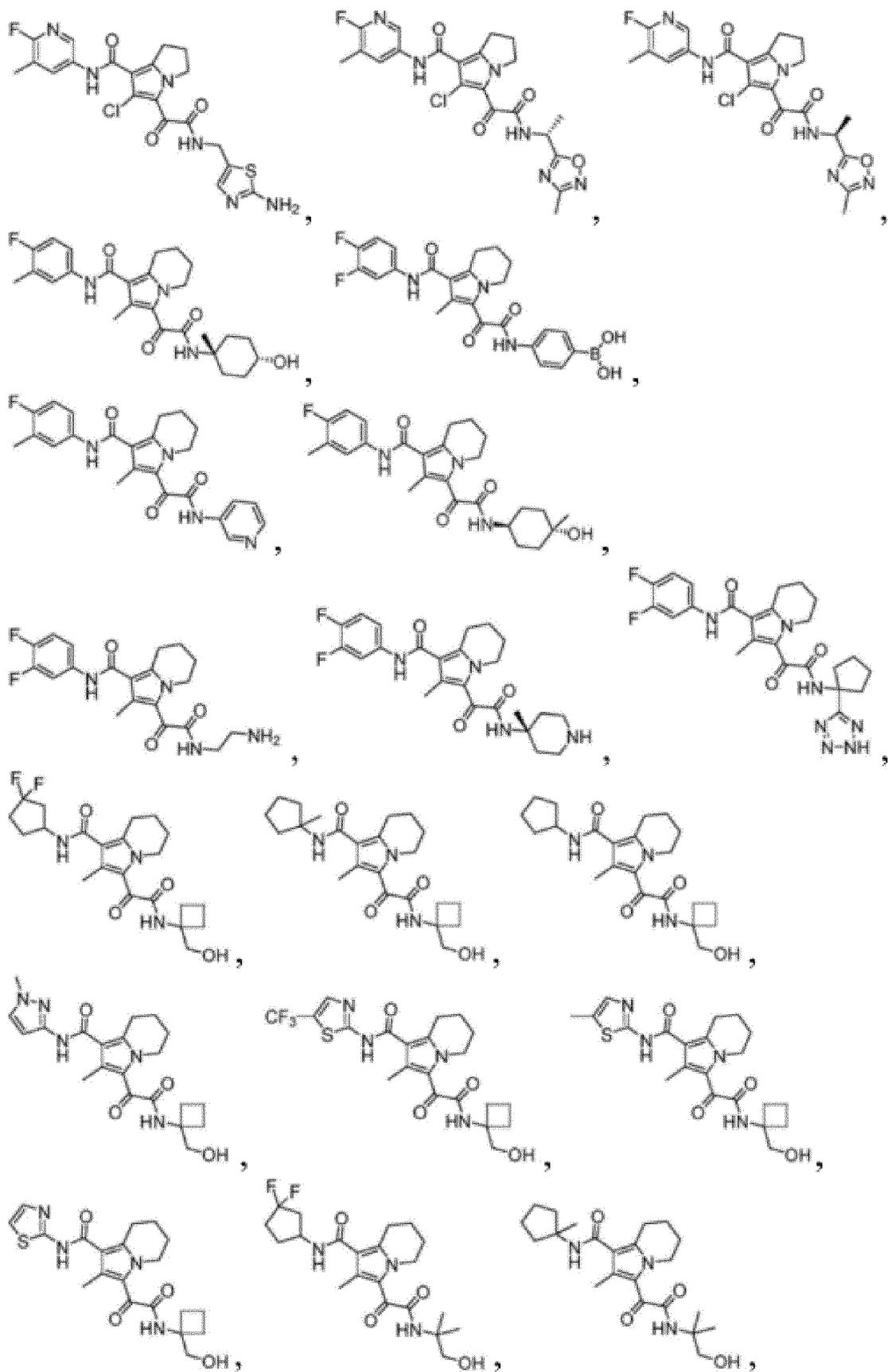


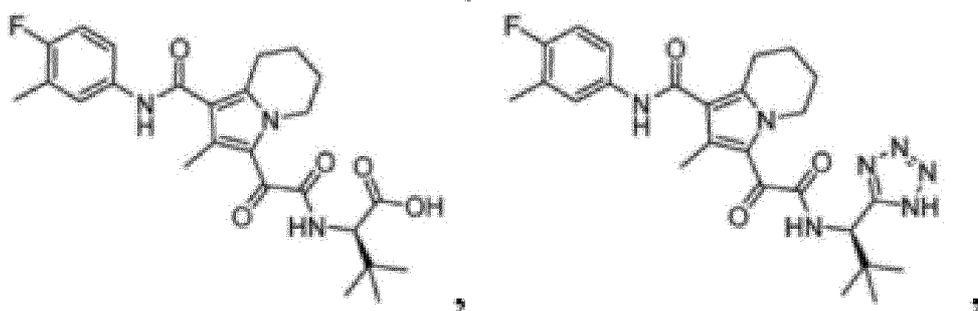
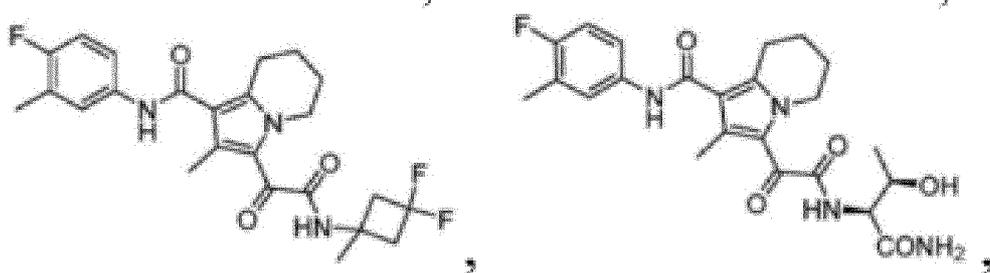
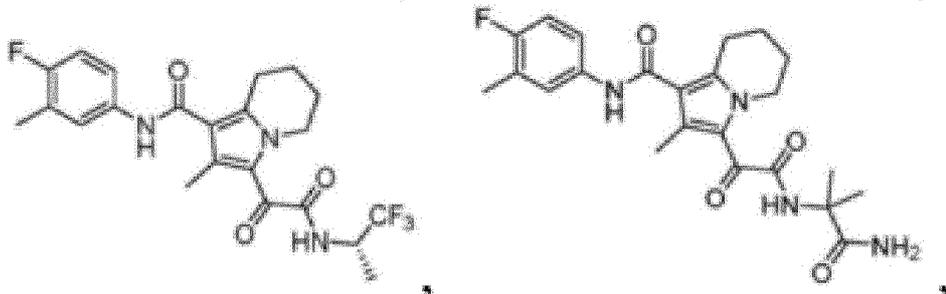
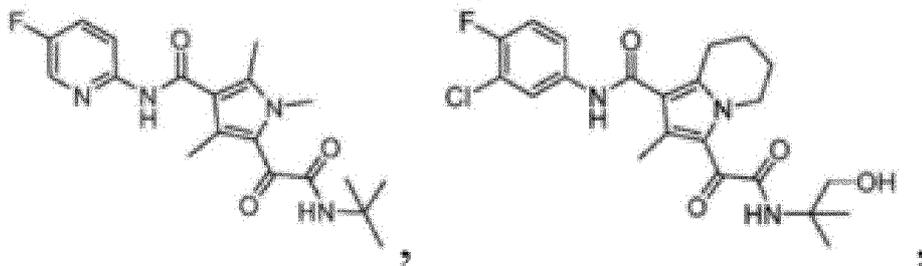
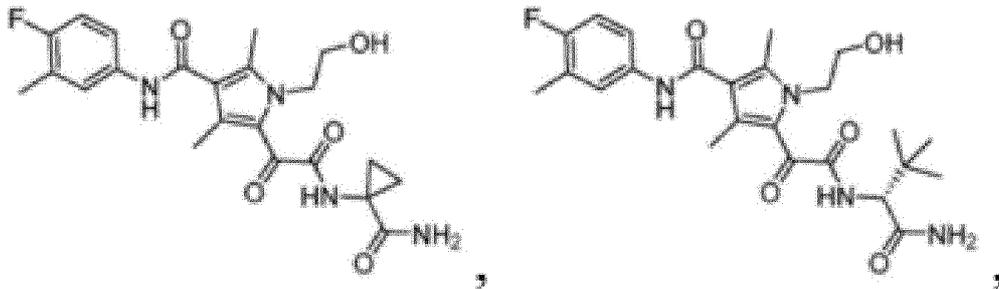
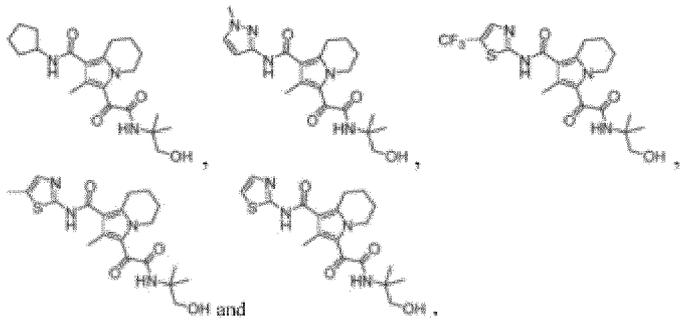


