

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491291 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/7056* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.11.18

(54) ПРИМЕНЕНИЕ МАРИБАВИРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ НА ЕГО
ОСНОВЕ

(31) 63/281,206

(32) 2021.11.19

(33) US

(86) PCT/US2022/050341

(87) WO 2023/091625 2023.05.25

(71) Заявитель:

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:

Сон Хэн, Сун Кефенг, Краутемел
Мэттью, Чэнь Грейс, Чжу Энди З.Кс.,
Мичон Ингрид Николль, Берт Ховард
Джеймс, Бартер Зоуи Элизабет,
Нойхофф Зибилле (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Характеристика свойств лекарственного взаимодействия и фармакологических свойств марибавира применима для информирования о потенциальных лекарственных взаимодействиях и стратегиях введения дозы при введении с сопутствующими лекарственными препаратами.

202491291
A1

202491291
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581163EA/022

ПРИМЕНЕНИЕ МАРИБАВИРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/281206, поданной 19 ноября 2021 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Цитомегаловирусная (CMV) инфекция и заболевание являются значительными осложнениями после трансплантации и ассоциированы со значительной заболеваемостью и снижением долгосрочной выживаемости среди реципиентов трансплантата. В настоящее время утвержденные средства терапии инфекции CMV у реципиентов трансплантата отсутствуют.

[3] Пациенты, перенесшие трансплантацию, часто получают многочисленные сопутствующие лекарственные препараты для лечения своих сопутствующих заболеваний. Характеристика свойств лекарственного взаимодействия и фармакологических свойств марибавира применима для информирования о потенциальных лекарственных взаимодействиях и стратегиях введения дозы при введении с сопутствующими лекарственными препаратами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[4] Марибавир представляет собой бензимидазол рибозид и является перорально доступным противовирусным лекарственным препаратом против цитомегаловируса (CMV). Марибавир также известен под торговым названием LIVTENCITYTM. Как правило, пациентам (например, взрослым и/или детям старше 12 лет с массой тела по меньшей мере 35 кг) вводят 400 мг марибавира перорально два раза в день. Однако в некоторых аспектах настоящего изобретения признается, что при совместном введении с определенными лекарственными средствами (например, индуктором цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), таким как карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, индуктором р-гликопротеина (P-gp), иммунодепрессантом, антиаритмическим средством, таким как дигоксин, ганцикловир или валганцикловир), доза марибавира и/или совместно вводимого лекарственного средства должна контролироваться, изменяться (например, повышаться или снижаться) или отменяться.

[5] В некоторых аспектах настоящее изобретение демонстрирует, среди прочего, потенциальные лекарственные взаимодействия с марибавиром и то, как они влияют на экспозицию марибавира и/или индуктора CYP3A4. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения инфекции CMV у пациента, страдающего от нее, включающим:

введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает или получал индуктор CYP3A4 до введения марибавира; и

отмену введения индуктора СУР3А4 до введения марибавира.

[6] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения инфекции CMV у пациента, страдающего от нее, включающим:

введение пациенту исходного терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает индуктор СУР3А4; и

повышение количества марибавира, вводимого пациенту.

[7] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения инфекции CMV у пациента, страдающего от нее, включающим:

введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получал индуктор СУР3А4 до введения марибавира.

[8] В некоторых вариантах осуществления индуктор СУР3А4 выбран из группы, состоящей из рифампина, авасимиба, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, феноталата и зверобоя. В некоторых вариантах осуществления индуктор СУР3А4 снижает экспозицию марибавира. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят исходное терапевтически эффективное количество марибавира, и количество марибавира повышается при совместном введении индуктора СУР3А4. В некоторых вариантах осуществления исходное терапевтически эффективное количество марибавира составляет около 400 мг перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления количество марибавира повышается до количества от около 800 мг до около 1200 мг перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления представленные способы дополнительно включают стадию мониторинга концентрации марибавира и/или индуктора СУР3А4 в крови пациента (например, в цельной крови или плазме крови).

[9] В некоторых аспектах настоящее изобретение демонстрирует, среди прочего, потенциальные лекарственные взаимодействия с марибавирусом и то, как они влияют на экспозицию марибавира и/или иммунодепрессанта. В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает или получал иммунодепрессант. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из такролимуса, циклоспорина, эверолимуса, сиролимуса, преднизона и микофенолата. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из такролимуса, циклоспорина, эверолимуса и сиролимуса. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой такролимус. В некоторых вариантах осуществления представлены способы, дополнительно включающие стадию мониторинга уровней иммунодепрессанта после отмены введения марибавира (например, по сравнению с эталонным или стандартным уровнем). В некоторых вариантах осуществления представленные способы дополнительно включают стадию повышения количества иммунодепрессанта, вводимого пациенту (например, до количества иммунодепрессанта, вводимого до начала введения марибавира).

[10] В некоторых вариантах осуществления такролимус вводят в исходной дозе и

контролируют остаточные концентрации в цельной крови. В некоторых вариантах осуществления исходная доза (например, до введения марибавира или при совместном введении марибавира) вводимого такролимуса составляет от около 0,075 мг/кг/день до около 0,3 мг/кг/день. В некоторых вариантах осуществления такролимус вводят перорально в капсулах по 0,5 мг, 1,0 мг или 5,0 мг каждая. В некоторых вариантах осуществления такролимус вводят путем инъекции в концентрации 5,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления такролимус вводят в виде пероральной суспензии в пакетах гранул с унифицированной дозой 1 мг. В некоторых вариантах осуществления наблюдаемую остаточную концентрацию такролимуса в цельной крови контролируют в течение периода времени от около 0 месяцев до около 12 месяцев от исходного введения такролимуса. В некоторых вариантах осуществления наблюдаемую остаточную концентрацию такролимуса в цельной крови контролируют при первоначальном введении, при совместном введении и при отмене введения марибавира. В некоторых вариантах осуществления наблюдаемая минимальная концентрация такролимуса в цельной крови составляет от около 4 до около 20 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления такролимус вводят в начальной дозе от около 0,03% до около 0,1% (масс./масс.) на грамм мази. В некоторых вариантах осуществления такролимус вводят местно в основании, выбранном из группы, состоящей из минерального масла, парафина, пропиленкарбоната, белого вазелина и белого воска.

[11] В некоторых вариантах осуществления дозу такролимуса корректируют при одновременном введении с марибавиром. В некоторых вариантах осуществления марибавир вводят совместно в концентрации 400 мг, 800 мг или 1200 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления совместное введение марибавира повышает экспозицию такролимуса на около 50%.

[12] В некоторых аспектах настоящее изобретение демонстрирует, среди прочего, потенциальные лекарственные взаимодействия с марибавиром и то, как они влияют на экспозицию марибавира и/или антиаритмического средства (например, дигоксина). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения инфекции CMV у пациента, страдающего от нее, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает или получал антиаритмическое средство (например, дигоксин). В некоторых вариантах осуществления представленные способы дополнительно включают мониторинг уровней дигоксина в сыворотке крови пациента. В некоторых вариантах осуществления представленные способы дополнительно включают стадию снижения количества дигоксина, вводимого пациенту (например, до количества антиаритмического средства, которое вводили до начала введения марибавира).

[13] В некоторых аспектах настоящее изобретение демонстрирует, среди прочего, потенциальные лекарственные взаимодействия с марибавиром и то, как они влияют на экспозицию марибавира и/или ганцикловира или валганцикловира. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения

цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающим:

введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает или получал ганцикловир или валганцикловир до введения марибавира;

и

отмену введения ганцикловира или валганцикловира до введения марибавира.

[14] В некоторых вариантах осуществления концентрацию марибавира и/или другого совместно вводимого лекарственного средства (например, индуктора CYP3A4, такого как карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, индуктора р-гликопротеина (P-gp), иммунодепрессанта, антиаритмического средства, такого как дигоксин, ганцикловир или валганцикловир) контролируют при исходном введении, во время совместного введения и при отмене введения марибавира.

[15] В некоторых вариантах осуществления пациент является рефрактерным к лечению одним или более другими лекарственными средствами для лечения инфекции CMV (например, ганцикловиром, валганцикловиром, цидофовиром или фоскарнетом). В некоторых вариантах осуществления марибавир вводят независимо от приема пищи. В некоторых вариантах осуществления пациент является реципиентом трансплантата (например, реципиентом трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или реципиентом трансплантата солидного органа). В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой взрослого или ребенка старше 12 лет и с массой тела более 35 кг.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[16] Фиг. 1. Сдвиг IC_{50} марибавира в анализе, зависимом от концентрации, с HLM для CYP3A с мидазоламом (A) или тестостероном (B) в качестве субстрата зонда. CYP, цитохром P450; HLM, микротомы печени человека; IC_{50} , полумаксимальная ингибирующая концентрация; NADPH, никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

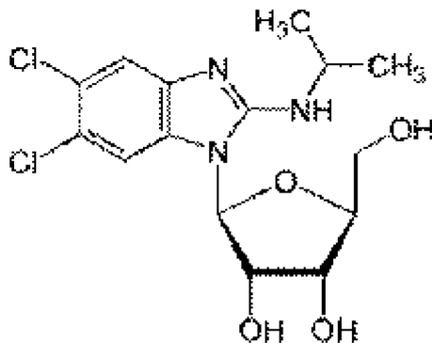
[17] Фиг. 2. Наблюдаемая константа скорости инактивации фермента в зависимости от концентрации ингибитора TDI CYP3A с помощью марибавира с (A) мидазоламом или (B) тестостероном в качестве субстрата зонда. CYP, цитохром P450; K_I , концентрация ингибитора при полумаксимальной инактивации фермента; k_{inact} , максимальная константа скорости инактивации фермента; k_{obs} , наблюдаемая константа скорости инактивации фермента; TDI, зависимое от времени ингибирование.

[18] Фиг. 3. Оценка индукции E_{max} и EC_{50} экспрессии mRNA CYP3A4 с помощью марибавира посредством нелинейной регрессии данных, полученных от трех доноров гепатоцитов человека. Для донора 3 n представляет собой коэффициент сигмоидности, который учитывает форму кривой; EC_{50} , полумаксимальная эффективная концентрация; E_{max} , максимальный эффект.

[19] Фиг. 4. Оценка IC_{50} марибавира по оттоку с помощью P-gp дигоксина (как определено скорректированным соотношением оттока) в культивируемых клетках Caco-2. IC_{50} , полумаксимальная ингибирующая концентрация; P-gp, P-гликопротеин.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[20] Марибавир ((2S,3S,4R,5S)-2-(5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол), соединение, имеющее химическую структуру:



является мощным и перорально биодоступным противовирусным средством для лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции и заболевания у реципиентов трансплантата. Реципиенты трансплантата подвергаются значительному риску инфицирования CMV, а также часто получают многочисленные сопутствующие лекарственные препараты для лечения своих сопутствующих заболеваний. Таким образом, оценка потенциала лекарственных взаимодействий между марибавиром и проспективными средствами терапии является применимой. Кроме того, понимание клинической фармакологии марибавира необходимо для определения оптимальной стратегии введения дозы у реципиентов трансплантата, которые часто имеют множественные сопутствующие заболевания и требуют сложных режимов сопутствующих средств терапии.

1. Определения

[21] Используемый в данном документе термин «около», при использовании со ссылкой на числовое значение, означает $\pm 10\%$ от этого значения. Например, доза, которая содержит «около 100 мг» марибавира, включает любое количество марибавира в диапазоне от 90 мг до 110 мг.

[22] Используемый в данном документе термин «эталон» описывает стандарт или контроль, по отношению к которому проводят сравнение. Например, в некоторых вариантах осуществления средство, животное, индивидуум, популяцию, образец, последовательность или значение, представляющие интерес, сравнивают с эталонным или контрольным средством, животным, индивидуумом, популяцией, образцом, последовательностью или значением. В некоторых вариантах осуществления эталон или контроль тестируют и/или определяют по сути одновременно с тестированием или определением, представляющими интерес. В некоторых вариантах осуществления эталон или контроль представляет собой хронологический эталон или контроль, необязательно воплощенный в материальной среде. Как правило, как будет понятно специалистам в данной области техники, эталон или контроль определяют или характеризуют в условиях или обстоятельствах, сопоставимых с оцениваемыми. Специалистам в данной области техники будет понятно, когда присутствует достаточное сходство, чтобы оправдать

использование и/или сравнение с конкретным возможным эталоном или контролем.

[23] Термины «лечить» или «осуществление лечения», используемые в данном документе, относятся к частичному или полному облегчению, ингибированию, нормализации и/или смягчению нарушения или состояния или одного или более симптомов нарушения или состояния. Используемые в данном документе термины «лечение», «лечить» и «осуществление лечения» относятся к частичному или полному облегчению, ингибированию, нормализации и/или смягчению нарушения или состояния или одного или более симптомов нарушения или состояния, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления средство лечения можно вводить после развития одного или более симптомов. В некоторых вариантах осуществления термин «лечение» включает остановку прогрессирования заболевания или нарушения. Лечение также может быть продолжено после исчезновения симптомов, например, для предупреждения или задержки их рецидива. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления термин «лечение» включает предупреждение рецидива или повторного появления заболевания или нарушения.