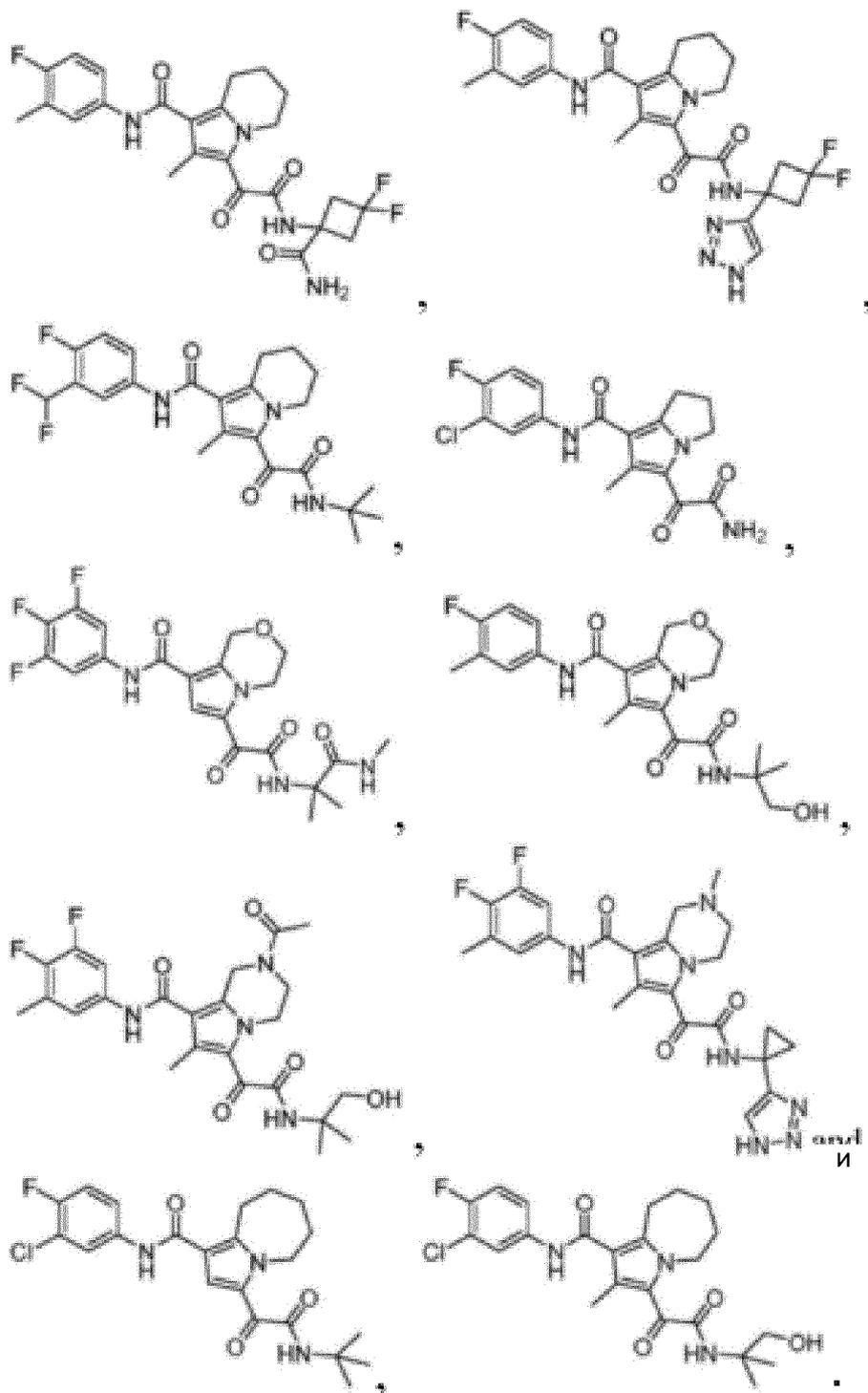




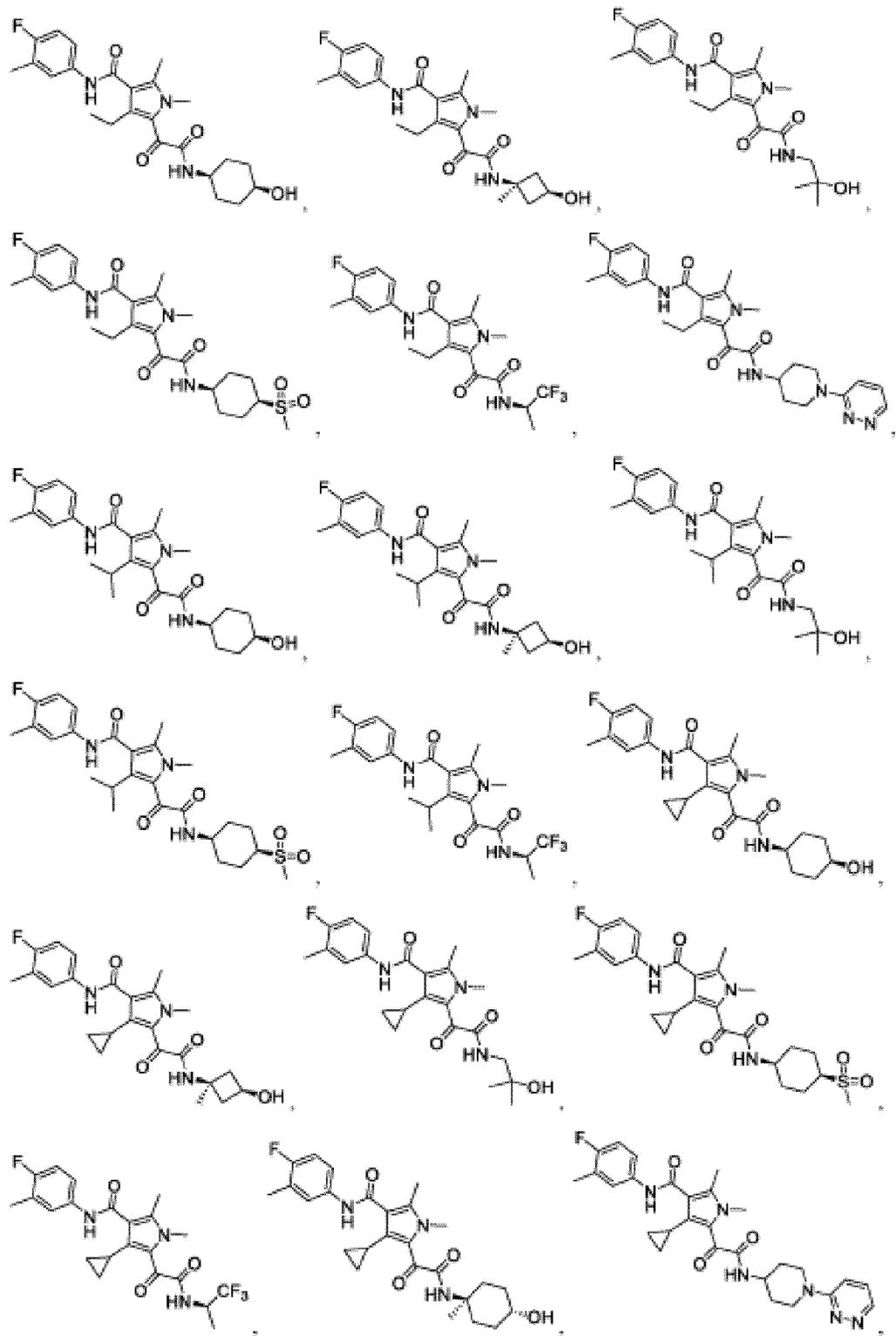


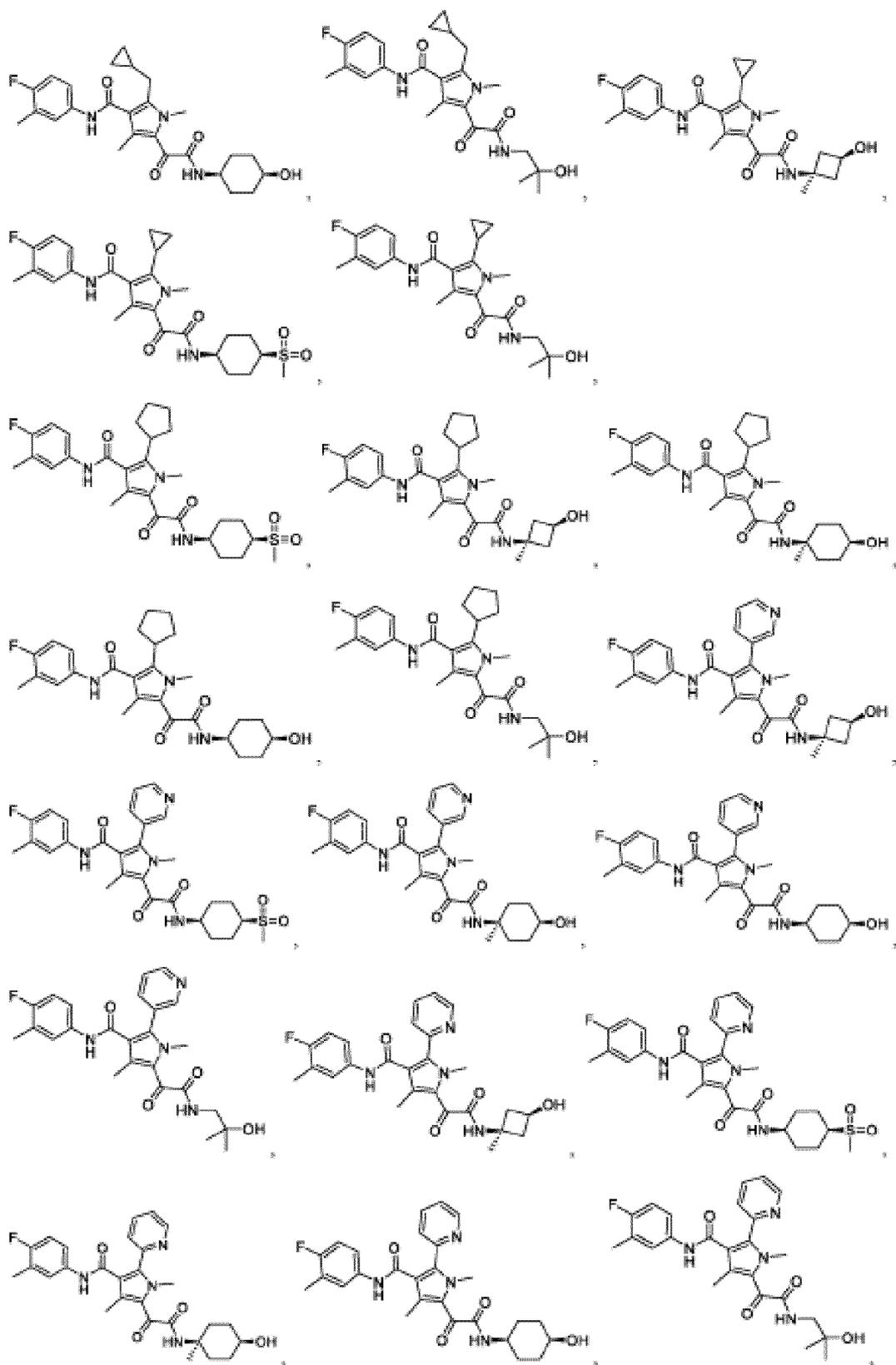


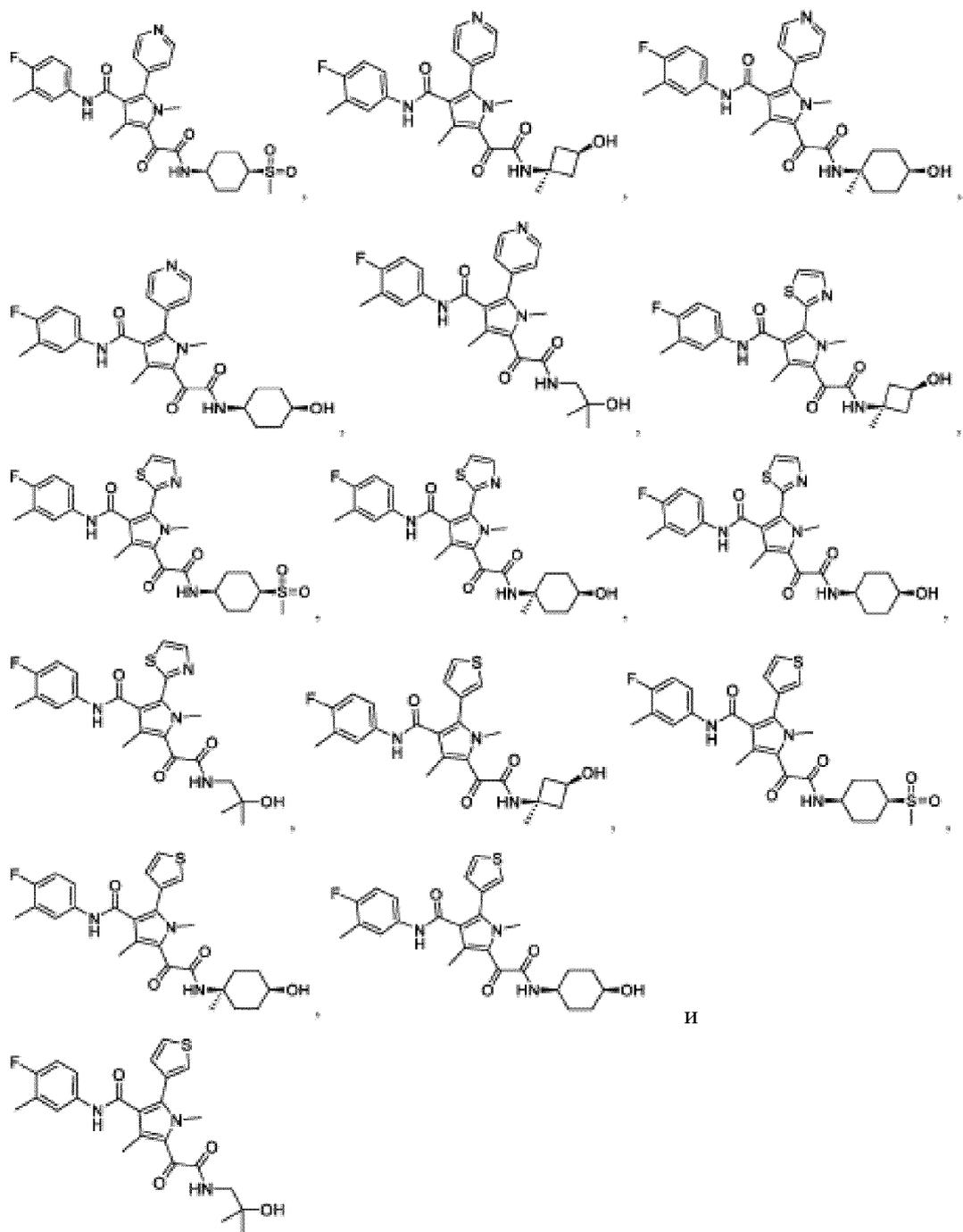




Примеры конкретных соединений (1-188) или их фармацевтически приемлемых солей приведены в WO2021119081:



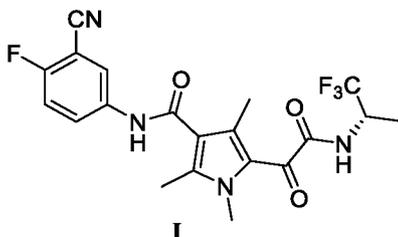




Примеры конкретных соединений (1-18) или их фармацевтически приемлемых солей приведены в WO2020156494:

Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль

Соединение формулы I относится к предшествующему уровню техники и имеет химическое название (*S*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-1,2,4-триметил-5-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-1*H*-пиррол-3-карбоксамид, который имеет следующую структурную формулу:



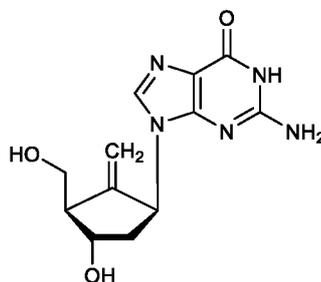
Для описания способа получения и химических свойств соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли можно сослаться на WO2019185016A1.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли выбрана из твердой фармацевтической композиции, предпочтительно выбрана из группы, состоящей из таблетки и капсулы.

В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме фармацевтической композиции в виде однократной дозы 1 мг-1000 мг, предпочтительно выбранной из фармацевтической композиции в виде однократной дозы 1 мг-400 мг, более предпочтительно выбранной из фармацевтической композиции в виде однократной дозы 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 260 мг, 270 мг, 280 мг, 290 мг, 300 мг, 310 мг, 320 мг, 330 мг, 340 мг, 350 мг, 360 мг, 370 мг, 380 мг, 390 мг, 400 мг, или диапазона, образованного любыми из указанных выше значений.

Энтекавир или его фармацевтически приемлемая соль или их сольват, или его фармацевтическая композиция

Используемый здесь энтекавир имеет химическое название 2-амино-9-[(1*S*,3*R*,4*S*)-4-гидрокси-3-гидроксиметил-2-метиленициклопентил]-1,9-дигидро-6*H*-пурин-6-он, который имеет следующую структурную формулу:



В некоторых воплощениях используемый энтекавир может представлять собой его фармацевтически приемлемую соль, выбранную из малеата. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль энтекавира выбрана из моноmaleата.

В некоторых воплощениях используемый энтекавир может представлять собой его сольват, выбранный из энтекавира гидрата. В некоторых воплощениях энтекавира гидрат выбран из группы, содержащей от гемигидрата до дигидрата энтекавира. В некоторых воплощениях энтекавира гидрат выбран из энтекавира моногидрата.