2. Режимы введения дозы

[24] В некоторых аспектах настоящего изобретения признается, что при совместном введении с определенными лекарственными средствами (например, индуктором CYP3A4, таким как карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, индуктором р-гликопротеина (P-gp), иммунодепрессантом, антиаритмическим средством, таким как дигоксин, ганцикловир или валганцикловир) марибавира и/или совместно вводимого лекарственного средства должна контролироваться, изменяться (например, повышаться или снижаться) или отменяться.

[25] В некоторых вариантах осуществления марибавир вводят пациентам в дозе около 400 мг перорально два раза в день («стандартная доза»). В некоторых вариантах осуществления пациент получал исходное терапевтически эффективное количество марибавира, например, до получения дополнительного совместно вводимого лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления исходное терапевтически эффективное количество марибавира представляет собой стандартную дозу (400 мг перорально, два раза в день). В некоторых вариантах осуществления марибавир вводят в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления марибавир вводят в виде таблетки, содержащей 200 мг марибавира. В некоторых вариантах осуществления представленные способы включают введение марибавира пациенту независимо от приема пищи.

[26] В некоторых вариантах осуществления при совместном введении с определенными лекарственными средствами (например, индуктором CYP3A4, таким как карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, индуктором р-гликопротеина (P-gp), иммунодепрессантом, антиаритмическим средством, таким как дигоксин, ганцикловир или валганцикловир) доза марибавира изменяется (например, повышается или снижается) по сравнению со стандартной дозой (400 мг перорально, два раза в день). В некоторых

вариантах осуществления количество марибавира повышают до около 800 мг или около 1200 мг перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления количество марибавира повышают до около 800 мг перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления количество марибавира повышают до около 1200 мг перорально два раза в день.

[27] В некоторых вариантах осуществления при совместном введении с определенными лекарственными средствами (например, индуктором CYP3A4, таким как карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, индуктором р-гликопротеина (P-gp), иммунодепрессантом, антиаритмическим средством, таким как дигоксин, ганцикловир или валганцикловир) доза совместно вводимого лекарственного средства изменяется (например, повышается или снижается) по сравнению с рекомендуемым количеством, указанным в его этикетке. В некоторых вариантах осуществления доза совместно вводимого лекарственного средства снижается по сравнению со стандартным режимом введения дозы. В некоторых вариантах осуществления представлены способы, дополнительно включающие стадию мониторинга уровней совместно вводимого лекарственного средства после отмены введения марибавира (например, по сравнению с эталонным или стандартным уровнем). В некоторых вариантах осуществления представленные способы дополнительно включают стадию повышения количества совместно вводимого лекарственного средства, вводимого пациенту (например, до количества совместно вводимого лекарственного средства, которое вводили до начала введения марибавира).

а. Марибавира и индукторы CYP3A4

[28] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлено признание того, что марибабир в основном метаболизируется CYP3A4. В качестве дополнения или в качестве альтернативы в настоящем изобретении представлено признание того, что лекарственные средства, которые являются индукторами CYP3A4, снижают концентрации марибавира в плазме крови и могут приводить к снижению вирусологического ответа. В некоторых вариантах осуществления совместное введение марибавира с определенными индукторами CYP3A4 не рекомендуется, и/или режимы введения дозы одного или обоих лекарственных средств должны быть изменены.

[29] В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения инфекции CMV у пациента, страдающего от нее, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает или получал индуктор CYP3A4 до введения марибавира. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают отмену введения индуктора CYP3A4 до введения марибавира. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повышение количества марибавира, вводимого пациенту.

[30] В некоторых вариантах осуществления индуктор CYP3A4 выбран из группы, состоящей из рифампина, авасимиба, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, фенобарбитала и зверобоя. В некоторых вариантах осуществления индуктор CYP3A4

выбран из группы, состоящей из рифампицина, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, фенобарбитала и зверобоя. В некоторых вариантах осуществления индуктор СYP3A4 выбран из группы, состоящей из рифампицина, рифабутина и зверобоя. В некоторых вариантах осуществления индуктор СYP3A4 выбран из группы, состоящей из карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала. В некоторых вариантах осуществления индуктор СYP3A4 представляет собой сильный индуктор СYP3A4. Сильный индуктор СYP3A4 включает, например, рифампин, рифабутин и зверобой. В некоторых вариантах осуществления индукторы СYP3A4 можно вводить в соответствии с утвержденными режимами введения дозы для пациента, подлежащего лечению (например, одобренной FDA США дозировкой для данного показания).

[31] В некоторых вариантах осуществления индуктор СYP3A4 также является индуктором р-Gr. В некоторых вариантах осуществления индуктор СYP3A4 также снижает экспозицию марибавира.

[32] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения инфекции CMV у пациента, страдающего от нее, включающим:

введение терапевтически эффективного количества марибавира пациенту (например, 400 мг перорально два раза в день), где пациент получает или получал индуктор цитохрома P450 3A4 (СYP3A4) до введения марибавира; и

отмену введения индуктора СYP3A4 до введения марибавира.

[33] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения инфекции CMV у пациента, страдающего от нее, включающим:

введение исходного терапевтически эффективного количества марибавира пациенту (например, 400 мг перорально два раза в день), где пациент получает индуктор цитохрома P450 3A4 (СYP3A4); и

повышение количества марибавира, вводимого пациенту.

[34] В некоторых вариантах осуществления исходное терапевтически эффективное количество марибавира представляет собой стандартную дозу (400 мг перорально, два раза в день). В некоторых вариантах осуществления количество марибавира повышают до около 800 мг или около 1200 мг перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления количество марибавира повышают до около 800 мг перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления количество марибавира повышают до около 1200 мг перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, где индуктор СYP3A4 представляет собой карбамазепин, количество марибавира повышают до около 800 мг марибавира перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, где индуктор СYP3A4 представляет собой фенитоин или фенобарбитал, количество марибавира повышают до около 1200 мг марибавира перорально два раза в день.

[35] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения инфекции CMV у пациента, страдающего от нее, включающим:

введение терапевтически эффективного количества марибавира пациенту (например, 800 мг или около 1200 мг перорально, два раза в день), где пациент получал

индуктор цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) до введения марибавира.

[36] В некоторых вариантах осуществления, где пациент получал индуктор CYP3A4 до введения марибавира, терапевтически эффективное количество марибавира составляет около 800 мг или около 1200 мг перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, где индуктор CYP3A4 представляет собой карбамазепин, количество вводимого марибавира составляет около 800 мг перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления, где индуктор CYP3A4 представляет собой фенитоин или фенобарбитал, количество вводимого марибавира составляет около 1200 мг перорально два раза в день.

[37] Тщательно характеризовали потенциал лекарственного взаимодействия марибавира с ферментами цитохрома P450 и P-гликопротеином (P-gp). Обратимое ингибирование, зависящее от времени ингибирование и индукцию CYP оценивали в присутствии марибавира с использованием клеток человека или клеточных линий человеческого происхождения. Также оценивали ингибирование P-gp.

[38] Марибавир не был обратимым ингибитором CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4, но был слабым ингибитором CYP1A2, CYP2C9 и CYP2C19 (полумаксимальная ингибирующая концентрация, или IC₅₀, составляла 40, 18 и 35 мкМ соответственно).

[39] Марибавир не был зависимым от времени ингибитором CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6. Однако он представлял собой зависимый от времени ингибитор CYP3A4, что видно из значений сдвига IC₅₀, представленных на фиг. 1. При использовании мидазолама и тестостерона в качестве субстратов зонда значения IC₅₀ для марибавира были выше 1,9 и 3,2 мкМ соответственно. Концентрация марибавира при полумаксимальной инактивации фермента, или K_i, CYP3A составляла 41,2 мкМ и 167 мкМ с мидазоламом и тестостероном соответственно, как показано на фиг. 2.

[40] Марибавир не был индуктором mRNA CYP1A2 или CYP2B6, но был слабым индуктором mRNA CYP3A4 *in vitro*, демонстрируя более чем 14-кратное повышение индукции mRNA и более чем 30% повышение уровней положительного контроля. Однако эффекты различались у разных доноров, как показано на фиг. 3. Полумаксимальная эффективная концентрация, или EC₅₀, марибавира составляла более 5 мкМ для всех доноров.

[41] Как показано на фиг. 4, марибавир продемонстрировал зависимое от концентрации ингибирование P-gp-опосредованного оттока дигоксина. IC₅₀ марибавира в данном случае составляла 33,8 мкМ.

[42] Данные, представленные в данном документе, в частности, в примере 1, демонстрируют концентрации марибавира, необходимые для наблюдаемых уровней ингибирования *in vitro* или индукции P-gp и/или некоторых CYP.

b. Марибавир и иммунодепрессанты

[43] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении признается, что марибавир может повышать концентрации некоторых иммунодепрессантов, которые

представляют собой субстраты CYP3A4 и/или P-gp, где минимальные изменения концентрации могут приводить к серьезным нежелательным явлениям. В качестве дополнения или в качестве альтернативы следует часто контролировать уровни иммунодепрессантов путем лечения марибавирусом, и особенно после начала введения и после отмены марибавируса, и при необходимости корректировать дозу иммунодепрессантов.

[44] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения инфекции CMV у пациента, страдающего от нее, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавируса (например, 400 мг перорально два раза в день), где пациент получает или получал иммунодепрессант. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают мониторинг уровней иммунодепрессанта (например, в цельной крови или плазме крови). В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают снижение количества иммунодепрессанта, вводимого пациенту. В некоторых вариантах осуществления марибавирус также повышает экспозицию иммунодепрессанта. В некоторых вариантах осуществления представленные способы дополнительно включают стадию мониторинга уровней иммунодепрессанта после отмены введения марибавируса (например, по сравнению с эталонным или стандартным уровнем). В некоторых вариантах осуществления представленные способы дополнительно включают стадию повышения количества иммунодепрессанта, вводимого пациенту (например, до количества иммунодепрессанта, вводимого до начала введения марибавируса).

[45] В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из такролимуса, циклоспорина, эверолимуса, сиролимуса, преднизона и микофенолата. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из такролимуса, циклоспорина, эверолимуса и сиролимуса. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой такролимус. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из такролимуса, циклоспорина, эверолимуса, преднизона и микофенолата. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой такролимус. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой эверолимус. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой циклоспорин. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой сиролимус.

[46] В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессанты можно вводить в соответствии с утвержденными режимами введения дозы для пациента, подлежащего лечению (например, одобренной FDA США дозировкой такролимуса). В некоторых вариантах осуществления такролимус вводят в виде стабильной дозы, два раза в день, с общей суточной дозой от около 0,5 мг до около 16 мг.

[47] В некоторых вариантах осуществления такролимус вводят в исходной дозе и контролируют остаточные концентрации в цельной крови. В некоторых вариантах

осуществления исходная доза (например, до введения марибавира или при совместном введении марибавира) вводимого такролимуса составляет от около 0,075 мг/кг/день до около 0,3 мг/кг/день. В некоторых вариантах осуществления такролимус вводят перорально в капсулах по 0,5 мг, 1,0 мг или 5,0 мг каждая. В некоторых вариантах осуществления такролимус вводят путем инъекции в концентрации 5,0 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления такролимус вводят в виде пероральной суспензии в пакетах гранул с унифицированной дозой 1 мг. В некоторых вариантах осуществления наблюдаемую остаточную концентрацию такролимуса в цельной крови контролируют в течение периода времени от около 0 месяцев до около 12 месяцев от исходного введения такролимуса. В некоторых вариантах осуществления наблюдаемую остаточную концентрацию такролимуса в цельной крови контролируют при первоначальном введении, при совместном введении и при отмене введения марибавира. В некоторых вариантах осуществления наблюдаемая минимальная концентрация такролимуса в цельной крови составляет от около 4 до около 20 нг/мл. В некоторых вариантах осуществления исходная доза вводимого такролимуса составляет от около 0,03% до около 0,1% (масс./масс.) на грамм мази. В некоторых вариантах осуществления такролимус вводят местно в основании, выбранном из группы, состоящей из минерального масла, парафина, пропиленкарбоната, белого вазелина и белого воска. В некоторых вариантах осуществления совместное введение марибавира повышает экспозицию такролимуса на около 50%.

[48] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества иммунодепрессанта для профилактики или лечения отторжения органа и/или заболевания «трансплантат против хозяина», при этом улучшение включает введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира. В некоторых вариантах осуществления улучшение дополнительно включает стадию снижения количества получаемого иммунодепрессанта. В некоторых вариантах осуществления улучшение дополнительно включает стадию снижения количества получаемого иммунодепрессанта, при этом иммунодепрессант представляет собой такролимус.

[49] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы профилактики или лечения отторжения органа и/или заболевания «трансплантат против хозяина» у пациента, нуждающегося в этом, где пациент получает или получал терапевтически эффективное количество иммунодепрессанта, при этом улучшение включает введение терапевтически эффективного количества марибавира пациенту. В некоторых вариантах осуществления улучшение дополнительно включает стадию снижения количества получаемого иммунодепрессанта. В некоторых вариантах осуществления улучшение дополнительно включает стадию снижения количества получаемого иммунодепрессанта, при этом иммунодепрессант представляет собой такролимус.

[50] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении

представлены способы профилактики или лечения отторжения органа и/или заболевания «трансплантат против хозяина» у пациента, нуждающегося в этом, где пациент получает или получал терапевтически эффективное количество марибавира, при этом улучшение включает введение терапевтически эффективного количества иммунодепрессанта пациенту. В некоторых вариантах осуществления улучшение дополнительно включает стадию снижения количества получаемого иммунодепрессанта. В некоторых вариантах осуществления улучшение дополнительно включает стадию снижения количества получаемого иммунодепрессанта, при этом иммунодепрессант представляет собой такролимус.

c. Марибавир и дигоксин

[51] Дигоксин является антиаритмическим лекарственным средством, наиболее часто применяемым при фибрилляции предсердий, трепетании предсердий и сердечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении признается, что марибавир имеет потенциал повышения концентрации лекарственного средства дигоксина, который представляет собой субстрат P-gp, где минимальные изменения концентрации могут приводить к серьезным нежелательным явлениям. В качестве дополнения или в качестве альтернативы следует часто контролировать уровни дигоксина путем лечения марибавиром, и особенно после начала введения и после отмены марибавира, и при необходимости корректировать дозу иммунодепрессанта.

[52] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает или получал дигоксин. В некоторых вариантах осуществления представленные способы дополнительно включают мониторинг уровней дигоксина (например, в цельной крови или плазме крови). В некоторых вариантах осуществления представленные способы дополнительно включают уменьшение количества дигоксина, вводимого пациенту, например, по сравнению с количеством до совместного введения марибавира, такого как одобренная FDA США дозировка. В некоторых вариантах осуществления дигоксин вводят в виде 0,5 мг один раз в день.

d. Марибавир и ганцикловир или валганцикловир

[53] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении признается, что марибавир может антагонизировать противовирусную активность ганцикловира и/или валганцикловира путем ингибирования киназы pUL97 CMV человека, которая необходима для активации/фосфорилирования ганцикловира и валганцикловира.

[54] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает или получал ганцикловир и/или валганцикловир. В некоторых вариантах осуществления представленные способы дополнительно включают отмену введения ганцикловира и/или валганцикловира до

введения марибавира. В некоторых вариантах осуществления представлены способы, дополнительно включающие стадию мониторинга уровней ганцикловира и/или валганцикловира (например, в цельной крови или плазме крови) после отмены введения марибавира (например, по сравнению с эталонным или стандартным уровнем). В некоторых вариантах осуществления представленные способы дополнительно включают стадию повышения количества ганцикловира и/или валганцикловира, вводимого пациенту (например, до количества ганцикловира и/или валганцикловира, вводимого до начала введения марибавира).

3. Пациенты

[55] Как описано выше и в данном документе, в способах настоящего изобретения представлено введение марибавира и совместно вводимого лекарственного средства (например, индуктора CYP3A4, такого как карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, индуктора р-гликопротеина (P-gp), иммунодепрессанта, антиаритмического средства, такого как дигоксин, ганцикловир или валганцикловир) пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает от инфекции CMV. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает от посттрансплантационной инфекции CMV. В некоторых вариантах осуществления пациент является реципиентом трансплантата. В некоторых вариантах осуществления пациент является реципиентом трансплантата гемопоэтических стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления пациент является реципиентом трансплантата солидного органа (например, печени, почек, легких, сердца, поджелудочной железы, кишечника).

[56] В некоторых вариантах осуществления пациент является рефрактерным к лечению одним или более другими лекарственными средствами для лечения инфекции CMV. В некоторых вариантах осуществления пациент является рефрактерным с генотипической устойчивостью к лечению одним или более другими лекарственными средствами для лечения инфекции CMV. В некоторых вариантах осуществления пациент является рефрактерным без генотипической устойчивости к лечению одним или более другими лекарственными средствами для лечения инфекции CMV. В некоторых вариантах осуществления пациент является рефрактерным к лечению одним или более из ганцикловира, валганцикловира, цидофовира или фоскарнета. В некоторых вариантах осуществления пациент является рефрактерным к лечению ганцикловиром или валганцикловиром. В некоторых вариантах осуществления пациент является рефрактерным к лечению ганцикловиром. В некоторых вариантах осуществления пациент является рефрактерным к лечению валганцикловиром.

[57] В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой взрослого или ребенка старше 12 лет и с массой тела более 35 кг. В некоторых вариантах осуществления пациент является взрослым. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой ребенка. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой ребенка старше 12 лет. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой ребенка с массой тела более 35 кг. В некоторых вариантах

осуществления пациент представляет собой ребенка старше 12 лет и с массой тела более 35 кг.

4. Оценка потенциала лекарственного взаимодействия марибавира с лекарственными средствами с использованием данных клинических исследований фазы I и доклинических исследований in vitro

[58] Потенциал лекарственных взаимодействий марибавира описан в примере 3.

[59] Накопленные данные показали, что марибавир метаболизируется в основном в печени, а почечный клиренс является незначительным (представляет менее 5 процентов). VP 44469 (N-деалкилированный марибавир) представлял собой основной метаболит марибавира как в моче, так и в кале. В плазме крови неизмененные марибавир и VP 44469 составляли примерно 69% и 9,8% от общей радиоактивности соответственно. Печеночный метаболизм марибавира был в основном обусловлен цитохромом P450. CYP3A4 и CYP1A2 отвечали за 70-85% и 15-30% сигнальных путей, управляемых CYP соответственно. На глюкуронизацию приходилось менее 20% метаболизма.

[60] Клинически значимые лекарственные взаимодействия приведены в таблице 1-А примера 3. Сильные индукторы CYP3A4 и P-гр снижают экспозицию марибавира, что требует повышения дозы марибавира. Ингибиторы CYP3A4 и/или P-гр могут повышать экспозицию марибавира. Однако предыдущие данные по безопасности и переносимости указывают на то, что при применении ингибиторов CYP3A4 и/или P-гр снижение дозы не требуется. Марибавир может повышать экспозицию иммунодепрессантов, поэтому следует рассмотреть возможность мониторинга сопутствующих иммунодепрессантов.

5. Клиническая фармакология марибавира

[61] После перорального введения марибавир быстро и хорошо всасывался, при этом пиковые концентрации обычно достигались в течение 1-3 часов; на экспозицию не влиял прием пищи; и биодоступность не изменялась при измельчении таблетки или при ее приеме с антацидами.

[62] Марибавир метаболизировался в печени посредством путей цитохрома P450 3A4 и 1A2. Менее 5 процентов марибавира выводилось через почки. Марибавир продемонстрировал период полужизни от примерно 5 до 7 часов.

[63] Было обнаружено, что марибавир представляет низкий риск лекарственных взаимодействий. Было обнаружено, что совместное введение сильных индукторов CYP3A4 снижает экспозицию марибавира, что требует повышения дозы марибавира. На некоторые иммунодепрессанты, такие как такролимус, может влиять марибавир, который повышает экспозицию такролимуса на 51%.

[64] В заключение, марибавир является подходящим средством лечения инфекций CMV у широкого круга реципиентов трансплантата. Его можно принимать независимо от приема пищи, и у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью или почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Марибавир имеет низкий потенциал лекарственного взаимодействия, и требуется минимальная коррекция дозы (например, только при одновременном приеме с индукторами CYP3A4 или некоторыми

иммунодепрессантами), и эффекты на интервал QT отсутствуют.

Иллюстративные варианты осуществления

[65] Следующие пронумерованные варианты осуществления, не являющиеся ограничивающими, являются иллюстративными для определенных аспектов настоящего изобретения:

1. Способ лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает или получал индуктор цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) до введения марибавира; и

отмену введения индуктора CYP3A4 до введения марибавира.

2. Способ по варианту осуществления 1, где индуктор CYP3A4 выбран из группы, состоящей из рифампина, авасимиба, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, фенобарбитала и зверобоя.

3. Способ по вариантам осуществления 1 или 2, где индуктор CYP3A4 представляет собой сильный индуктор CYP3A4.

4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, где индуктор CYP3A4 выбран из группы, состоящей из рифампина, рифабутина и зверобоя.

5. Способ по любому из вариантов осуществления 1-4, включающий введение пациенту около 400 мг марибавира перорально два раза в день.

6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, включающий введение марибавира пациенту независимо от приема пищи.

7. Способ лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающий:

введение пациенту исходного терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает индуктор цитохрома P450 3A4 (CYP3A4); и

повышение количества марибавира, вводимого пациенту.

8. Способ по варианту осуществления 7, где индуктор CYP3A4 выбран из группы, состоящей из рифампина, авасимиба, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, фенобарбитала и зверобоя.

9. Способ по варианту осуществления 7 или 8, где индуктор CYP3A4 выбран из группы, состоящей из рифампина, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, фенобарбитала и зверобоя.

10. Способ по любому из вариантов осуществления 7-9, где индуктор CYP3A4 выбран из группы, состоящей из карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала.

11. Способ по любому из вариантов осуществления 7-10, где пациент получал терапевтически эффективное количество марибавира до получения индуктора CYP3A4 («исходное терапевтически эффективное количество»), составляющее около 400 мг марибавира перорально два раза в день.

12. Способ по любому из вариантов осуществления 7-11, где количество

марибавира повышают до около 800 или около 1200 мг марибавира перорально два раза в день.

13. Способ по любому из вариантов осуществления 7-12, где индуктор СYP3A4 представляет собой карбамазепин, и количество марибавира повышают до около 800 мг марибавира перорально два раза в день.

14. Способ по любому из вариантов осуществления 7-12, где индуктор СYP3A4 представляет собой фенитоин или фенобарбитал, и количество марибавира повышают до около 1200 мг марибавира перорально два раза в день.

15. Способ лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получал индуктор цитохрома P450 3A4 (СYP3A4) до введения марибавира.

16. Способ по варианту осуществления 15, где индуктор СYP3A4 выбран из группы, состоящей из рифампина, авасимиба, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, фенобарбитала и зверобоя.

17. Способ по варианту осуществления 15 или 16, где индуктор СYP3A4 выбран из группы, состоящей из рифампина, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, фенобарбитала и зверобоя.

18. Способ по любому из вариантов осуществления 15-17, где индуктор СYP3A4 выбран из группы, состоящей из карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала.

19. Способ по любому из вариантов осуществления 15-18, где количество вводимого марибавира составляет около 800 или около 1200 мг перорально два раза в день.

20. Способ по любому из вариантов осуществления 15-19, где индуктор СYP3A4 представляет собой карбамазепин, и количество вводимого марибавира составляет около 800 мг перорально два раза в день.

21. Способ по любому из вариантов осуществления 15-19, где индуктор СYP3A4 представляет собой фенитоин или фенобарбитал, и количество вводимого марибавира составляет около 1200 мг перорально два раза в день.

22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, где индуктор СYP3A4 снижает экспозицию марибавира.

23. Способ лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает или получал иммунодепрессант.

24. Способ по варианту осуществления 23, дополнительно включающий стадию мониторинга уровней иммунодепрессанта после начала введения марибавира (например, по сравнению с эталонным или стандартным уровнем).

25. Способ по варианту осуществления 23 или 24, дополнительно включающий стадию снижения количества иммунодепрессанта, вводимого пациенту.

26. Способ по любому из вариантов осуществления 23-25, дополнительно

включающий стадию мониторинга уровней иммунодепрессанта после отмены введения марибавира (например, по сравнению с эталонным или стандартным уровнем).

27. Способ по варианту осуществления 26, дополнительно включающий стадию повышения количества иммунодепрессанта, вводимого пациенту (например, до количества иммунодепрессанта, вводимого до начала введения марибавира).

28. Способ по любому из вариантов осуществления 23-27, где иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из такролимуса, циклоспорина, эверолимуса, сиролимуса, преднизона и микофенолата.

29. Способ по любому из вариантов осуществления 23-28, где иммунодепрессант выбран из группы, состоящей из такролимуса, циклоспорина, эверолимуса и сиролимуса.

30. Способ лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает или получал дигоксин.

31. Способ по варианту осуществления 30, дополнительно включающий стадию мониторинга уровней дигоксина.

32. Способ по варианту осуществления 30 или 31, дополнительно включающий стадию снижения количества дигоксина, вводимого пациенту.

33. Способ по одному из вариантов осуществления 1-32, где пациент является рефрактерным к лечению одним или более другими лекарственными средствами для лечения инфекции CMV.

34. Способ по одному из вариантов осуществления 1-33, где пациент является рефрактерным к лечению одним или более из ганцикловира, валганцикловира, цидофовира или фоскарнета.

35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, где пациент является рефрактерным к лечению с генотипической устойчивостью.

36. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, где пациент является рефрактерным к лечению без генотипической устойчивости.

37. Способ лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающий:

введение пациенту терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает или получал ганцикловир или валганцикловир до введения марибавира;
и

отмену введения ганцикловира или валганцикловира до введения марибавира.

38. Способ по любому из вариантов осуществления 7-37, включающий введение марибавира пациенту независимо от приема пищи.

39. Способ по любому из вариантов осуществления 1-38, где пациент является реципиентом трансплантата.

40. Способ по любому из вариантов осуществления 1-39, где пациент является реципиентом трансплантата гемопоэтических стволовых клеток.

41. Способ по любому из вариантов осуществления 1-39, где пациент является

реципиентом трансплантата солидного органа.