В некоторых воплощениях энтекавир выбран из группы, состоящей из энтекавира моноmaleата, энтекавира моногидрата и энтекавира моноmaleата моногидрата.

В некоторых воплощениях энтекавир или его фармацевтически приемлемая соль или их сольват находится в форме фармацевтической композиции. Предпочтительно, фармацевтическая композиция выбрана из твердой фармацевтической композиции. Твердая фармацевтическая композиция предпочтительно выбрана из группы, состоящей из таблетки и капсулы.

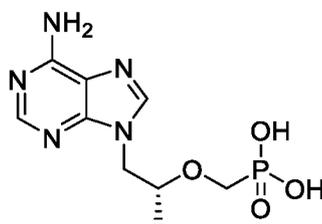
В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция энтекавира или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата выбрана из фармацевтической композиции в виде однократной дозы 0,01 мг-5 мг, предпочтительно выбрана из фармацевтической композиции в виде однократной дозы 0,01 мг, 0,02 мг, 0,05 мг, 0,08 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг, 5,0 мг, или диапазона, образованного любыми из указанных выше значений.

Используемый здесь энтекавир или его фармацевтически приемлемая соль или их сольват, или его фармацевтическая композиция могут быть выбраны из имеющегося в продаже продукта (например, диспергируемые таблетки энтекавира: Runzhong®).

Тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция

Тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, описанные здесь, включают свободное соединение тенофовира, или его пролекарства, или его фармацевтически приемлемые соли, или его фармацевтические композиции.

Используемый здесь тенофовир имеет химическое название *R*-9-(2-фосфонометоксипропил)аденин, который имеет следующую структурную формулу:



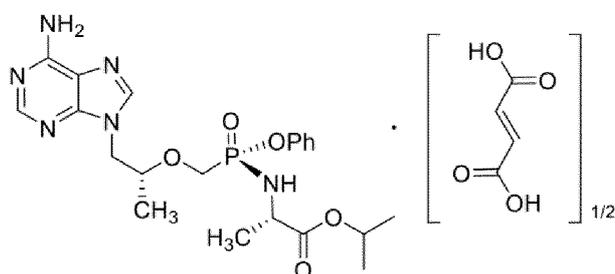
В некоторых воплощениях используемый тенофовир может представлять собой его пролекарство. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемое пролекарство тенофовира выбрано из группы, состоящей из тенофовира алафенамида, тенофовира дизопроксила и тенофовира амибуфенамида.

В некоторых воплощениях используемый тенофовир может представлять собой фармацевтически приемлемую соль свободного соединения или его пролекарства. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль свободного соединения или пролекарства тенофовира включает фумарат, оротат, дисульфат, фосфат, сукцинат или аспарат.

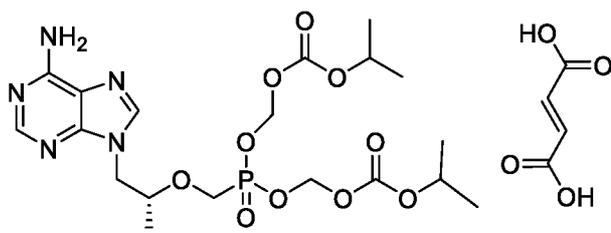
В некоторых воплощениях используемый тенофовир может представлять собой фармацевтически приемлемую соль его пролекарства. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль пролекарства тенофовира выбрана из группы, состоящей из тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира амибуфенамида фумарата.