42. Способ по любому из вариантов осуществления 1-41, где пациент представляет собой взрослого или ребенка старше 12 лет и с массой тела 35 кг.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Профилирование *in vitro* потенциального лекарственного взаимодействия цитохрома P450 с марибавиром

[66] Ингибирование или индукция ферментов цитохрома P450 (CYP) являются одними из наиболее часто наблюдаемых механизмов лекарственных взаимодействий.

[67] *Системы in vitro*, такие как микросомы печени человека (HLM), рекомбинантные ферменты, гепатоциты человека и другие линии клеток человека, уже давно используют в качестве систем валидации для характеристики потенциальных лекарственных взаимодействий до клинических исследований.

Обратимое ингибирование CYP

[68] HLM использовали для оценки полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) марибавира в отношении ингибирования активности девяти изоформ CYP. Субстратами зонда были фенацетин (CYP1A2), кумарин (CYP2A6), бупропион (CYP2B6), паклитаксел (CYP2C8), толбутамид (CYP2C9), (S)-мефенитоин (CYP2C19), декстрометорфан (CYP2D6), клорзоксазон (CYP2E1) и мидазолам и тестостерон (CYP3A4).

[69] Оценивали активность CYP с 0, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30 и 100 мкМ марибавира.

[70] Инкубация марибавира в HLM при концентрации до 100 мкМ не приводила к значимому ингибированию CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. Марибавир является слабым ингибитором CYP1A2, CYP2C9 и CYP2C19 с IC_{50} , составляющей 40, 18 и 35 мкМ соответственно.

Зависимое от времени ингибирование CYP

[71] Потенциалы зависящего от времени ингибирования (TDI) для различных ферментов CYP оценивали путем 30-минутной прединкубации марибавира с HLM в присутствии и в отсутствие никотинамидадениндинуклеотиддифосфата (NADPH) с последующим анализом активности фермента CYP.

[72] Кинетику инактивации ферментов марибавира для TDI CYP3A, с мидазоламом и тестостероном в качестве субстратов зонда, оценивали путем предварительной инкубации HLM с марибавиром в различных концентрациях с NADPH в течение шести различных временных интервалов прединкубации. Активность CYP3A измеряли путем определения образования метаболита зонда CYP3A. Концентрацию ингибитора при полумаксимальной инактивации фермента (K_i) и константу максимальной скорости инактивации фермента (k_{inact}) оценивали с использованием нелинейной регрессии методом наименьших квадратов.

[73] Значения сдвига IC_{50} марибавира составляли <1 мкМ для CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 в HLM. Значения сдвига IC_{50} марибавира для CYP3A были больше 1,9 и 3,2 мкМ, с мидазоламом и тестостероном в качестве субстрата зонда

соответственно (фиг. 1). Таким образом, марибавир в концентрациях до 100 мкМ маловероятно является TDI CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6; однако, вероятно, он представляет собой TDI CYP3A.

[74] K_I и k_{intact} марибавира для TDI CYP3A с мидазоламом в качестве субстрата (фиг. 2A) составляли 41,2 мкМ и 0,0117 мин⁻¹ соответственно. K_I и k_{intact} марибавира для TDI CYP3A с тестостероном в качестве субстрата (фиг. 2B) составляли 167 мкМ и 0,0357 мин⁻¹ соответственно.

Индукция CYP

[75] Свежие гепатоциты человека обрабатывали культуральной средой с концентрациями марибавира, составляющими 36 мкМ, 144 мкМ и 480 мкМ.

[76] Положительными контролями были 50 мкМ омепразола (CYP1A2), 1 мМ фенобарбитала (CYP2B6) и 50 мкМ рифампицина (CYP3A).

[77] Инкубацию проводили при 37°C в течение 72 часов с ежедневной заменой среды соединением. Выделяли общую РНК и cDNA синтезировали из до 1 мкг общей выделенной РНК. Анализ экспрессии CYP проводили с использованием qPCR с CYP-специфическими зондами.

[78] Значения полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) и максимального эффекта (E_{max}) для индукции mRNA CYP3A4 дополнительно определяли с помощью кривой концентрация-ответ у трех доноров с применением марибавира в концентрации от 0 до 100 мкМ.

[79] Марибавир демонстрировал различную степень индукции mRNA CYP1A2 и CYP2B6 в гепатоцитах человека. Кратность повышения mRNA является независимой от концентрации, она варьировала среди доноров и не превышала 11% от уровней положительного контроля. Таким образом, марибавир, вероятно, не является индуктором mRNA CYP1A2 или CYP2B6 в клинически значимых концентрациях.

[80] При 36 мкМ марибавир демонстрировал более чем 14-кратное повышение индукции mRNA CYP3A4 и более чем 30% от уровней положительного контроля (рифампицина). Затем значения EC_{50} и E_{max} для индукции CYP3A4 дополнительно определяли с помощью кривой «концентрация-ответ» у трех доноров.

[81] Марибавир также демонстрировал зависимость от донора индукцию mRNA CYP3A4 при определении его индукционных свойств E_{max} и EC_{50} (фиг. 3).

Пример 2. Количественное прогнозирование экспозиции марибавира с использованием предварительных данных *in vitro* и *in vivo*

[82] Физиологически обоснованную фармакокинетическую («PBPK») модель, основанную на предварительной информации *in vitro* и *in vivo* о метаболизме и кинетике марибавира, конструировали с целью прогнозирования профилей концентрации марибавира в плазме крови-время и оценки вероятного влияния совместного введения ингибиторов и индукторов CYP3A4 на кинетику марибавира у здоровых субъектов.

Разработка модели

[83] Для разработки модели PBPK использовали комбинацию данных *in vitro* и

клинических фармакокинетических данных, полученных после однократного введения 400 мг маривавира. Отображают средние концентрации для общей виртуальной популяции ($n=100$) и сравнивают соответствующие средние значения C_{\max} и $AUC_{(0-\infty)}$ в таблице 2А. Кроме того, прогнозируемые средние значения AUC маривавира находились в пределах 1,25-кратного значения от наблюдаемых данных. C_{\max} была незначительно ниже прогнозируемой, что можно было ожидать, поскольку модель РВРК оптимизировали для лучшего прогнозирования C_{12h} .

Таблица 2А. Прогнозируемые и наблюдаемые значения C_{\max} и $AUC_{(0-\infty)}$ для маривавира после однократной пероральной дозы маривавира (400 мг).

	$AUC_{(0-\infty)}$ мг/л*ч	C_{\max} мг/л
Прогнозируемые		
Среднее	97,98	11,98
Медиана	91,97	11,48
Среднее геометрическое	90,40	11,56
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	84,45	11,06
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	96,76	12,08
5-й процентиль	46,52	7,61
95-й процентиль	165,11	18,08
SD	39,33	3,26
% CV	40	27
Наблюдаемые		
Среднее	97,8	16,7
SD	28,6	5,72
% CV	29,2	34,3
Соотношение прогнозируемое/ наблюдаемое среднего	1,00	0,72

[84] Почечный клиренс 0,051 л/ч получали после перорального введения от 50 мг до 1600 мг однократных доз маривавира. Данные о микросомальном и рекомбинантном СУР печени человека *in vitro* в комбинации со значениями перорального клиренса, сообщенными в двух исследованиях ($n=46$ человек; Ma et al., 2006), использовали для определения относительного вклада СУР3А4 в клиренс маривавира. Оцениваемые модели распределения включали полную модель РВРК и минимальную модель РВРК, обе из которых учитывают метаболизм в печени и кишечнике. Данные баланса массы из исследования [^{14}C] ADME показывали фракцию, всасываемую при 0,83 или больше после перорального введения дозы 400 мг маривавира. Оцениваемые модели всасывания

включали простую модель всасывания первого порядка и более механистическую модель «Advanced Dissolution Absorption and Metabolism» (ADAM). Хотя было показано, что марибабир является субстратом P-*gp in vitro*, относительно линейная фармакокинетика в рассматриваемом диапазоне доз (от 400 мг до 1600 мг) позволила выбрать более простую модель всасывания первого порядка для применения в данном исследовании РВРК.

Проверка модели

[85] Проводили сравнение наблюдаемых и прогнозируемых концентраций марибабира в плазме крови после однократного перорального введения доз 800 мг и 1600 мг здоровым пациентам. Отображают средние концентрации для общей виртуальной популяции (n=100) и сравнивают соответствующие средние значения C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ в таблицах 3А и 4А. Смоделированные и наблюдаемые концентрации марибабира находились в удовлетворительном согласии. Кроме того, прогнозируемые средние значения AUC марибабира находились в пределах 1,25-кратного значения от наблюдаемых данных.

Таблица 3А. Прогнозируемые и наблюдаемые значения C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ для марибабира после однократной пероральной дозы марибабира (800 мг).

	$AUC_{(0-\infty)}$ мг/л*ч	C_{max} мг/л
Прогнозируемые		
Среднее	195,71	24,05
Медиана	179,48	23,22
Среднее геометрическое	180,00	23,23
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	167,95	22,23
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	192,91	24,27
5-й процентиль	93,03	15,22
95-й процентиль	330,22	36,17
SD	80,04	6,47
% CV	41	27
Наблюдаемые		
Среднее	183	26,4
SD	69,1	6,85
% CV	38,0	26,0
Соотношение прогнозируемое/ наблюдаемое среднего	1,07	0,91

Таблица 4А. Прогнозируемые и наблюдаемые значения C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ для марибабира после однократной пероральной дозы марибабира (1600 мг).

	$AUC_{(0-\infty)}$ мг/л*ч	C_{max} мг/л
Прогнозируемые		
Среднее	391,43	48,10
Медиана	358,95	46,45
Среднее геометрическое	359,99	46,45
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	335,89	44,46
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	385,82	48,54
5-й процентиль	186,06	30,44
95-й процентиль	660,44	72,34
SD	106,09	12,94
% CV	41	27
Наблюдаемые		
Среднее	437	48,8
SD	163	7,88
% CV	37,4	16,1
Соотношение прогнозируемое/ наблюдаемое среднего	0,90	0,99

[86] Проводили сравнение наблюдаемых и прогнозируемых концентраций марибавира в плазме крови после многократного перорального введения марибавира в дозах 400 мг BID. Отображают средние концентрации для общей виртуальной популяции (n=150) и сравнивают соответствующие средние значения C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ в таблице 5А. Смоделированные и наблюдаемые концентрации марибавира находились в удовлетворительном согласии. Кроме того, прогнозируемые средние значения AUC марибавира находились в пределах 1,25-кратного значения от наблюдаемых данных.

Таблица 5А. Прогнозируемые и наблюдаемые значения C_{12h} , C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ для марибавира после многократной пероральной дозы марибавира (400 мг BID, 5 доз).

	$AUC_{(0-\infty)}$ мг/л*ч	C_{max} мг/л	C_{12h} мг/л
Прогнозируемые			
Среднее	96,49	14,31	2,99
Медиана	90,13	14,05	2,44
Среднее геометрическое	89,31	13,78	2,13
90% CI около среднего геометрического	85,01	13,31	1,89

(нижний предел)			
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	93,82	14,26	2,15
5-й процентиль	46,35	8,80	0,36
95-й процентиль	162,88	20,59	7,76
SD	37,93	3,96	2,2
% CV	39	28	73
Наблюдаемые			
Среднее	89,9	16,9	2,54
SD	24,5	5,22	1,37
% CV	27,2	30,8	53,8
Соотношение прогнозируемое/ наблюдаемое среднего	1,07	0,85	1,18

[87] Проводили сравнение наблюдаемых и прогнозируемых концентраций марибавира в плазме крови после однократной пероральной дозы 400 мг, вводимой в отсутствие кетоконазола (ингибитора CYP3A4) и через 1 час после однократной дозы 400 мг кетоконазола здоровыми субъектами. Сравнивали средние смоделированные и наблюдаемые концентрации марибавира в плазме крови, и соответствующие средние геометрические значения C_{\max} и $AUC_{(0-\infty)}$ для марибавира в присутствии и в отсутствие кетоконазола приведены в таблице 6А и находятся в пределах 1,25-кратного значения от наблюдаемых данных.

Таблица 6А. Смоделированные и наблюдаемые PK параметры и средние геометрические соотношения C_{\max} и $AUC_{(0-\infty)}$ для марибавира после однократной пероральной дозы марибавира в присутствии и в отсутствие кетоконазола с ассоциированной вариабельностью у здоровых взрослых.

	Марибавир		Марибавир+ кетоконазол		Соотношение	
	$AUC_{(0-\infty)}$ мг/л*ч	C_{\max} мг/л	$AUC_{(0-\infty)}$ мг/л*ч	C_{\max} мг/л	$AUC_{(0-\infty)}$	C_{\max}
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ						
Среднее	98,96	12,27	150,60	14,31	1,54	1,17
Медиана	93,51	11,91	140,38	13,75	1,49	1,15
Среднее геометрическое	92,29	11,81	141,16	13,77	1,53	1,17
90% CI около среднего геометрического	88,30	11,43	135,28	13,32	1,51	1,16

(нижний предел)						
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	96,45	12,20	147,30	14,23	1,55	1,17
5-й процентиль	48,52	7,50	77,98	8,85	1,27	1,09
95-й процентиль	169,37	17,86	246,30	21,20	1,97	1,29
SD	37,19	3,4	54,7	4,0	0,21	0,06
% CV	38	28	36	28	14	5
НАБЛЮДАЕМЫЕ						
Среднее	126	19,8	194	21,8	1,55	1,12
SD	41,6	3,9	64,3	4,4	0,23	0,22
% CV	33	20	33	20	15	20
Среднее геометрическое	119	19,4	183	21,3	1,53	1,10
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)					1,44	1,01
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)					1,63	1,19
Соотношение прогнозируемое/ наблюдаемое среднего	0,79	0,62	0,78	0,66	0,99	1,05
Соотношение прогнозируемое/ наблюдаемое среднего геометрического	0,78	0,61	0,77	0,65	1,00	1,06

[88] Проводили сравнение наблюдаемых и прогнозируемых концентраций марибавира в плазме крови после многократных пероральных доз 400 мг, вводимых в отсутствие рифампицина и во время сопутствующего лечения рифампицином. Субъекты принимали марибавир в дозе 400 BID в дни 1-3 (5 доз), затем рифампицин в дозе 600 мг QD в дни 4-12, затем марибавир в дозе 400 мг (BID) и рифампицин в дозе 600 мг QD в дни 13-14, с конечными дозами марибавира и рифампицина утром дня 15. Ассоциированные средние геометрические значения C_{12h} , C_{max} и $AUC_{(0-12h)}$ для марибавира в присутствии или в отсутствие рифампицина приведены в таблице 7А. Прогнозируемые значения C_{max}

и AUC находятся в пределах 1,25-кратного значения от наблюдаемых значений параметров.

Таблица 7А. Смоделированные и наблюдаемые PK параметры и средние геометрические соотношения C_{max} и $AUC_{(0-12h)}$ для марибавира после однократной пероральной дозы марибавира в присутствии и отсутствии рифампицина с ассоциированной вариабельностью у здоровых взрослых.

	Марибавир 400 мг BID			400 мг BID марибавира+ 600 мг QD рифампицина			Соотношение		
	AUC _(0-12h)	C_{max}	C_{12h}	AUC _(0-12h)	C_{max}	C_{12h}	AUC _(0-12h)	C_{max}	C_{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
Прогнозируемые									
Среднее	95,28	14,26	2,88	35,13	7,97	0,340	0,37	0,56	0,09
Медиана	90,02	13,98	2,61	30,52	7,57	0,145	0,35	0,55	0,06
Среднее геометрическое	88,77	13,78	2,07	30,53	7,44	0,088	0,34	0,54	0,04
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	84,25	13,30	2,03	28,36	7,07	0,083	0,33	0,52	0,04
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	93,54	14,29	2,10	32,86	7,83	0,093	0,36	0,56	0,04
5-й процентиль	41,15	8,76	0,39	12,44	3,95	0,002	0,17	0,33	0,01
95-й процентиль	151,23	20,23	6,49	67,37	13,4 3	1,507	0,62	0,79	0,33
SD	35,28	3,7	2,1	18,64	2,93	0,53	0,14	0,14	0,11
% CV	37	26	73	53	37	151	37	25	112
Наблюдаемые									
Среднее	89,9	16,9	2,54	35,1	10,2	0,41	0,41	0,65	0,17

	МГ/Л*Ч	МГ/Л	МГ/Л	МГ/Л*Ч	МГ/Л	МГ/Л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	194,99	28,96	5,95	73,25	16,40	0,73	0,37	0,56	0,10
Медиана	189,24	28,37	5,34	68,57	15,57	0,31	0,37	0,56	0,06
Среднее геометричес кое	182,49	27,95	4,39	63,52	15,22	0,20	0,35	0,54	0,04
90% CI около среднего геометричес кого (нижний предел)	174,67	27,09	4,36	59,54	14,54	0,18	0,33	0,53	0,04
90% CI около среднего геометричес кого (верхний предел)	190,66	28,85	4,43	67,77	15,94	0,21	0,36	0,56	0,05
5-й перцентиль	94,23	17,97	0,93	24,65	7,93	0,00	0,18	0,35	0,00
95-й перцентиль	311,05	43,06	13,85	136,31	27,80	2,82	0,62	0,79	0,34
SD	68,94	7,68	4,00	38,65	6,25	1,09	0,14	0,14	0,11
% CV	35	26	67	53	38	149	37	25	108

Таблица 9А. Прогнозируемые РК параметры для марибавира 800 мг BID в присутствии и в отсутствие рифампицина 600 мг QD по сравнению с РК параметрами для марибавира 400 мг.

	Марибавир 400 мг BID	Марибавир 800 мг BID+600 мг QD рифампицина	Соотношение

	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	95,28	14,26	2,88	73,25	16,40	0,73	0,77	1,15	0,25
Медиана	90,02	13,98	2,61	68,57	15,57	0,31	0,76	1,11	0,12
Среднее геометрическое	88,77	13,78	2,07	63,52	15,22	0,20	0,72	1,10	0,10
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	84,25	13,3	2,03	59,54	14,54	0,18	0,71	1,09	0,09
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	93,54	14,29	2,1	67,77	15,94	0,21	0,72	1,12	0,10
5-й процентиль	41,15	8,76	0,39	24,65	7,93	0,00	0,60	0,91	0,00
95-й процентиль	151,23	20,34	6,49	136,3 1	27,80	2,82	0,90	1,37	0,43
SD	35,28	3,7	2,1	38,65	6,25	1,09	1,10	1,69	0,52
% CV	37	26	73	53	38	149	1,43	1,46	2,04

Моделирование профилей концентрации в плазме крови-время марибавира 1200 мг BID в присутствии и в отсутствие 600 мг рифампицина QD

[91] Получали прогнозируемые профили концентрация в плазме крови-время марибавира в течение 3 дней введения дозы (5 доз) при 1200 мг BID в отсутствие и в присутствии 600 мг рифампицина один раз в день с дня 1 до дня 12. Для каждого моделирования использовали средние профили концентрация-время для каждого исследования с 20 субъектами с общей виртуальной популяцией 200 субъектов. Прогнозируемые PK параметры (C_{max}, AUC_(0-12h) и C_{12h}) для популяции приведены в таблице 10А. Прогнозируемые PK параметры для марибавира 1200 мг BID в присутствии рифампицина 600 мг QD по сравнению с PK параметрами для марибавира 400 мг BID

представлены в таблице 11А.

[92] AUC марибавера от 1200 мг BID в присутствии рифампицина 600 мг QD была аналогична таковой марибавера 400 мг BID в отдельности, в то время как C_{max} была немного выше. Однако среднее геометрическое значение C_{12h} было на 86% ниже, что указывает на то, что повышение дозы марибавера с 400 мг BID до 1200 мг BID не может противодействовать эффекту рифампицина с точки зрения эффективности (в основном обусловленному C_{12h}). Повышение дозы марибавера до 1600 мг BID оказало минимальное влияние на среднее геометрическое значение C_{12h} , которое было на 81% ниже, чем при дозе марибавера 400 мг BID.

Таблица 10А. Прогнозируемые PK параметры для марибавера 1200 мг BID в присутствии и в отсутствие рифампицина 600 мг QD.

	Марибавер 1200 мг BID			Марибавер 1200 мг BID+600 мг QD рифампицина			Соотношение		
	AUC _(0-12h)	C_{max}	C_{12h}	AUC _(0-12h)	C_{max}	C_{12h}	AUC _(0-12h)	C_{max}	C_{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	292,48	43,44	8,93	109,87	24,59	1,10	0,37	0,56	0,10
Медиана	283,87	42,55	8,00	102,85	23,35	0,47	0,37	0,56	0,06
Среднее геометрическое	273,73	41,93	6,59	95,28	22,84	0,30	0,35	0,54	0,04
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	262,00	40,63	6,55	89,31	21,81	0,28	0,33	0,53	0,04
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	285,99	43,27	6,62	101,65	23,91	0,31	0,36	0,56	0,05

5-й перцентиль	141,35	26,96	1,40	36,97	11,90	0,00	0,18	0,35	0,00
95-й перцентиль	466,58	64,59	20,77	204,46	41,71	4,23	0,62	0,79	0,34
SD	108,42	11,45	6,00	57,57	9,37	1,63	0,14	0,14	0,11
% CV	35	26	67	53	38	149	37	25	108

Таблица 11А. Прогнозируемые РК параметры для марибавира 1200 мг ВІD в присутствии рифампицина 600 мг QD по сравнению с РК параметрами для марибавира 400 мг ВІD.

	Марибавир 400 мг ВІD			Марибавир 1200 мг ВІD+600 мг QD рифампицина			Соотношение		
	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	95,28	14,26	2,89	109,87	24,59	1,10	1,15	1,72	0,38
Медиана	90,02	13,98	2,61	102,85	23,35	0,47	1,14	1,67	0,18
Среднее геометрическое	88,77	13,78	2,07	95,28	22,84	0,30	1,07	1,66	0,14
90% СІ около среднего геометрического (нижний предел)	84,25	13,3	2,03	89,31	21,81	0,28	1,06	1,64	0,14
90% СІ около среднего геометрического (верхний предел)	93,54	14,29	2,1	101,65	23,91	0,31	1,09	1,67	0,15
5-й перцентиль	41,15	8,76	0,39	36,97	11,90	0,00	0,90	1,36	0,00
95-й перцентиль	151,23	20,34	6,49	204,46	41,71	4,23	1,35	2,05	0,65
SD	35,28	3,7	2,1	57,57	9,37	1,63	1,63	2,53	0,78

% CV	37	26	73	53	38	149	1,43	1,46	2,04
------	----	----	----	----	----	-----	------	------	------

Моделирование профилей концентрации в плазме крови-время маривавира 400 мг BID в присутствии и в отсутствие 100 мг фенобарбитала QD

[93] Получали прогнозируемые профили концентрации в плазме крови-время маривавира в течение 3 дней введения дозы (5 доз) при 400 мг BID в отсутствие и в присутствии 100 мг фенобарбитала один раз в день с дня 1 до дня 12. Для каждого моделирования использовали средние профили концентрация-время для каждого исследования с 20 субъектами с общей виртуальной популяцией 200 субъектов. Прогнозируемые PK параметры (C_{max} , $AUC_{(0-12h)}$ и C_{12h}) для популяции приведены в таблице 12А. Индукция CYP3A4 фенобарбиталом приводила к среднему снижению $AUC_{(0-12h)}$, C_{max} и C_{12h} на 39%, 27% и 63% соответственно.

Таблица 12А. Прогнозируемые PK параметры для маривавира 400 мг BID в присутствии и в отсутствие фенобарбитала 100 мг QD.

	Маривавир 400 мг BID			Маривавир 400 мг BID+100 мг QD фенобарбитала			Соотношение		
	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	99,72	14,66	3,12	61,20	10,66	1,33	0,61	0,73	0,37
Медиана	93,26	14,23	2,40	55,41	10,44	0,85	0,63	0,75	0,37
Среднее геометрическое	92,65	14,09	2,29	55,66	10,21	0,72	0,60	0,72	0,31
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	88,54	13,63	2,27	52,88	9,86	0,70	0,59	0,71	0,31
90% CI около среднего геометрического	96,96	14,57	2,31	58,60	10,57	0,73	0,62	0,74	0,31

ого (верхний предел)									
5-й процентиль	47,52	9,12	0,50	27,75	6,18	0,07	0,39	0,56	0,07
95-й процентиль	169,70	21,94	7,30	112,27	16,47	4,17	0,78	0,86	0,65
SD	38,6	4,1	2,26	26,96	3,12	1,25	0,12	0,09	0,18
% CV	38	28	72	44	29	101	20	13	47

Моделирование профилей концентрация в плазме крови-время маривавира 800 мг BID в присутствии и в отсутствие 100 мг фенобарбитала QD

[94] Получали прогнозируемые профили концентрация в плазме крови-время маривавира в течение 3 дней введения дозы (5 доз) при 800 мг BID в отсутствие и в присутствии 100 мг фенобарбитала один раз в день с дня 1 до дня 12. Для каждого моделирования использовали средние профили концентрация-время для каждого исследования с 10 субъектами с общей виртуальной популяцией 200 субъектов. Прогнозируемые PK параметры (C_{max} , $AUC_{(0-12h)}$ и C_{12h}) для популяции приведены в таблице 13А. Прогнозируемые PK параметры для маривавира 800 мг BID в присутствии фенобарбитала 100 мг QD по сравнению с PK параметрами для маривавира 400 мг BID представлены в таблице 14А.

[95] AUC и C_{max} маривавира от 800 мг BID в присутствии 100 мг фенобарбитала QD были незначительно ниже, чем таковые маривавира 800 мг BID в отдельности. Однако C_{min} была на 63% ниже, чем при применении маривавира 800 мг в отдельности. Повышение дозы маривавира, вводимой с фенобарбиталом, с 400 мг BID до 800 мг BID, приводит к средней C_{min} , которая на 15% ниже, чем при введении маривавира 400 мг BID в отдельности. Таким образом, при повышении дозы маривавира до 800 мг BID взаимодействие существенно смягчается.

Таблица 13А. Прогнозируемые PK параметры для маривавира 800 мг BID в присутствии и в отсутствие фенобарбитала 100 мг QD.