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль пролекарства тенофовира выбрана из тенофовира алафенамида фумарата. В некоторых воплощениях соотношение количества молекул тенофовира алафенамида и фумаровой кислоты в

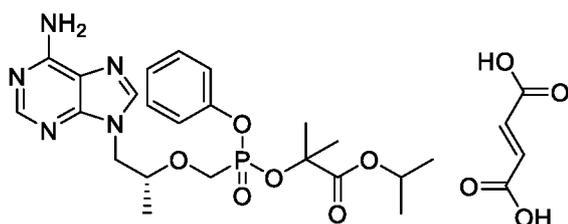
фармацевтически приемлемой соли пролекарства тенофовира составляет 2:1. В некоторых воплощениях тенофовира алафенамида фумарат выбран из следующей структуры:



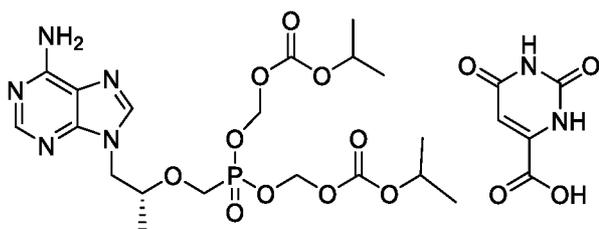
В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль пролекарства тенофовира выбрана из тенофовира дизопроксила фумарата. В некоторых воплощениях соотношение количества молекул тенофовира дизопроксила и фумаровой кислоты в фармацевтически приемлемой соли пролекарства тенофовира составляет 1:1. В некоторых воплощениях тенофовира дизопроксила фумарат выбран из следующей структуры:



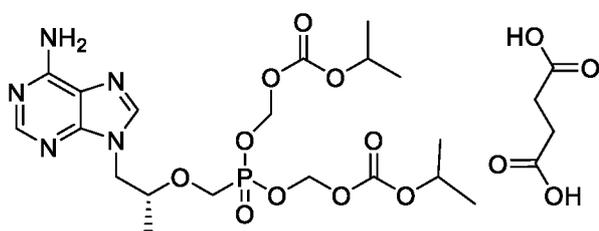
В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль пролекарства тенофовира выбрана из тенофовира амибуфенамида фумарата. В некоторых воплощениях соотношение количества молекул тенофовира амибуфенамида и фумаровой кислоты в фармацевтически приемлемой соли пролекарства тенофовира составляет 1:1. В некоторых воплощениях тенофовира амибуфенамида фумарат выбран из следующей структуры:



В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль пролекарства тенофовира выбрана из тенофовира дизопроксила оротата. В некоторых воплощениях соотношение количества молекул тенофовира дизопроксила и оротовой кислоты в фармацевтически приемлемой соли пролекарства тенофовира составляет 1:1. В некоторых воплощениях тенофовира дизопроксила оротат выбран из следующей структуры:



В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль пролекарства тенофовира выбрана из тенофовира дизопроксила сукцината. В некоторых воплощениях соотношение количества молекул тенофовира дизопроксила и янтарной кислоты в фармацевтически приемлемой соли пролекарства тенофовира составляет 1:1. В некоторых воплощениях тенофовира дизопроксила сукцинат выбран из следующей структуры:



В некоторых воплощениях тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме фармацевтической композиции. Предпочтительно, фармацевтическая композиция выбрана из твердой фармацевтической композиции. Твердая фармацевтическая композиция предпочтительно выбрана из группы, состоящей из таблетки и капсулы.

В некоторых воплощениях тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из фармацевтической композиции в виде однократной дозы 0,05 мг-500 мг, предпочтительно выбраны из фармацевтической композиции в виде однократной дозы 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, или диапазона, образованного любыми из указанных выше значений (в расчете на свободное соединение тенофовир).

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция тенофовира дизопроксила фумарата выбрана из фармацевтической композиции в виде однократной дозы 300 мг.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция тенофовира алафенамида выбрана из фармацевтической композиции в виде однократной дозы 25 мг.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция тенофовира алафенамида фумарата выбрана из фармацевтической композиции в виде однократной дозы 28 мг.

Используемый здесь тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть выбраны из имеющегося в продаже продукта (например, таблетки тенофовира дизопроксила фумарата: Qingzhong®, или таблетки тенофовира алафенамида фумарата: Vemlidy®).

В некоторых воплощениях индивидуум выбран из группы, состоящей из индивидуума, который ранее получал лечение, и индивидуума, который ранее не получал лечения. В некоторых воплощениях индивидуум выбран из индивидуума, который ранее получал лечение энтекавиром или его фармацевтически приемлемой солью или их сольватом или тенофовиром, или его фармацевтически приемлемым пролекарством, или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых воплощениях индивидуум выбран из индивидуума, который ранее не получал лечения. В некоторых воплощениях индивидуум выбран из индивидуума, который ранее получал лечение.

В некоторых воплощениях индивидуум выбран из индивидуума, отвечающего следующим серологическим вирусологическим критериям: имеющий положительный HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В) в сыворотке крови в течение 6 месяцев подряд или более или признаки хронического гепатита В в течение 6 месяцев с количественным содержанием HBsAg не менее 1000 МЕ/мл и не более 40000 МЕ/мл.

В некоторых воплощениях индивидуум выбран из индивидуума, который ранее получал лечение и должен отвечать следующим критериям:

1) субъект должен был получать одно и то же лечение АН (аналогами нуклеоз(т)идов) (ETV (энтекавир)/TDF (тенофовира дизопроксила фумарат)) в одной и той же дозе в течение 12 месяцев или более перед скринингом;

2) наличие в анамнезе ингибирования ДНК HBV менее нижнего предела нормы за 6 месяцев до включения в исследование, при этом ингибирование ДНК HBV во время скрининга было определено как менее НПКО (нижний предел количественного определения); и

3) АЛТ (аланинаминотрансфераза) $\leq 5 \times \text{ВПН}$ (верхний предел нормы).

В некоторых воплощениях индивидуум выбран из индивидуума, который ранее не получал лечения и должен отвечать следующим критериям:

1) субъект не должен был получать никакого лечения ХГВ (хронический гепатит В) на момент скрининга, то есть

1.1. субъект никогда не получал лечения противовирусным лекарственным средством против НВV (АН) или лекарственным средством на основе интерферона (ИФН), или

1.2. субъект получал лечение противовирусным лекарственным средством против НВV (АН) или лекарственным средством на основе ИФН (нерегулярно), при этом с момента первого приема исследуемого препарата прошло не более 3 месяцев, или

1.3. субъект не получал лечения противовирусным лекарственным средством против НВV (АН) или лекарственным средством на основе ИФН в течение 6 месяцев до скрининга;

2) для НВеАg-положительных пациентов с хроническим гепатитом В, ДНК НВV более 10^5 копий/мл (или более 20000 МЕ/мл); или для НВеАg-отрицательных пациентов, ДНК НВV более 10^4 копий/мл (или более 2000 МЕ/мл); и

3) $1,0 \times \text{ВПН} \leq \text{АЛТ} \leq 5 \times \text{ВПН}$.

Определения и пояснения

Если не оговорено особо, следующие термины, используемые в настоящем описании, имеют следующие значения. Конкретный термин, если не оговорено особо, не следует рассматривать как неопределенный или неясный, а следует истолковывать в соответствии с его общепринятым значением в данной области техники.

Используемое здесь соединение формулы I включает его несольевые формы (например, свободные кислоты или свободные основания) и дополнительно включает его фармацевтически приемлемые соли. Несольевые формы или соли входят в объем защиты настоящего изобретения.

Используемый здесь энтекавир включает его несольватированные формы и дополнительно включает его сольватированные формы. Несольватированные формы или сольваты входят в объем защиты настоящего изобретения. Когда энтекавир выбран из сольватированных форм, молярное соотношение соединения и растворителя может быть выбрано из группы, состоящей из 1:0,5, 1:1, 1:1,5 и 1:2, или из диапазона, образованного любыми из этих соотношений, например от 1:0,5 до 1:2, от 1:0,5 до 1:1,5 или от 1:1 до 1:1,5.

Например, энтекавир находится в несольватированной форме. Например, энтекавир находится в форме гидрата. Например, энтекавир находится в форме моногидрата.

Используемый здесь тенофовир включает его пролекарственные формы и дополнительно включает солевые формы его пролекарств. Тенофовир, его пролекарства или его соли входят в объем защиты настоящего изобретения.

Используемый здесь термин, если не оговорено особо, «в расчете на массу» относится к рассчитанному на основе массы соединения формулы I, энтекавира или тенофовира в свободной форме.

Термины «вводить», «введение» и «прием» относятся к физическому введению композиции, содержащей терапевтический агент, в организм с использованием любого из множества способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники.

Термин «лечить», «лечение» или «излечение» обычно относится к достижению необходимых фармакологических эффектов и/или физиологических эффектов. С точки зрения частичной или полной стабилизации или излечения заболевания и/или неблагоприятного эффекта заболевания, эффект может быть терапевтическим. Используемый здесь термин «лечить», «лечение» или «излечение» включает любое лечение заболевания у пациента, включая: (а) подавление симптома заболевания, то есть остановку прогрессирования заболевания; или (б) облегчение симптома заболевания, то есть способствование регрессу заболевания или симптома.

Термин «эффективное количество» относится к количеству соединения по настоящему изобретению для (1) лечения или предупреждения конкретного заболевания, состояния или расстройства; (2) облегчения, смягчения или подавления одного или более чем одного симптома конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (3) предупреждения или задержки появления одного или более чем одного симптома конкретного заболевания, состояния или расстройства. Количество соединения по настоящему изобретению, составляющее «терапевтически эффективное количество», изменяется в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, схемы приема, и возраста млекопитающего, которого лечат, но может быть легко определено специалистами в данной области техники в соответствии с их знаниями и настоящим раскрытием.

Термин «индивидуум» или «субъект» включает млекопитающих. В некоторых воплощениях «индивидуум» или субъект представляет собой мышь. В некоторых воплощениях «индивидуум» или субъект представляет собой человека.

Используемое здесь соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены любым применимым путем и способом, например путем перорального введения или парентерального (например внутривенного) введения. Терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли включает от приблизительно 0,0001 до 20 мг/кг массы тела/сутки, например от 0,001 до 10 мг/кг массы тела/сутки, но не ограничивается этим. Частота дозирования (например один, два или более раз в сутки) соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может быть определена в соответствии с потребностями конкретного пациента, включая тяжесть заболевания, реакцию на заболевание, любую токсичность, связанную с лечением, и возраст и состояние здоровья пациента. Введение может быть прерывистым, например в течение нескольких суток субъект получает суточную дозу соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, а в последующий период в течение нескольких или более суток пациент не получает суточной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Энтекавир, его фармацевтически приемлемая соль или их сольват могут быть введены посредством различных путей, включая пероральный, парентеральный, внутрибрюшинный, внутривенный, внутриартериальный, трансдермальный, сублингвальный, внутримышечный, ректальный, трансбуккальный, интраназальный, ингаляционный, вагинальный, внутриглазной, местный, подкожный, внутрижировой, внутрисуставной, внутрибрюшинный и интратекальный способы введения, но не ограничиваясь ими. В некоторых конкретных воплощениях лекарственное средство вводят перорально. Количество вводимого энтекавира может быть определено в зависимости от тяжести заболевания, реакции на заболевание, любой токсичности, связанной с лечением, и возраста и состояния здоровья пациента. Например, энтекавир может быть введен в суточной дозе от 0,005 мг до 10,0 мг. Энтекавир может быть введен один или несколько раз в сутки. В некоторых воплощениях энтекавир вводят один раз в сутки в виде твердой пероральной лекарственной формы.

Тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены посредством различных путей, включая пероральный, парентеральный, внутрибрюшинный, внутривенный, внутриартериальный, трансдермальный, сублингвальный, внутримышечный, ректальный, трансбуккальный, интраназальный, ингаляционный, вагинальный, внутриглазной,

местный, подкожный, внутривенный, внутрисуставной, внутривенный и интратекальный способы введения, но не ограничиваясь ими. В некоторых конкретных воплощениях лекарственное средство вводят перорально. Количество вводимого тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли может быть определено в зависимости от тяжести заболевания, реакции на заболевание, любой токсичности, связанной с лечением, и возраста и состояния здоровья пациента. Например, тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены в суточной дозе от 0,05 мг до 500 мг. Тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены один или несколько раз в сутки. В некоторых воплощениях тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки в виде твердой пероральной лекарственной формы.

Термин «приблизительно» следует истолковывать как включающий диапазон трех стандартных отклонений от среднего значения или диапазон стандартных допусков в конкретной области. В некоторых воплощениях «приблизительно» следует истолковывать как отклонение, не превышающее 0,5. Термин «приблизительно» модифицирует все последующие перечисленные значения. Например, «приблизительно 1, 2 и 3» означает «приблизительно 1», «приблизительно 2» и «приблизительно 3».

Термин «фармацевтическая комбинация» относится к комбинированному использованию двух или более активных компонентов одновременно, параллельно или последовательно.

Термин «фиксированная комбинация» относится к одновременному введению активных компонентов (например соединения формулы I, или энтекавира, или тенофовира) субъекту в фиксированной общей дозе или в фиксированной пропорции доз, или в виде единого целого, фармацевтической композиции или состава. В некоторых воплощениях, например, активные ингредиенты находятся в одной таблетке, одной капсуле или одном саше.

Термин «нефиксированная комбинация» относится к одновременному, параллельному или последовательному (без конкретного ограничения по времени) введению двух или более активных компонентов в виде независимых единиц (например фармацевтической композиции и фармацевтического состава) индивидууму, при этом активные ингредиенты, вводимые индивидууму, достигают терапевтически эффективных

количеств. Примеры нефиксированной комбинации могут включать коктейльную терапию, например введение 2, 3 или более активных компонентов. В нефиксированной комбинации каждый из активных компонентов может быть упакован, продаваться или вводиться в виде полностью независимой фармацевтической композиции. «Нефиксированная комбинация» также включает комбинированное использование «фиксированных комбинаций» или «фиксированной комбинации» и независимой единицы из любого одного или более чем одного активного компонента.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси, состоящей из одного или более чем одного соединения или их фармацевтических комбинаций или их солей по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого эксципиента. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения субъекту соединения или его фармацевтической комбинации по настоящему изобретению.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к эксципиентам, которые не оказывают значительного раздражающего действия на организм и не ухудшают биологическую активность и свойства активного соединения. Подходящие эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники, например, углеводы, воск, водорастворимые и/или водонабухающие полимеры, гидрофильное или гидрофобное вещество, желатин, масло, растворитель, вода и тому подобное.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть приготовлена путем объединения соединения по настоящему изобретению с подходящим фармацевтически приемлемым эксципиентом и может быть приготовлена, например, в виде твердой лекарственной формы, такой как таблетка, пилюля, капсула и тому подобное.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть изготовлена с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, таких как обычное смешивание, растворение, гранулирование, дражирование, растирание в порошок, эмульгирование, лиофилизация и тому подобное.

Термин «фармацевтически приемлемый» использован здесь для тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, или других проблем или осложнений, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Твердая композиция для перорального применения может быть приготовлена посредством обычного смешивания, наполнения или таблетирования. Например, она может

быть получена следующим способом: смешивание активных соединений с твердыми эксципиентами, возможно измельчение полученной смеси, добавление дополнительных подходящих эксципиентов, если необходимо, и превращение смеси в гранулы для получения ядер таблеток или драже. Подходящие эксципиенты включают: связующие вещества, разбавители, разрыхлители, смазывающие вещества, скользящие агенты, подсластители или ароматизаторы и тому подобное, но не ограничиваются ими.

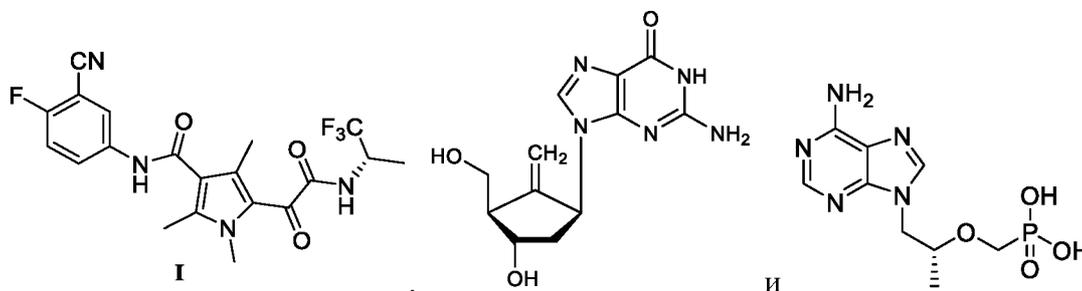
Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям соединений по настоящему изобретению, которые подпадают под определение «фармацевтически приемлемые».

Если не оговорено особо, термины в единственном числе следует рассматривать как включающие множественное число и наоборот. Если не оговорено особо, «один» означает «по меньшей мере один». Если не оговорено особо, «или» используют для обозначения «и/или».

Используемые здесь термины «включать», «включает» и «включающий» или их эквиваленты являются неограничивающими и означают, что элементы, компоненты и стадии, которые не указаны, могут быть включены в дополнение к перечисленным, если не оговорено особо.

Термин «однократная доза» относится к наименьшей единице упаковки, содержащей определенное количество фармацевтического продукта; например, в коробке с семью капсулами каждая капсула представляет собой однократную дозу; или флакон для инъекций представляет собой однократную дозу. Термин «многократные дозы» состоит из нескольких однократных доз.

Термин «свободное соединение» относится к соединениям по настоящему изобретению, существующим в свободном состоянии, а именно:



Термин «сольват» относится к веществу, образованному при объединении соединения по настоящему изобретению с фармацевтически приемлемым растворителем. Фармацевтически приемлемый растворитель включает воду, спирт и тому подобное.

Сольват включает как стехиометрические, так и нестехиометрические количества сольватов.

Термин «пролекарство» предусматривает включение любого ковалентно связанного носителя, который при введении субъекту-млекопитающему высвобождает активное исходное лекарственное средство по настоящему изобретению *in vivo*. Пролекарство по настоящему изобретению получают путем модифицирования функциональной группы, присутствующей в соединении, таким образом что модификация расщепляется с образованием исходного соединения путем обычной манипуляции или *in vivo*.

Термин «аналог нуклеоз(т)ида» (АН) или «нуклеоз(т)идный лекарственный препарат» может быть использован для лечения гепатита В. В качестве иллюстрации, АН включает энтекавир, тенофовир, ламивудин, адефовир, телбивудин и тому подобное, но не ограничивается ими.

Все патенты, заявки на патенты и другие указанные публикации полностью включены в данное описание посредством ссылки для целей описания и раскрытия. Эти публикации приводятся исключительно потому, что они были раскрыты до даты подачи настоящего изобретения. Все заявления о датах этих документов или описаниях содержания этих документов основаны на информации, имеющейся у заявителя, и не являются признанием правильности этих дат или содержания этих документов. Более того, в любой стране или регионе любая ссылка на эти публикации здесь не должна быть истолкована как признание того, что эти публикации являются частью общеизвестных знаний в данной области техники.

Введение

Приведенное ниже содержание не предназначено для ограничения введения фармацевтической комбинации по настоящему изобретению.

Активные компоненты в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде отдельных препаратов, или некоторые или все активные компоненты готовят в виде совместного препарата. В одном воплощении фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению может быть приготовлена в виде фармацевтической композиции, которая подходит для однократной дозы или многократных доз.

Активные компоненты в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению могут быть введены отдельно, или некоторые или все активные компоненты вводят совместно. Компоненты в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению могут быть введены по существу асинхронно, или некоторые или все компоненты вводят по существу синхронно.

Активные компоненты в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению могут быть введены независимо, или некоторые или все активные компоненты вводят совместно посредством различных подходящих путей, включая пероральное введение или парентеральное введение (внутривенный, внутримышечный, местный или подкожный пути введения), но не ограничиваясь ими. В некоторых воплощениях активные компоненты в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению могут быть введены независимо, или некоторые или все активные компоненты вводят совместно путем перорального введения или инъекции, например, внутривенной инъекции или внутрибрюшинной инъекции.

Активные компоненты в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению могут находиться в независимых подходящих лекарственных формах, или некоторые или все активные компоненты готовят совместно в виде подходящей лекарственной формы, включая таблетку, лепешку, пилюлю, капсулу (например твердую капсулу, мягкую капсулу, кишечнорастворимую капсулу и микрокапсулу), эликсир, гранулу, сироп, инъекцию (внутримышечную, внутривенную и внутрибрюшинную), порошок, эмульсию, суспензию, раствор, дисперсию и лекарственные формы препаратов с продолжительным высвобождением для перорального или неперорального введения, но не ограничиваясь ими.

Активные компоненты в фармацевтической комбинации по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде независимых препаратов с фармацевтически приемлемым носителем и/или эксципиентом, или некоторые или все активные компоненты готовят в виде совместного препарата с фармацевтически приемлемым носителем и/или эксципиентом.

Фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению может также содержать дополнительный терапевтический агент. В одном воплощении дополнительный терапевтический агент может представлять собой терапевтический агент, известный в данной области техники для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

В некоторых воплощениях эффективные количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и энтекавира или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата по настоящему изобретению могут быть введены нуждающемуся в этом индивидууму одновременно, последовательно или с интервалами.

В некоторых воплощениях эффективные количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и энтекавира или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата по настоящему изобретению могут быть введены нуждающемуся в этом индивидууму по одной или различным схемам введения.

В некоторых воплощениях, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, один раз в двое суток, один раз в трое суток, один раз в четверо суток, один раз в пятеро суток, один раз в шестеро суток, один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в три недели.

В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждый раз в дозе 1-1500 мг, 2-1000 мг, 3-800 мг, 3-600 мг, 4-550 мг, 5-500 мг, 5-450 мг, 5-400 мг, 5-480 мг, 5-460 мг, 5-450 мг, 5-430 мг, 6-400 мг, 7-380 мг, 8-360 мг, 9-340 мг или 10-320 мг, предпочтительно в дозе 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг, 63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 120 мг, 140 мг, 160 мг, 180 мг, 200 мг, 220 мг, 240 мг, 260 мг, 280 мг, 300 мг, 320 мг, 340 мг, 360 мг, 380 мг, 400 мг, или из диапазона, образованного любыми из указанных выше значений.

В некоторых воплощениях доза соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли составляет 1-1500 мг, 2-1000 мг, 3-800 мг, 3-600 мг, 4-550 мг, 5-500 мг, 5-450 мг, 5-400 мг, 5-480 мг, 5-460 мг, 5-450 мг, 5-430 мг, 6-400 мг, 7-380 мг, 8-360 мг, 9-340 мг или 10-320 мг на один прием, предпочтительно 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 31 мг, 32 мг, 33 мг, 34 мг, 35 мг, 36 мг, 37 мг, 38 мг, 39 мг, 40 мг, 41 мг, 42 мг, 43 мг, 44 мг, 45 мг, 46 мг, 47 мг, 48 мг, 49 мг, 50 мг, 51 мг, 52 мг, 53 мг, 54 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 61 мг, 62 мг,

63 мг, 64 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 69 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 76 мг, 77 мг, 78 мг, 79 мг, 80 мг, 81 мг, 82 мг, 83 мг, 84 мг, 85 мг, 86 мг, 87 мг, 88 мг, 89 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 96 мг, 97 мг, 98 мг, 99 мг, 100 мг, 120 мг, 140 мг, 160 мг, 180 мг, 200 мг, 220 мг, 240 мг, 260 мг, 280 мг, 300 мг, 320 мг, 340 мг, 360 мг, 380 мг, 400 мг, или диапазон, образованный любыми из указанных выше значений.

В некоторых воплощениях соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки и каждый раз в дозе 1-320 мг.

В некоторых воплощениях энтекавир или его фармацевтически приемлемую соль или их сольват вводят три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, один раз в двое суток, один раз в трое суток, один раз в четверо суток, один раз в пятеро суток, один раз в шестеро суток, один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в три недели.

В некоторых воплощениях энтекавир или его фармацевтически приемлемую соль или их сольват вводят каждый раз в дозе от 0,005 мг до 5,0 мг, предпочтительно в дозе 0,01 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг, 5,0 мг, или диапазона, образованного любыми из указанных выше значений. В некоторых воплощениях энтекавир или его фармацевтически приемлемую соль или их сольват вводят каждый раз в дозе от 0,005 мг до 5,0 мг, от 0,10 мг до 2,0 мг, от 0,25 мг до 2,0 мг или от 0,5 мг до 1,0 мг.

В некоторых воплощениях доза энтекавира или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата составляет от 0,005 мг до 5,0 мг на одно введение, предпочтительно 0,01 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг, 5,0 мг, или диапазон, образованный любыми из указанных выше значений. В некоторых воплощениях доза энтекавира или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата составляет от 0,005 мг до 5,0 мг, от 0,10 мг до 2,0 мг, от 0,25 мг до 2,0 мг или от 0,5 мг до 1,0 мг на одно введение.

В некоторых воплощениях энтекавир или его фармацевтически приемлемую соль или их сольват вводят один раз в сутки и каждый раз в дозе от 0,10 мг до 2,0 мг. В некоторых

воплощениях энтекавир или его фармацевтически приемлемая соль или их сольват могут быть введены один раз в сутки и каждый раз в дозе 0,5 мг. В некоторых воплощениях соединение формулы I вводят один раз в сутки и каждый раз в дозе от 1 мг до 100 мг; энтекавир или его фармацевтически приемлемую соль или их сольват вводят один раз в сутки и каждый раз в дозе от 0,10 мг до 2,0 мг.

В некоторых воплощениях тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки, два раза в сутки, или один раз в двое суток, или один раз в трое суток, или один раз в четверо суток, или один раз в пятеро суток, или один раз в шестеро суток, или один раз в семеро суток. В некоторых воплощениях настоящего изобретения тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль в фармацевтической комбинации могут быть введены один раз в сутки.

В некоторых воплощениях тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждый раз в дозе от 0,05 мг до 500 мг, предпочтительно в дозе 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг, 73 мг, 74 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 190 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, или из диапазона, образованного любыми из указанных выше значений. В некоторых воплощениях тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждый раз в дозе от 0,05 мг до 200 мг, от 0,10 мг до 190 мг, от 1 мг до 160 мг или от 10 мг до 150 мг.

В некоторых воплощениях доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,05 мг до 500 мг на один прием, предпочтительно 0,1 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 21 мг, 22 мг, 23 мг, 24 мг, 25 мг, 26 мг, 27 мг, 28 мг, 29 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 56 мг, 57 мг, 58 мг, 59 мг, 60 мг, 65 мг, 66 мг, 67 мг, 68 мг, 70 мг, 71 мг, 72 мг,

73 мг, 74 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 91 мг, 92 мг, 93 мг, 94 мг, 95 мг, 100 мг, 101 мг, 102 мг, 103 мг, 104 мг, 105 мг, 110 мг, 111 мг, 112 мг, 113 мг, 114 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 131 мг, 132 мг, 133 мг, 134 мг, 135 мг, 136 мг, 137 мг, 138 мг, 139 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 181 мг, 182 мг, 183 мг, 184 мг, 185 мг, 190 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, или диапазон, образованный любыми из указанных выше значений. В некоторых воплощениях доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,05 мг до 200 мг, от 0,10 мг до 190 мг, от 1 мг до 160 мг или от 10 мг до 150 мг на один прием.

В некоторых воплощениях тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки и каждый раз в дозе от 10 мг до 150 мг. В некоторых воплощениях тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены один раз в сутки и каждый раз в дозе 15 мг или 135,5 мг.

В некоторых воплощениях тенофовира дизопроксила фумарат вводят один раз в сутки и каждый раз в дозе 300 мг.

В некоторых воплощениях тенофовира алафенамид вводят один раз в сутки и каждый раз в дозе 25 мг.

В некоторых воплощениях тенофовира алафенамида фумарат вводят один раз в сутки и каждый раз в дозе 28 мг.

В некоторых воплощениях соединение формулы I вводят один раз в сутки и каждый раз в дозе от 1 мг до 320 мг; тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки и каждый раз в дозе от 10 мг до 150 мг.

Технические эффекты

Фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению может значительно снижать уровень ДНК HBV или другие показатели HBV. Кроме того, по сравнению с видами монотерапии, фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению демонстрирует усиленный эффект и обладает хорошей переносимостью. Это указывает на то, что фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению имеет хорошие фармацевтические показатели.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Для ясности настоящая заявка далее описана с помощью следующих примеров, которые, однако, не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Все реагенты, использованные в настоящей заявке, имеются в продаже и могут быть использованы без дополнительной очистки.

Пример 1. Анализ клеток HepG2.2.15

1.1. Методика

1) Клетки HepG2.2.15 (линия клеток гепатобластомы человека) высевали в 96-луночный культуральный планшет в количестве 2×10^4 клеток/лунку со 100 мкл полной среды для культивирования клеток на лунку.

2) Затем клетки инкубировали в течение ночи в инкубаторе клеток при 37°C с 5% CO₂.

3) На сутки 0 в новый 96-луночный планшет добавляли свежую полную среду, содержащую различные соединения.

4) Приготовление соединений и обработка клеток:

Способ применения в виде монотерапии: Каждое соединение разбавляли DMSO (диметилсульфоксид) до 100-кратной максимальной тестируемой концентрации, затем серийно разбавляли в 3-кратных сериях разведения в DMSO с получением 8 точек разведения и добавляли по 2 мкл/лунку и эту смесь хорошо перемешивали. Старую среду удаляли, а затем добавляли 100 мкл хорошо перемешанной полной среды, содержащей соединение.

Способ применения в виде комбинированной терапии: Каждое соединение разбавляли DMSO до 200-кратной максимальной тестируемой концентрации и затем серийно разбавляли в 3-кратных сериях разведения в DMSO с получением 8 точек разведения. Каждое из двух соединений в соответствующих концентрациях добавляли по 1 мкл/лунку и эту смесь хорошо перемешивали. Старую среду удаляли, а затем добавляли 100 мкл хорошо перемешанной полной среды, содержащей соединение.

5) На сутки 6 собирали клеточный супернатант и отбирали 5 мкл супернатанта для детектирования вирусной ДНК с помощью кПЦР (количественная полимеразная цепная реакция). Реакционный раствор ССК8 (для определения цитотоксичности и контроля пролиферации клеток) добавляли в исходный 96-луночный планшет (при этом каждая лунка содержала 100 мкл культуральной среды плюс 10 мкл ССК) в количестве 110 мкл/лунку. Затем планшет инкубировали в инкубаторе клеток при 37°C в течение 0,5 часа. Значения OD (оптическая плотность) измеряли при длинах волн 450 нм и 630 нм.

б) Вводимые концентрации показаны в Таблице 1.

Таблица 1. Распределение концентраций соединений (нМ)

Соединение	Группа							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Соединение формулы I (a)	64,8	21,6	7,20	2,40	0,800	0,267	0,0889	0,0296
Энтекавир (b)	8,10	2,70	0,900	0,300	0,100	0,0333	0,0111	0,00370
Соединение формулы I в комбинации с энтекавиром	a1b1	a2b2	a3b3	a4b4	a5b5	a6b6	a7b7	a8b8

Примечание: a1b1 означает, что в группе соединения формулы I в комбинации с энтекавиром были использованы вводимая концентрация соединения формулы I (a) в группе 1 и вводимая концентрация энтекавира (b) в группе 1, и так далее для остальных групп.

7) Детектирование ДНК в супернатанте

Сначала брали набор для количественного анализа ДНК HBV (одностадийный метод) от Sansure Biotech Inc. и температуру доводили до комнатной температуры. После того как реагенты из набора полностью оттаивали, их хорошо перемешивали, а затем сразу же центрифугировали.

Затем в каждую лунку стрипа из 8 пробирок добавляли по 5 мкл агента для высвобождения нуклеиновых кислот, и затем добавляли стандарт контроля качества, стандарт для количественного анализа и образец супернатанта клеточной культуры, обработанный лекарственным препаратом в течение 6 дней, по 5 мкл/лунку. После добавления смесь хорошо перемешивали посредством пипетирования 5 раз, а затем оставляли при комнатной температуре в течение 10 мин.

Затем готовили смешанный раствор для ПЦР (38 мкл реакционного раствора для ПЦР плюс 2 мкл смешанного раствора ферментов плюс 0,2 мкл внутреннего стандарта) в соответствии с количеством лунок и добавляли в лунки по 40 мкл/лунку.