	Маривавир 800 мг BID			Маривавир 800 мг BID+100 мг QD фенобарбитала			Соотношение		
	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									

Среднее	199,43	29,32	6,24	122,40	21,32	2,66	0,61	0,73	0,37
Медиана	186,51	28,46	4,81	110,83	20,88	1,70	0,63	0,75	0,37
Среднее геометрическое	185,31	28,19	4,58	111,33	20,42	1,43	0,60	0,72	0,31
90% CI около среднего геометрическог о (нижний предел)	177,07	27,26	4,54	105,75	19,72	1,41	0,59	0,71	0,31
90% CI около среднего геометрическог о (верхний предел)	193,93	29,14	4,62	117,20	21,14	1,45	0,62	0,74	0,31
5-й процентиль	95,04	18,24	1,00	55,49	12,35	0,14	0,39	0,56	0,07
95-й процентиль	339,40	43,89	14,60	224,54	32,93	8,33	0,78	0,86	0,65
SD	36,3	8,2	4,53	53,9	6,24	2,7	0,12	0,09	0,18
% CV	38	28	73	44	29	101	20	13	48

Таблица 14А. Прогнозируемые PK параметры для маривавира 800 мг BID в присутствии фенобарбитала 100 мг QD по сравнению с PK параметрами для маривавира 400 мг BID.

	Маривавир 400 мг BID			Маривавир 800 мг BID+100 мг QD фенобарбитала			Соотношение		
	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	99,72	14,66	3,12	122,40	21,32	2,66	1,23	1,45	0,85
Медиана	93,26	14,23	2,40	110,83	20,88	1,70	1,19	1,47	0,71
Среднее	92,65	14,09	2,29	111,33	20,42	1,43	1,20	1,45	0,62

геометрическое									
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	88,54	13,63	2,27	105,75	19,72	1,41	1,19	1,45	0,62
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	96,96	14,57	2,31	117,20	21,14	1,45	1,21	1,45	0,63
5-й процентиль	47,52	9,12	0,50	55,49	12,35	0,14	1,17	1,35	0,28
95-й процентиль	169,70	21,94	7,30	224,54	32,93	8,33	1,32	1,50	1,14
SD	38,6	4,1	2,26	53,9	6,24	2,7	1,40	1,52	1,19
% CV	38	28	72	44	29	101	1,16	1,04	1,40

Моделирование профилей концентрации в плазме крови-время марибавира 1200 мг BID в присутствии и в отсутствие 100 мг фенобарбитала QD

[96] Получали прогнозируемые профили концентрация в плазме крови-время марибавира в течение 3 дней введения дозы (5 доз) при 1200 мг BID в отсутствие и в присутствии 100 мг фенобарбитала один раз в день с дня 1 до дня 12. Для каждого моделирования использовали средние профили концентрация-время для каждого исследования с 10 субъектами с общей виртуальной популяцией 200 субъектов. Прогнозируемые PK параметры (C_{max} , $AUC_{(0-12h)}$ и C_{12h}) для популяции приведены в таблице 15A. Прогнозируемые PK параметры для марибавира 1200 мг BID в присутствии фенобарбитала 100 мг QD по сравнению с PK параметрами для марибавира 400 мг BID представлены в таблице 16A.

[97] AUC и C_{max} марибавира от 1200 мг BID в присутствии 100 мг фенобарбитала QD были в около 2 раза выше, чем таковые марибавира 400 мг BID, в то время как C_{min} была на около 28% выше. Повышение дозы марибавира с 400 мг BID до 1200 мг BID может противодействовать эффекту фенобарбитала. Если более высокая экспозиция (как видно из AUC и C_{max}) не наносит вреда лечению, можно сделать вывод, что доза марибавира должна быть скорректирована с 400 мг BID до 1200 мг BID, когда необходимо одновременное введение с фенобарбиталом.

Таблица 15A. Прогнозируемые PK параметры для марибавира 1200 мг BID в присутствии и в отсутствие фенобарбитала 100 мг QD.

	Марибавир 1200 мг BID	Марибавир 1200 мг BID+100 мг QD фенобарбитала	Соотношение
--	----------------------------------	--------------------------------------------------------------	--------------------

	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	299,15	43,98	9,36	183,60	31,98	3,99	0,61	0,73	0,37
Медиана	279,77	42,69	7,21	166,24	31,31	2,55	0,63	0,75	0,37
Среднее геометричес кое	277,96	42,28	6,88	166,99	30,63	2,15	0,60	0,72	0,31
90% CI около среднего геометричес кого (нижний предел)	265,61	40,90	6,82	158,62	29,58	2,11	0,59	0,71	0,31
90% CI около среднего геометричес кого (верхний предел)	290,89	43,71	6,94	175,80	31,71	2,18	0,62	0,74	0,31
5-й перцентиль	142,56	27,35	1,50	83,24	18,53	0,21	0,39	0,56	0,07
95-й перцентиль	509,10	65,83	21,89	336,81	49,40	12,50	0,78	0,86	0,65
SD	114,5	12,3	6,8	80,9	9,36	4,04	0,12	0,09	0,18
% CV	38	28	73	44	29	101	20	13	47,97

Таблица 16А. Прогнозируемые PK параметры для марибавира 1200 мг BID в присутствии фенобарбитала 100 мг QD по сравнению с PK параметрами для марибавира 400 мг BID.

	Марибавир 400 мг BID			Марибавир 1200 мг BID+100 мг QD фенобарбитала			Соотношение		
	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	99,72	14,66	3,12	183,60	31,98	3,99	1,84	2,18	1,28
Медиана	93,26	14,23	2,40	166,24	31,31	2,55	1,78	2,20	1,06
Среднее геометрическое	92,65	14,09	2,29	166,99	30,63	2,15	1,80	2,17	0,94
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	88,54	13,63	2,27	158,62	29,58	2,11	1,79	2,17	0,93
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	96,96	14,57	2,31	175,80	31,71	2,18	1,81	2,18	0,94
5-й процентиль	47,52	9,12	0,50	83,24	18,53	0,21	1,75	2,03	0,42
95-й процентиль	169,70	21,94	7,30	336,81	49,40	12,50	1,98	2,25	1,71
SD	38,6	4,1	2,26	80,9	9,36	4,04	2,10	2,28	1,79
% CV	38	28	72	44	29	101	1,16	1,04	1,40

Моделирование профилей концентрации в плазме крови-время марибавира 400 мг BID в присутствии и в отсутствие 300 мг фенитоина QD

[98] Получали прогнозируемые профили концентрация в плазме крови-время марибавира в течение 3 дней введения дозы (5 доз) при 400 мг BID в отсутствие и в присутствии 300 мг фенитоина один раз в день с дня 1 до дня 12. Для каждого моделирования использовали средние профили концентрация-время для каждого исследования с 10 субъектами с общей виртуальной популяцией 200 субъектов. Прогнозируемые PK параметры (C_{max}, AUC_(0-12h) и C_{12h}) для популяции приведены в таблице 17А.

[99] Индукция CYP3A4 фенобарбиталом приводила к среднему снижению $AUC_{(0-12h)}$, C_{max} и C_{12h} на 42%, 31% и 64% соответственно.

Таблица 17А. Прогнозируемые PK параметры для маривавира 400 мг BID в присутствии и в отсутствие фенитоина 300 мг QD.

	Маривавир 400 мг BID			Маривавир 400 мг BID+300 мг QD фенитоина			Соотношение		
	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	99,72	14,66	3,12	56,81	10,04	1,16	0,58	0,69	0,36
Медиана	93,26	14,23	2,40	56,31	9,95	0,81	0,58	0,69	0,35
Среднее геометрическое	92,65	14,09	2,29	52,42	9,63	0,68	0,57	0,68	0,30
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	88,54	13,63	2,27	49,99	9,30	0,67	0,55	0,67	0,30
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	96,96	14,57	2,31	54,98	9,96	0,69	0,58	0,70	0,30
5-й перцентиль	47,52	9,12	0,50	26,75	5,59	0,09	0,35	0,50	0,09
95-й перцентиль	169,70	21,94	7,30	99,79	14,78	3,33	0,82	0,88	0,68
SD	38,6	4,1	2,26	23,0	2,91	1,1	0,14	0,11	0,18
% CV	38	28	72	40	29	95	24	17	51,07

Моделирование профилей концентрации в плазме крови-время маривавира 800 мг BID в присутствии и в отсутствие 300 мг фенитоина QD

[100] Получали прогнозируемые профили концентрация в плазме крови-время маривавира в течение 3 дней введения дозы (5 доз) при 800 мг BID в отсутствие и в присутствии 300 мг фенитоина один раз в день с дня 1 до дня 12. Для каждого моделирования использовали средние профили концентрация-время для каждого исследования с 10 субъектами с общей виртуальной популяцией 200 субъектов. Прогнозируемые PK параметры (C_{max} , $AUC_{(0-12h)}$ и C_{12h}) для популяции приведены в таблице 18А. Прогнозируемые PK параметры для маривавира 800 мг BID в присутствии фенитоина 300 мг QD по сравнению с PK параметрами для маривавира 400 мг BID представлены в таблице 19А.

[101] AUC и C_{max} маривавира от 800 мг BID в присутствии 300 мг фенитоина QD были незначительно выше, чем таковые маривавира 400 мг BID в отдельности, однако C_{min} была на 26% ниже. Повышение дозы маривавира с 400 мг BID до 800 мг BID не может противодействовать эффекту фенитоина с точки зрения эффективности (в основном обусловленному C_{min}).

Таблица 18А. Прогнозируемые PK параметры для маривавира 800 мг BID в присутствии и в отсутствие фенитоина 300 мг QD.

	Маривавир 800 мг BID			Маривавир 800 мг BID+300 мг QD фенитоина			Соотношение		
	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	199,43	29,32	6,24	113,63	20,08	2,32	0,58	0,69	0,36
Медиана	186,51	28,46	4,81	112,62	19,90	1,62	0,58	0,69	0,35
Среднее геометрическое	185,31	28,19	4,58	104,85	19,26	1,36	0,57	0,68	0,30
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	177,07	27,26	4,54	99,97	18,61	1,34	0,55	0,67	0,30
90% CI около	193,93	29,14	4,62	109,96	19,93	1,38	0,58	0,70	0,30

среднего геометрического (верхний предел)									
5-й процентиль	95,04	18,24	1,00	53,51	11,18	0,18	0,35	0,50	0,09
95-й процентиль	339,40	43,89	14,60	199,59	29,57	6,65	0,82	0,88	0,68
SD	76,33	8,2	4,53	46,1	5,83	2,2	0,14	0,11	0,18
% CV	38	28	73	40	29	95	24	17	51

Таблица 19А. Прогнозируемые PK параметры для маривавира 800 мг BID в присутствии фенитоина 300 мг QD по сравнению с PK параметрами для маривавира 400 мг BID.

	Маривавир 400 мг BID			Маривавир 800 мг BID+300 мг QD фенитоина			Соотношение		
	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	99,72	14,66	3,12	113,63	20,08	2,32	1,14	1,37	0,74
Медиана	93,26	14,23	2,40	112,62	19,90	1,62	1,21	1,40	0,68
Среднее геометрическое	92,65	14,09	2,29	104,85	19,26	1,36	1,13	1,37	0,59
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	88,54	13,63	2,27	99,97	18,61	1,34	1,13	1,37	0,59
90% CI около среднего геометрического (верхний)	96,96	14,57	2,31	109,96	19,93	1,38	1,13	1,37	0,60

предел)									
5-й перцентиль	47,52	9,12	0,50	53,51	11,18	0,18	1,13	1,23	0,36
95-й перцентиль	169,70	21,94	7,30	199,59	29,57	6,65	1,18	1,35	0,91
SD	38,6	4,1	2,26	46,1	5,83	2,2	1,21	1,42	0,97
% CV	38	28	72	40	29	95	1,05	1,04	1,30

Моделирование профилей концентрация в плазме крови-время марибавира 1200 мг BID в присутствии и в отсутствие 300 мг фенитоина QD

[102] Получали прогнозируемые профили концентрация в плазме крови-время марибавира в течение 3 дней введения дозы (5 доз) при 1200 мг BID в отсутствие и в присутствии 300 мг фенитоина один раз в день с дня 1 до дня 12. Для каждого моделирования использовали средние профили концентрация-время для каждого исследования с 10 субъектами с общей виртуальной популяцией 200 субъектов. Прогнозируемые PK параметры (C_{max} , $AUC_{(0-24h)}$ и C_{12h}) для популяции приведены в таблице 20А. Прогнозируемые PK параметры для марибавира 1200 мг BID в присутствии фенитоина 300 мг QD по сравнению с PK параметрами для марибавира 400 мг BID представлены в таблице 21А.

[103] AUC и C_{max} марибавира от 1200 мг BID в присутствии 300 мг фенитоина QD были в около 2 раза выше, чем таковые марибавира 400 мг BID, но C_{min} была аналогична таковой марибавира 400 мг в отдельности, что позволяет предположить, что повышение дозы марибавира от 400 мг BID до 1200 мг BID может противодействовать эффекту фенитоина с точки зрения эффективности (в основном обусловленному C_{min}). Необходимо оценить влияние более высокой экспозиции (AUC и C_{max}).

Таблица 20А. Прогнозируемые PK параметры для марибавира 1200 мг BID в присутствии и в отсутствие фенитоина 300 мг QD.