Смесь сразу же центрифугировали, а затем помещали в прибор Tianlong TL988 qPCR для детектирования с помощью кПЦР.

Реакционная система: 5 мкл раствора для экстракции плюс 5 мкл образца плюс 40 мкл смешанного раствора для ПЦР (38 мкл реакционного раствора для ПЦР плюс 2 мкл смешанного раствора ферментов плюс 0,2 мкл внутреннего стандарта).

Каналы детектирования: Канал FAM (флуоресцеин) (канал детектирования образца, репортер: FAM, гаситель: нет), канал VIC (несимметричный ксантеновый краситель) (канал

детектирования внутреннего стандарта, репортер: VIC, гаситель: нет) и канал ROX (родамин X) (канал детектирования референсного красителя: пассивный референсный краситель: ROX).

8) Обработка данных

Степень ингибирования ДНК HBV (%)=(1-группа введения соединения (МЕ/мл)/контрольная группа, получающая носитель (МЕ/мл))×100

Для анализа экспериментальных данных и расчета индексов комбинации использовали программу DAS. Индексы комбинации для 50%, 75%, 90% и 95% степени ингибирования рассчитывали отдельно и рассчитывали средний индекс комбинации (CIwt).

Средний индекс комбинации (CIwt)=[1×CI50+2×CI75+3×CI90+4×CI95]/10

Средний индекс комбинации 0,9-1,1 указывает на аддитивный эффект, средний индекс комбинации менее 0,9 указывает на синергический эффект, а средний индекс комбинации более 1,1 указывает на антагонистический эффект.

9) Результаты показаны в Таблице 2.

Таблица 2. Индексы CI для комбинированной терапии

Молярное соотношение соединения формулы I/энтекавира	Индекс комбинации (CI)					Средний индекс комбинации (CIwt)
	степень ингибирования 50%	степень ингибирования 75%	степень ингибирования 90%	степень ингибирования 95%	R ²	
8	0,893	0,743	0,669	0,642	0,999	0,695

Средний индекс комбинации для комбинированной терапии соединением формулы I и энтекавиром в отношении HBV составил 0,695, что указывает на синергический эффект.

Пример 2. Эксперимент на мышинной модели AAV/HBV

2.1. Материалы эксперимента

2.1.1. Животные

rAAV8-1.3HBV (рекомбинантный аденоассоциированный вирус, несущий реплицируемый геном HBV) (источник: Beijing FivePlus Molecular Medicine Institute, титр: 1×10^{12} v.g/мл) использовали для создания мышинной модели AAV/HBV (вид: самцы, C57BL/6), и мышей рандомизировали по группам.

2.1.2. Обработка тестируемыми соединениями

Растворитель: 1% DMSO плюс 99% PEG-400 (полиэтиленгликоль).

Соединения: соединение формулы I и энтекавир.

Соединение формулы I растворяли в DMSO, добавляли PEG-400 для получения прозрачного раствора с концентрацией 1 мг/мл, который затем постепенно разбавляли носителем до концентрации 0,3 мг/мл, 0,1 мг/мл и 0,03 мг/мл. После приготовления разведения хранили при комнатной температуре.

Энтекавир растворяли в DMSO для получения раствора с концентрацией 1 мг/мл, который затем постепенно разбавляли в 1000 раз физиологическим раствором (NS) до концентрации 0,001 мг/мл. Разведение разделяли на аликвоты по 1 мл на пробирку в качестве исходного раствора и хранили в морозильной камере при температуре -20°C . Каждый день брали одну пробирку, и раствор в пробирке разбавляли в 10 раз с помощью NS для достижения необходимой применяемой концентрации 0,0001 мг/мл для ежесуточного введения.

2.1.3. rAAV8-1.3HBV

rAAV8-1.3HBV (тип D, ауw) приобретали у Beijing FivePlus Gene Technology Co., Ltd. с титром 1×10^{12} v.g/мл.

2.1.4. Реагенты и приборы

Набор для анализа нуклеиновых кислот вируса гепатита В (Sansure Biotech Inc.), высокоскоростная центрифуга с охлаждением (Sorvall Legend) и прибор для флуоресцентной количественной ПЦР в реальном времени (TL988).

2.2. Методика

Мышиная модель AAV-HBV: rAAV8-1.3HBV готовили в виде раствора с концентрацией 5×10^{11} v.g/мл с помощью стерильного PBS (фосфатно-солевой буферный раствор) заранее перед инъекцией. Каждой мышке через хвостовую вену вводили 200 мкл раствора с концентрацией 1×10^{11} v.g на мышку.

Отбор образцов крови перед распределением по группам: на 14 сутки после инъекции вируса у всех инфицированных мышек брали образцы крови (приблизительно 100 мкл на мышку) через глазничную вену для забора сыворотки. После того как цельную кровь оставляли в течение 30 минут при комнатной температуре, сыворотку собирали посредством центрифугирования при 3000 об/мин при 4°C в течение 10 минут. Собранную сыворотку хранили при -80°C для детектирования ДНК HBV, HBsAg и HBcAg.

Введение соединений: всем мышам внутрижелудочно вводили растворитель или соединение. Первые сутки введения были установлены как сутки 0 эксперимента, а продолжительность введения составляла от суток 0 до суток 27. Энтекавир вводили один раз в сутки (QD), и соединение формулы I вводили один раз в сутки (QD, с временным интервалом между введениями 8-16 часов). Объем введения составлял 10 мл/кг.

Таблица 3. Схема введения

Группа	Доза (мг/кг)	Путь введения	Интервал введения	Время введения
1.	Растворитель	i.g.	БID	От суток 0 до суток 27
2.	Энтекавир 0,001 мг/кг		QD	
3.	Соединение формулы I 1 мг/кг		QD	
4.	Соединение формулы I 10 мг/кг		QD	
5.	Энтекавир 0,001 мг/кг		QD	
	Соединение формулы I 1 мг/кг		QD	
6.	Энтекавир 0,001 мг/кг		QD	
	Соединение формулы I 10 мг/кг		QD	

Примечание: i.g.: внутрижелудочно; QD: введение один раз в сутки; BID: введение два раза в сутки. Введение препаратов в группе комбинированной терапии был таким же, как и в группах монотерапии.

Отбор образцов крови без конечных точек: на сутки 7, 14, 21, 28 и 35 сыворотку собирали путем отбора образцов крови (приблизительно 100 мкл на мыш) через глазничную вену для детектирования ДНК HBV.

Конечная точка эксперимента: мыши в группах 1-3 и 5 были подвергнуты эвтаназии на сутки 28. Конечная точка эксперимента для групп 4 и 6 наступала на сутки 42. Сыворотку собирали у каждой мыши путем отбора образцов крови из сердца для детектирования ДНК HBV.

2.3. Анализ образцов

Методика эксперимента соответствовала инструкциям к набору для анализа нуклеиновых кислот вируса гепатита В. В каждую пробирку для ПЦР добавляли 5 мкл агента для высвобождения нуклеиновой кислоты, а затем отдельно добавляли по 5 мкл тестируемой сыворотки, отрицательного контроля, положительного контроля и стандартного вещества для количественного анализа. Затем смесь лизировали в течение 10 минут и затем добавили 40 мкл ПЦР-смеси, доводя общий объем в системе до 50 мкл.

Условия реакции: 50°C в течение 2 мин, 1 цикл; 94°C в течение 5 мин, 1 цикл; 94°C в течение 15 секунд, 57°C в течение 30 секунд, 45 циклов; 25°C в течение 10 секунд, 1 цикл.

2.4. Результаты представлены в Таблицах 4-1 и 4-2

Таблица 4-1. Результаты детектирования ДНК HBV в сыворотке крови мышей

№ группы	ДНК HBV (log10, копий/мкл) в определенное время (сутки) после введения*				
	-2	7	14	21	28
1.	7,84±0,36	6,15±0,50	7,11±0,75	7,20±0,56	7,90±0,33
2.	7,78±0,28	5,17±0,54**	5,30±0,30***	5,22±0,46***	5,46±0,45***
3.	7,71±0,27	6,16±0,36	5,48±0,34***	5,23±0,33***	5,42±0,38***
5.	7,88±0,22	4,66±0,24***	3,90±0,24***	3,56±0,31***	3,47±0,59***

Таблица 4-2. Результаты детектирования ДНК HBV в сыворотке крови мышей

№ группы	ДНК HBV (log10, копий/мкл) в определенное время (сутки) после введения*						
	-2	7	14	21	28	35	42
4.	7,97±0,22	4,72±0,86**	3,97±0,45***	3,97±0,31***	3,75±0,35***	3,77±0,45	5,18±0,74
6.	7,89±0,32	4,38±0,35***	3,59±0,24***	3,42±0,25***	3,29±0,40***	3,57±0,36	4,73±0,24

Примечание: *Среднее значение ± стандартная ошибка. По сравнению с группой, получающей растворитель, *P менее 0,05, **P менее 0,01, ***P менее 0,001.

Приведенные выше результаты показывают, что по сравнению с группой, получающей растворитель, ингибирующее действие комбинированной терапии соединением формулы I и энтекавиром на ДНК HBV в сыворотке крови было значительным и существенно превосходило таковое при монотерапии.

Пример 3

1. Тестируемые соединения

Соединение формулы I: приготовленное в виде капсул с содержанием активного вещества 10 мг и 50 мг.

Энтекавир: таблетки энтекавира с содержанием активного вещества 0,5 мг/таблетка (например Runzhong® от Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.).

Плацебо: плацебо соединения формулы I.

Тенофовир: тенофовира дизопроксила фумарат с содержанием активного вещества 300 мг/таблетка; тенофовира алафенамида фумарат с содержанием активного вещества 25 мг/таблетка.

2. Субъекты, включенные в исследование

Субъекты должны соответствовать следующим критериям:

- 1) возраст 18-75 лет (включительно), мужчины или женщины;
- 2) серологические вирусологические критерии: наличие положительного HBsAg в сыворотке крови в течение 6 месяцев подряд или более или признаки хронического гепатита В в течение 6 месяцев; с количественным содержанием HBsAg не менее 1000 МЕ/мл и не более 40000 МЕ/мл; и
- 3) отсутствие выраженного цирроза печени, определенного исследователем.

Ранее получавшие лечение пациенты должны соответствовать следующим критериям:

- 4) субъект должен был получать одно и то же лечение АН (ЕТV/ТАF) в одной и той же дозе в течение 12 месяцев или более перед скринингом;
- 5) наличие в анамнезе ингибирования ДНК HBV менее нижнего предела нормы за 6 месяцев до включения в исследование, при этом ингибирование ДНК HBV во время скрининга было определено как менее НПКО; и
- 6) АЛТ $\leq 5 \times$ ВПН.