	Марибавир 1200 мг BID			Марибавир 1200 мг BID+300 мг QD фенитоина			Соотношение		
	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	299,15	43,98	9,36	170,44	30,13	3,48	0,58	0,69	0,36

Медиана	279,77	42,69	7,21	168,93	29,85	2,42	0,58	0,69	0,35
Среднее геометрическое	277,96	42,28	6,88	157,27	28,88	2,05	0,57	0,68	0,30
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	265,61	40,90	6,82	149,96	27,91	2,02	0,55	0,67	0,30
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	290,89	43,71	6,94	164,94	29,89	2,08	0,58	0,70	0,30
5-й перцентиль	142,56	27,35	1,50	80,26	16,76	0,27	0,35	0,50	0,09
95-й перцентиль	509,10	65,83	21,89	299,38	44,35	9,98	0,82	0,88	0,68
SD	114,5	12,3	6,8	69,01	8,7	3,29	0,14	0,11	0,18
% CV	38	28	73	40	29	95	24	17	52

Таблица 21А. Прогнозируемые РК параметры для марибавира 1200 мг BID в присутствии фенитоина 300 мг QD по сравнению с РК параметрами для марибавира 400 мг BID.

	Марибавир 400 мг BID			Марибавир 1200 мг BID+300 мг QD фенитоина			Соотношение		
	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	99,72	14,66	3,12	170,44	30,13	3,48	1,71	2,06	1,12
Медиана	93,26	14,23	2,40	168,93	29,85	2,42	1,81	2,10	1,01

Среднее геометрическое	92,65	14,09	2,29	157,27	28,88	2,05	1,70	2,05	0,90
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	88,54	13,63	2,27	149,96	27,91	2,02	1,69	2,05	0,89
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	96,96	14,57	2,31	164,94	29,89	2,08	1,70	2,05	0,90
5-й перцентиль	47,52	9,12	0,50	80,26	16,76	0,27	1,69	1,84	0,54
95-й перцентиль	169,70	21,94	7,30	299,38	44,35	9,98	1,76	2,02	1,37
SD	38,2	4,1	2,26	69,01	8,7	3,29	1,81	2,12	1,46
% CV	38	28	72	40	29	95	1,05	1,04	1,30

Моделирование профилей концентрации в плазме крови-время для марибавира 400 мг BID в присутствии и в отсутствие карбамазепина

[104] Получали прогнозируемые профили концентрации марибавира в плазме крови-время в течение 3 дней введения дозы (5 доз, начиная с дня 15) при 400 мг BID в отсутствие и в присутствии карбамазепина QD (200 мг в день 1 и 2 и 400 мг в день 3-17). Для каждого моделирования использовали средние профили концентрация-время для каждого исследования с 10 субъектами с общей виртуальной популяцией 200 субъектов. Прогнозируемые PK параметры (C_{max} , $AUC_{(0-12h)}$ и C_{12h}) для популяции приведены в таблице 22A.

[105] Вследствие индукции CYP3A4 карбамазепином прогнозируется среднее снижение C_{12h} (маркер эффективности) марибавира на 46% и снижение AUC и C_{max} на 29% и 23% соответственно при комбинировании марибавира 400 мг BID с карбамазепином.

Таблица 22A. Прогнозируемые PK параметры для марибавира 400 мг BID в присутствии и в отсутствие карбамазепина.

	Марибавир 400 мг BID	Марибавир 400 мг BID+400 мг QD	Соотношение
--	---------------------------------	-------------------------------------------	--------------------

				карбамазепина					
	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	98,93	14,60	3,11	67,85	11,12	1,65	0,71	0,77	0,54
Медиана	88,34	13,91	2,34	63,37	10,80	1,29	0,71	0,79	0,56
Среднее геометричес кое	91,25	14,01	2,18	63,82	10,74	1,15	0,70	0,77	0,53
90% CI около среднего геометричес кого (нижний предел)	87,05	13,54	2,16	61,25	10,41	1,14	0,69	0,76	0,53
90% CI около среднего геометричес кого (верхний предел)	95,66	14,49	2,21	66,49	11,08	1,16	0,71	0,78	0,53
5-й перцентиль	48,05	8,74	0,52	36,23	7,02	0,25	0,54	0,61	0,36
95-й перцентиль	176,30	21,99	7,77	108,25	16,29	4,07	0,84	0,90	0,70
SD	40,96	4,23	2,53	24,40	2,99	1,34	0,10	0,09	0,11
% CV	41	29	81,28	36	27	81,02	14	12	20,20
3-й квантиль	123,18	17,26	4,22	82,72	12,92	2,34	0,77	0,09	0,61
1-й квантиль	69,63	11,43	1,20	51,60	8,95	0,63	0,65	0,84	0,46

10 ^{-й} процентиль	55,45	9,76	0,75	40,08	7,78	0,42	0,58	0,72	0,39
90 ^{-й} процентиль	154,24	20,66	6,58	100,38	15,22	3,34	0,82	0,65	0,67

Моделирование профиля концентрация в плазме крови-время для марибавира 800 мг BID в присутствии и в отсутствие карбамазепина

[106] Получали прогнозируемые профили концентрация марибавира в плазме крови-время в течение 3 дней введения дозы (5 доз, начиная с дня 15) при 800 мг BID в отсутствие и в присутствии карбамазепина QD (200 мг в день 1 и 2 и 400 мг в день 3-17). Для каждого моделирования использовали средние профили концентрация-время для каждого исследования с 10 субъектами с общей виртуальной популяцией 200 субъектов. Прогнозируемые PK параметры (C_{max} , $AUC_{(0-12h)}$ и C_{12h}) для популяции приведены в таблице 23А. Прогнозируемые PK параметры для марибавира 800 мг BID в присутствии карбамазепина по сравнению с PK параметрами для марибавира 400 мг BID представлены в таблице 24А.

[107] AUC и C_{max} марибавира от 800 мг BID в присутствии 400 мг карбамазепина QD были немного выше, чем таковые марибавира 400 мг BID, но C_{min} была аналогична таковой марибавира 400 мг в отдельности, что позволяет предположить, что повышение дозы марибавира от 400 мг BID до 800 мг BID может противодействовать эффекту карбамазепина с точки зрения эффективности (в основном обусловленному C_{min}).

Таблица 23А. Прогнозируемые PK параметры для марибавира 800 мг BID в присутствии и в отсутствие карбамазепина.

	Марибавир 800 мг BID			Марибавир 800 мг BID+400 мг QD карбамазепина			Соотношение		
	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	197,86	29,19	6,21	135,70	22,25	3,30	0,71	0,77	0,54
Медиана	176,68	27,81	4,68	126,73	21,61	2,58	0,71	0,79	0,56
Среднее геометричес кое	182,50	28,01	4,37	127,63	21,48	2,30	0,70	0,77	0,53

90% CI около среднего геометричес кого (нижний предел)	174,10	27,08	4,35	122,50	20,82	2,29	0,69	0,76	0,52
90% CI около среднего геометричес кого (верхний предел)	191,31	28,97	4,39	132,99	22,16	2,31	0,71	0,78	0,53
5-й перцентиль	96,09	17,47	1,03	72,46	14,03	0,50	0,54	0,61	0,36
95-й перцентиль	352,60	43,98	15,54	216,50	32,57	8,13	0,84	0,90	0,70
SD	81,92	8,47	5,05	48,79	5,97	2,67	0,10	0,09	0,11
% CV	41	29	81,28	36	27	81,02	14	12	20,2
3-й кватиль	246,37	34,52	8,44	165,43	25,84	4,67	0,77	0,84	0,61
1-й кватиль	139,25	22,86	2,41	103,20	17,89	1,27	0,65	0,72	0,46
10-й перцентиль	110,89	19,53	1,50	80,17	15,56	0,85	0,58	55,45	0,39
90-й перцентиль	308,48	41,32	13,15	200,76	30,43	6,68	0,82	154,24	0,67

Таблица 24А. Прогнозируемые PK параметры для марибавира 800 мг BID в присутствии карбамазепина 400 мг QD по сравнению с PK параметрами для марибавира 400 мг BID.

	Марибавир 400 мг BID	Марибавир 800 мг BID+400 мг QD карбамазепина	Соотношение
--	---------------------------------	-------------------------------------------------------------	--------------------

	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}	AUC _(0-12h)	C _{max}	C _{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	98,93	14,60	3,11	135,70	22,25	3,30	1,37	1,52	1,06
Медиана	88,34	13,91	2,34	126,73	21,61	2,58	1,43	1,55	1,10
Среднее геометрическое	91,25	14,01	2,18	127,63	21,48	2,30	1,40	1,53	1,06
90% CI около среднего геометрического (нижний предел)	87,05	13,54	2,16	122,50	20,82	2,29	1,41	1,54	1,06
90% CI около среднего геометрического (верхний предел)	95,66	14,49	2,21	132,99	22,16	2,31	1,39	1,53	1,05
5-й перцентиль	48,05	8,74	0,52	72,46	14,03	0,50	1,51	1,61	0,96
95-й перцентиль	176,30	21,99	7,77	216,50	32,57	8,13	1,23	1,48	1,05
SD	40,96	4,23	2,53	48,79	5,97	2,67	1,19	1,41	1,06
% CV	41	29	81,28	36	27	81,02	0,88	0,93	1,00
3-й квантиль	123,18	17,26	4,22	165,43	25,84	4,67	1,34	1,50	1,11
1-й квантиль	69,63	11,43	1,20	103,20	17,89	1,27	1,48	1,57	1,06
10-й перцентиль	55,45	9,76	0,75	80,17	15,56	0,85	1,45	1,59	1,13
90-й перцентиль	154,24	20,66	6,58	200,76	30,43	6,68	1,30	1,47	1,02

Моделирование профилей концентрации в плазме крови-время для марибавира 1200 мг BID в присутствии и в отсутствие карбамазепина

[108] Получали прогнозируемые профили концентрации марибавира в плазме крови-время в течение 3 дней введения дозы (5 доз, начиная с дня 15) при 1200 мг BID в отсутствие и в присутствии карбамазепина QD (200 мг в день 1 и 2 и 400 мг в день 3-17). Для каждого моделирования использовали средние профили концентрация-время для каждого исследования с 10 субъектами с общей виртуальной популяцией 200 субъектов. Прогнозируемые PK параметры (C_{max} , $AUC_{(0-12h)}$ и C_{12h}) для популяции приведены в таблице 25А. Прогнозируемые PK параметры для марибавира 1200 мг BID в присутствии карбамазепина по сравнению с PK параметрами для марибавира 400 мг BID представлены в таблице 26А.

[109] AUC и C_{max} марибавира от 1200 мг BID в присутствии 400 мг карбамазепина QD были значимо выше (в около 2 раза), чем таковые марибавира 400 мг BID в отдельности. C_{min} была на около 50% выше, чем таковая 400 мг марибавира в отдельности, что позволяет предположить, что повышение дозы марибавира с 400 мг BID до 800 мг BID может быть предпочтительнее дозы марибавира 1200 мг BID для противодействия эффекту карбамазепина с точки зрения эффективности.

Таблица 25А. Прогнозируемые PK параметры для марибавира 1200 мг BID в присутствии и в отсутствие карбамазепина.

	Марибавир 1200 мг BID			Марибавир 1200 мг BID+400 мг QD карбамазепина			Соотношение		
	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}	$AUC_{(0-12h)}$	C_{max}	C_{12h}
	мг/л*ч	мг/л	мг/л	мг/л*ч	мг/л	мг/л			
ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	296,79	43,79	9,32	203,54	33,37	4,95	0,71	0,77	0,54
Медиана	265,02	41,72	7,02	190,10	32,41	3,88	0,71	0,79	0,56
Среднее геометричес кое	273,75	42,02	6,55	191,45	32,22	3,45	0,70	0,77	0,53
90% около среднего CI	261,14	40,62	6,48	183,75	31,23	3,42	0,69	0,76	0,53

ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ									
Среднее	98,93	14,60	3,11	203,54	33,37	4,95	2,06	2,29	1,59
Медиана	88,34	13,91	2,34	190,10	32,41	3,88	2,15	2,33	1,66
Среднее геометрическ ое	91,25	14,01	2,18	191,45	32,22	3,45	2,10	2,30	1,58
90% CI около среднего геометрическ ого (нижний предел)	87,05	13,54	2,16	183,75	31,23	3,42	2,11	2,31	1,58
90% CI около среднего геометрическ ого (верхний предел)	95,66	14,49	2,21	199,48	33,24	3,49	2,09	2,29	1,58
5-й перцентиль	48,05	8,74	0,52	108,68	21,05	0,76	2,26	2,41	1,46
95-й перцентиль	176,30	21,99	7,77	324,74	48,86	12,20	1,84	2,22	1,57
SD	40,96	4,23	2,53	73,19	8,96	4,01	1,79	2,12	1,58
% CV	41	29	81,28	36	27	81,02	0,88	0,93	1,00
	123,18	17,26	4,22	248,14	38,76	7,01	2,01	2,25	1,66
	69,63	11,43	1,20	154,80	26,84	1,90	2,22	2,35	1,58
	55,45	9,76	0,75	120,25	23,34	1,27	2,17	2,39	1,69
	154,24	20,66	6,58	301,14	45,65	10,02	1,95	2,21	1,52

Обсуждение

[110] Проспективное использование модели для прогнозирования вероятных результатов взаимодействия с рифампицином (800 мг и 1200 мг ВІD марибавира), фенобарбиталом (400 мг, 800 мг и 1200 мг ВІD марибавира), фенитоином (400 мг, 800 мг и 1200 мг ВІD марибавира) и карбамазепином (400 мг, 800 мг и 1200 мг ВІD марибавира) показало средние геометрические (средние арифметические) соотношения C_{max} , составляющие 0,54 (0,56), 0,72 (0,73), 0,68 (0,69) и 0,77 (0,77) соответственно для марибавира. Соответствующие прогнозируемые средние геометрические (средние арифметические) соотношения AUC_{0-12h} составляли 0,35 (0,37), 0,60 (0,61), 0,57 (0,58) и 0,70 (0,71) соответственно. Соответствующие прогнозируемые средние геометрические

(средние арифметические) соотношения C_{12h} составляли 0,04 (0,10), 0,31 (0,37), 0,30 (0,36) и 0,53 (0,54) соответственно. Поскольку в модели РВРК для марибавира нелинейность отсутствовала, изменения экспозиции в результате опосредованной СУР3А4 индукции провоцирующими препаратами не зависели от дозы марибавира.