Пациенты, получающие лечение впервые, должны соответствовать следующим критериям:

- 7) субъект не должен был получать никакого лечения ХГВ на момент скрининга, то есть
 - субъект никогда не получал лечения противовирусным лекарственным средством против HBV (АН) или лекарственным средством на основе интерферона (ИФН), или
 - субъект получал лечение противовирусным лекарственным средством против HBV (АН) или лекарственным средством на основе ИФН (нерегулярно), при этом с момента первого приема исследуемого препарата прошло не более 3 месяцев, или
 - субъект не получал лечения противовирусным лекарственным средством против HBV (АН) или лекарственным средством на основе ИФН в течение 6 месяцев до скрининга;

Примечание: если субъекты получали лечение лекарственным средством против HBV в течение более чем 3 месяцев до скрининга, необходимо связаться со спонсором для обсуждения этого вопроса.

8) для HBeAg-положительных пациентов с хроническим гепатитом В, ДНК HBV более 10^5 копий/мл (или более 20000 МЕ/мл); или для HBeAg-отрицательных пациентов, ДНК HBV более 10^4 копий/мл (или более 2000 МЕ/мл); и

9) $1,0 \times \text{ВПН} \leq \text{АЛТ} \leq 5 \times \text{ВПН}$.

3. Схема введения

Капсулы/плацебо соединения формулы I назначали один раз в сутки натощак (по меньшей мере за 2 часа до или после приема пищи), при этом время каждого введения было приблизительно постоянным.

Энтекавир назначали один раз в сутки натощак (по меньшей мере за 2 часа до или после приема пищи), при этом время каждого введения было приблизительно постоянным.

Тенофовир назначали один раз в сутки в постпрандиальном состоянии (в течение 1 часа после приема пищи), при этом время каждого введения было приблизительно постоянным.

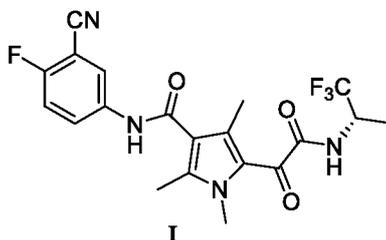
4. Показатели эффективности

Показатели включают маркеры HBV (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb, количественное содержание ДНК HBV, РНК HBV и HBcrAg).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая ингибитор капсидного белка или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор обратной транскриптазы или его фармацевтически приемлемое пролекарство, его фармацевтически приемлемую соль или их сольват.

2. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор обратной транскриптазы или его фармацевтически приемлемое пролекарство, его фармацевтически приемлемую соль или их сольват:



3. Фармацевтическая комбинация по п. 2, где ингибитор обратной транскриптазы или его фармацевтически приемлемое пролекарство, его фармацевтически приемлемая соль или их сольват выбран из группы, состоящей из энтекавира или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Фармацевтическая комбинация по п. 3, где энтекавир или его фармацевтически приемлемая соль или их сольват выбраны из группы, состоящей из энтекавира малеата, энтекавира мономалеата, энтекавира гидрата, от энтекавира гемигидрата до энтекавира дигидрата, и энтекавира моногидрата; возможно энтекавир или его фармацевтически приемлемая соль или их сольват выбран из энтекавира мономалеата моногидрата.

5. Фармацевтическая комбинация по п. 3 или 4, где соотношение средней суточной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и энтекавира или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата, в расчете на массу свободных соединений, выбрано из диапазона от 1000:1 до 1:1000; возможно соотношение средней суточной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и энтекавира или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата, в расчете на массу свободных соединений, выбрано из группы, состоящей из 1000:1, 950:1, 900:1, 850:1,

800:1, 750:1, 700:1, 650:1, 640:1, 630:1, 620:1, 610:1, 600:1, 550:1, 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 150:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 10:1, 1:0,01, 1:0,02, 1:0,03, 1:0,04, 1:0,05, 1:0,06, 1:0,07, 1:0,08, 1:0,09, 1:0,1, 1:0,5, 1:0,6, 1:0,7, 1:0,8, 1:0,9, 1:1, 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950 и 1:1000 или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

6. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 3-5, где энтекавир или его фармацевтически приемлемую соль или их сольват можно вводить три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, один раз в двое суток, один раз в трое суток, один раз в четверо суток, один раз в пятеро суток, один раз в шестеро суток, один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в три недели.

7. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 3-6, где энтекавир или его фармацевтически приемлемую соль или их сольват вводят каждый раз в дозе от 0,005 мг до 5,0 мг; предпочтительно, энтекавир или его фармацевтически приемлемую соль или их сольват вводят каждый раз в дозе 0,01 мг, 0,05 мг, 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4,0 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг, 5,0 мг, или из диапазона, образованного любыми из указанных выше значений.

8. Фармацевтическая комбинация по п. 3, где фармацевтически приемлемое пролекарство тенофовира включает тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид или тенофовира амибуфенамид;

возможно, фармацевтически приемлемая соль тенофовира или его фармацевтически приемлемое пролекарство выбраны из группы, состоящей из fumarата, оротата, дисульффоната, фосфата, сукцината и аспартата;

возможно, тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила оротата, тенофовира дизопроксила гемидисульффоната, тенофовира дизопроксила фосфата, тенофовира дизопроксила сукцината, тенофовира дизопроксила аспартата и тенофовира амибуфенамида fumarата.

9. Фармацевтическая комбинация по п. 3 или 8, где соотношение средней суточной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на массу соответствующих свободных соединений, выбрано из диапазона от 500:1 до 1:1000; возможно, соотношение средней суточной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли, в расчете на массу соответствующих свободных соединений, выбрано из группы, состоящей из 500:1, 450:1, 400:1, 350:1, 300:1, 250:1, 200:1, 150:1, 100:1, 95:1, 90:1, 85:1, 80:1, 75:1, 70:1, 65:1, 60:1, 55:1, 50:1, 45:1, 40:1, 39:1, 38:1, 37:1, 36:1, 35:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1, 30:1, 29:1, 28:1, 27:1, 26:1, 25:1, 24:1, 23:1, 22:1, 21:1, 20:1, 19:1, 18:1, 17:1, 16:1, 15:1, 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:150, 1:200, 1:250, 1:300, 1:350, 1:400, 1:450, 1:500, 1:550, 1:600, 1:650, 1:700, 1:750, 1:800, 1:850, 1:900, 1:950 и 1:1000, или из диапазона, образованного любыми из указанных выше соотношений.

10. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 3, 8 и 9, где тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить один раз в сутки, два раза в сутки, или один раз в двое суток, или один раз в трое суток, или один раз в четверо суток, или один раз в пятеро суток, или один раз в шестеро суток, или один раз в семеро суток.

11. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 3 и 8-10, где средняя суточная доза тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 0,05 мг до 500 мг, или от 0,1 мг до 400 мг, или от 1 мг до 300 мг, или от 5 мг до 200 мг, или от 8 мг до 190 мг, или от 10 мг до 185 мг, или от 14 мг до 140 мг;

возможно, тенофовира дизопроксила фумарат вводят каждый раз в дозе 300 мг;

или тенофовира алафенамид вводят каждый раз в дозе 25 мг;

или тенофовира алафенамида фумарат вводят каждый раз в дозе 28 мг.

12. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-11, где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить один раз в сутки, два раза в сутки, один раз в двое суток, один раз в трое суток, один раз в четверо суток,

один раз в пятеро суток, один раз в шестеро суток, один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в три недели.

13. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-12, где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждый раз в дозе 1-1500 мг, 2-1000 мг, 3-800 мг, 3-600 мг, 4-550 мг, 5-500 мг, 5-450 мг, 5-400 мг, 5-480 мг, 5-460 мг, 5-450 мг, 5-430 мг, 6-400 мг, 7-380 мг, 8-360 мг, 9-340 мг или 10-320 мг.

14. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-13, где фармацевтическая комбинация представляет собой фиксированную комбинацию; возможно, фиксированная комбинация находится в форме твердой фармацевтической композиции; возможно, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и энтекавир или его фармацевтически приемлемая соль или их сольват или тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль в фиксированной комбинации находятся в одной и той же твердой фармацевтической композиции.

15. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-14, где фармацевтическая комбинация представляет собой нефиксированную комбинацию;

возможно, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и энтекавир или его фармацевтически приемлемая соль или их сольват или тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль в нефиксированной комбинации каждый находится в форме твердой фармацевтической композиции;

возможно, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и энтекавир или его фармацевтически приемлемая соль или их сольват или тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль в нефиксированной комбинации каждый находится в форме твердой фармацевтической композиции, а твердая фармацевтическая композиция соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и твердая фармацевтическая композиция энтекавира или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата или твердая фармацевтическая композиция тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли находятся в одном и том же саше;

возможно, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль и энтекавир или его фармацевтически приемлемая соль или их сольват или тенофовир, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, или его фармацевтически приемлемая

соль в нефиксированной комбинации каждый находится в форме твердой фармацевтической композиции, а твердая фармацевтическая композиция соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и твердая фармацевтическая композиция энтекавира или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата или твердая фармацевтическая композиция тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли не находятся в одном и том же саше.

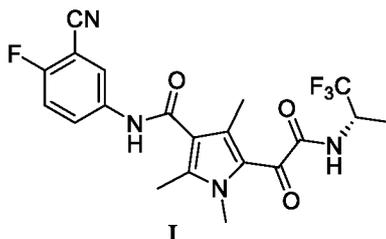
16. Применение фармацевтической комбинации по любому из пп. 1-15 для получения лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

17. Способ лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, включающий введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества фармацевтической комбинации по любому из пп. 1-15.

18. Фармацевтическая комбинация для использования в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, где фармацевтическая комбинация выбрана из фармацевтической комбинации по любому из пп. 1-15.

19. Применение фармацевтической комбинации по любому из пп. 1-15 для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

20. Набор для использования в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, содержащий: (а) первую фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента; и (б) вторую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор обратной транскриптазы или его фармацевтически приемлемое пролекарство, его фармацевтически приемлемую соль или их сольват в качестве активного ингредиента; и возможно (в) инструкцию по комбинированному использованию соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора обратной транскриптазы или его фармацевтически приемлемого пролекарства, его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата:



21. Набор по п. 20, где ингибитор обратной транскриптазы, или его фармацевтически приемлемое пролекарство, его фармацевтически приемлемая соль или их сольват выбран из группы состоящей из: энтекавира или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата и тенофовира, или его фармацевтически приемлемого пролекарства, или его фармацевтически приемлемой соли.