[111] Эффективность марибавира коррелирует с минимальными концентрациями (C_{12h}) лекарственного средства. Значимые снижения C_{12h} прогнозировали, когда стандартную дозу 400 мг ВІD марибавира комбинировали с индукторами СУР3А4, такими как рифампицин, фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин. Моделирования с более высокими дозами марибавира (т.е. 800 мг ВІD, 1200 мг ВІD и 1600 мг ВІD) проводили для определения того, может ли снижение C_{12h} (и, следовательно, снижение эффективности марибавира) быть преодолено путем повышения дозы. Снижение C_{12h} вследствие индукции рифампицина СУР3А4 не могли скорректировать с помощью применения до 1600 мг марибавира ВІD. Применение дозы 800 мг ВІD марибавира с фенобарбиталом приводило к получению C_{12h} , которая была на 15% ниже, чем при применении 400 мг ВІD марибавира в отдельности, в то время как применение 1200 мг ВІD приводило к 1,28-кратному повышению C_{12h} . Также прогнозировали, что доза 1200 мг ВІD марибавира с фенитоином преодолевала снижение C_{12h} вследствие индукции СУР3А4. Повышение дозы марибавира до 800 или 1200 мг ВІD можно применять для преодоления снижения C_{12h} за счет карбамазепина. Марибавир продемонстрировал приемлемые профили безопасности/переносимости без лимитирующей токсичности в дозах до 1200 мг ВІD в исследованиях фазы 2 для лечения инфекции/заболеваний CMV, а прогнозируемые средние значения $AUC_{(0-12h)}$ и C_{max} составляют 292 мг/л*ч и 43,4 мг/л для 1200 мг ВІD марибавира. Прогнозируемые значения $AUC_{(0-12h)}$ и C_{max} , наблюдаемые при повышении дозы марибавира, как обсуждалось выше, в присутствии индукторов ниже экспозиции, прогнозируемой для только марибавира 1200 мг ВІD в отдельности, поэтому проблема с безопасностью при повышении дозы марибавира с 400 мг до 800 мг или 1200 мг в присутствии индуктора отсутствует. В целом, индукторы СУР3А4 значительно снижают системную экспозицию марибавира; поэтому повышение дозы марибавира необходимо при совместном применении с индукторами СУР3А4. При необходимости совместного применения с карбамазепином или фенобарбиталом рекомендуется повышать дозу марибавира до 800 или 1200 мг ВІD. При необходимости совместного применения с фенитоином рекомендуется повышать дозу марибавира до 1200 мг ВІD. Рифампицин вызывал значимое снижение экспозиции марибавира, которое не может быть преодолено повышением дозы марибавира до 1600 мг ВІD, поэтому совместное применение с рифампицином следует предупредить или рассмотреть альтернативную антибактериальную терапию с более низким потенциалом индукции СУР3А4.

[112] Общее примечание. Рекомендации по дозе для индукторов были основаны на средних арифметических соотношениях в связи с систематической ошибкой в оценках средних геометрических при совместном введении. Тем не менее, для рекомендации дозы для ингибиторов использовали средние геометрические соотношения.

Пример 3. Совместное введение марибавира с другими лекарственными средствами

[113] Исследования лекарственных взаимодействий обобщали на основе примера 2 и других доступных данных (например, *in vitro* и клинических данных). Соображения по каждому совместно вводимому лекарственному средству представлены в таблице 1-А, а влияние совместного введения других лекарственных средств на фармакокинетику марибавира обобщено в таблицах 1-В и 1-С.

Таблица 1-А. Обобщение установленных и других потенциально значимых лекарственных взаимодействий (наблюдаемых и прогнозируемых).

Класс сопутствующего лекарственного средства: название лекарственного средства	Влияние на концентрацию	Соображения
Антиаритмические средства		
Дигоксин	↑Дигоксин	Соблюдайте осторожность при одновременном применении марибавира и дигоксина. Контролируйте концентрации дигоксина в сыворотке крови. Может потребоваться снижение дозы дигоксина при одновременном применении с марибавиром
Противосудорожные средства		
Карбамазепин	↓Марибавир	Коррекция дозы марибавира до 800 мг два раза в день при одновременном применении с карбамазепином
Фенобарбитал	↓Марибавир	Коррекция дозы марибавира до 1200 мг два раза в день при одновременном применении с фенобарбиталом
Фенитоин	↓Марибавир	Коррекция дозы марибавира до 1200 мг два раза в день при одновременном применении с фенитоином
Антимикобактериальные средства		

Рифабутин	↓Марибавир	Совместное применение марибавира и рифамутина может снизить эффективность марибавира
Рифампин	↓Марибавир	Совместное применение марибавира и рифампина может снизить эффективность марибавира
Препараты на основе лекарственных трав		
Зверобой	↓Марибавир	Совместное применение марибавира и зверобоя может снизить эффективность марибавира
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин	↑Циклоспорин	Часто контролируйте уровни циклоспорина во время лечения марибавиром, особенно после начала введения и после отмены марибавира, и корректируйте дозу по мере необходимости
Эверолимус	↑Эверолимус	Часто контролируйте уровни эверолимуса во время лечения марибавиром, особенно после начала введения и после отмены марибавира, и корректируйте дозу по мере необходимости
Сиролимус	↑Сиролимус	Часто контролируйте уровни сиролимуса во время лечения марибавиром, особенно после начала введения и после отмены марибавира, и корректируйте дозу по мере необходимости
Такролимус	↑Такролимус	Часто контролируйте уровни такролимуса во время лечения марибавиром, особенно после начала введения и после отмены марибавира,

		и корректируйте дозу по мере необходимости
--	--	--------------------------------------------

Таблица 1-В. Обобщение изменений фармакокинетики марибавира в присутствии одновременно вводимых лекарственных средств.

Одновременно вводимое лекарственное средство и схема лечения		Режим введения марибавира	N	Среднее геометрическое соотношение [90% CI] PK марибавира с/без совместно вводимым(ого) лекарственным(ого) средством(а) (отсутствие эффекта=1,00)		
				AUC	C _{max}	C _{tau} ^C
Противосудорожные средства						
Карбамазепин ^a	400 мг один раз в день	800 мг два раза в день/400 мг два раза в день	200	1,40 (1,09, 1,67)	1,53 (1,22, 1,79)	1,05 (0,71, 1,40)
Фенобарбитал ^a	100 мг один раз в день	1200 два раза в день/400 мг два раза в день	200	1,80 (1,18, 2,35)	2,17 (1,69, 2,57)	0,94 (0,22, 1,97)
Фенитоин ^a	300 мг один раз в сутки	1200 два раза в день/400 мг два раза в день	200	1,70 (1,06, 2,46)	2,05 (1,49, 2,63)	0,89 (0,26, 2,04)
Антимикобактериальные средства						
Рифампин	600 мг один раз в день	400 мг два раза в день	14	0,40 (0,36, 0,44)	0,61 (0,52, 0,72)	0,18 (0,14, 0,25)
Противогрибковые средства						
Кетоконазол	400 мг, однократная доза	400 мг, однократная доза	19	1,53 (1,44, 1,63)	1,10 (1,01, 1,19)	-
Антацид гидроксида алюминия и гидроксида	20 мл ^b , однократная доза	100 мг, однократная доза	15	0,89 (0,83, 0,96)	0,84 (0,75, 0,94)	

магнeзиса						
-----------	--	--	--	--	--	--

^a На основании физиологически обоснованных результатов фармакокинетического моделирования из 10 исследований с участием 20 субъектов в каждом. Режим введения дозы марибавира и средние геометрические соотношения (5-й процентиль, 95-й процентиль) соответствуют скорректированной дозе марибавира с индуктором по сравнению с 400 мг два раза в день без индуктора.

^b Содержащий 800 мг гидроксида алюминия и 800 мг гидроксида магния.

^c τ представляет собой интервал введения дозы марибавира: 12 часов.

Таблица 1-С. Изменения фармакокинетики для совместно вводимого лекарственного средства в присутствии 400 мг марибавира два раза в день.

Одновременно вводимое лекарственное средство и схема лечения		N	Среднее геометрическое соотношение [90% CI] PK марибавира с/без совместно вводимым(ого) марибавиром(а) (отсутствие эффекта=1,00)		
			AUC	C _{max}	C _{trough}
Иммунодепрессанты					
Такролимус	стабильная доза, два раза в день (общая суточная доза: 0,5-16 мг)	20	1,51 (1,39, 1,65)	1,38 (1,20, 1,57)	1,57 (1,41, 1,74)
Субстрат P-gp					
Дигоксин	0,5 мг, однократная доза	18	1,21 (1,10, 1,32)	1,25 (1,13, 1,38)	-

[114] Хотя нами был описан ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для получения других вариантов осуществления, в которых применяют соединения и способы по настоящему изобретению. Следовательно, следует понимать, что объем настоящего изобретения должен быть определен прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающий:

введение пациенту исходного терапевтически эффективного количества марибавира, где пациент получает индуктор цитохрома P450 3A4 (СУР3А4); и

повышение количества марибавира, вводимого пациенту;

где пациент является реципиентом трансплантата и получал терапевтически эффективное количество марибавира до получения индуктора СУР3А4 («исходное терапевтически эффективное количество»), составляющее около 400 мг марибавира перорально два раза в день.

2. Способ по п. 1, в котором индуктор СУР3А4 выбран из группы, состоящей из рифампина, авасимиба, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, фенobarбитала и зверобоя.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором индуктор СУР3А4 выбран из группы, состоящей из рифампина, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, фенobarбитала и зверобоя.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором индуктор СУР3А4 выбран из группы, состоящей из карбамазепина, фенитоина и фенobarбитала.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором количество марибавира повышают до около 800 или около 1200 мг марибавира перорально два раза в день.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором индуктор СУР3А4 представляет собой карбамазепин, и количество марибавира повышают до около 800 мг марибавира перорально два раза в день.

7. Способ по любому из пп. 1-5, в котором индуктор СУР3А4 представляет собой фенитоин или фенobarбитал, и количество марибавира повышают до около 1200 мг марибавира перорально два раза в день.

8. Способ лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающий:

введение пациенту около 400 мг марибавира перорально два раза в день, где пациент получает или получал индуктор цитохрома P450 3A4 (СУР3А4) до введения марибавира; и

отмену введения индуктора СУР3А4 до введения марибавира;

где пациент является реципиентом трансплантата.

9. Способ по п. 8, в котором индуктор СУР3А4 выбран из группы, состоящей из рифампина, авасимиба, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, фенobarбитала и зверобоя.

10. Способ по п. 8 или п. 9, в котором индуктор СУР3А4 представляет собой сильный индуктор СУР3А4.

11. Способ по любому из пп. 8-10, в котором индуктор СУР3А4 выбран из группы, состоящей из рифампина, рифабутина и зверобоя.

12. Способ по любому из пп. 8-11, включающий введение марибавира пациенту независимо от приема пищи.

13. Способ лечения цитомегаловирусной (CMV) инфекции у пациента, страдающего от нее, включающий:

введение пациенту около 800 или около 1200 мг марибавира перорально два раза в день, где пациент получал индуктор цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) до введения марибавира;

где пациент является реципиентом трансплантата.

14. Способ по п. 13, в котором индуктор CYP3A4 выбран из группы, состоящей из рифампина, авасимиба, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, фенобарбитала и зверобоя.

15. Способ по п. 13 или п. 14, в котором индуктор CYP3A4 выбран из группы, состоящей из рифампина, карбамазепина, фенитоина, рифабутина, фенобарбитала и зверобоя.

16. Способ по любому из пп. 13-15, в котором индуктор CYP3A4 выбран из группы, состоящей из карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала.

17. Способ по любому из пп. 13-16, в котором индуктор CYP3A4 представляет собой карбамазепин, и количество вводимого марибавира составляет около 800 мг перорально два раза в день.

18. Способ по любому из пп. 13-16, в котором индуктор CYP3A4 представляет собой фенитоин или фенобарбитал, и количество вводимого марибавира составляет около 1200 мг перорально два раза в день.

19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором индуктор CYP3A4 снижает экспозицию марибавира.

20. Способ по одному из пп. 1-19, в котором пациент является рефрактерным к лечению одним или более другими лекарственными средствами для лечения инфекции CMV.

21. Способ по одному из пп. 1-20, в котором пациент является рефрактерным к лечению одним или более из ганцикловира, валганцикловира, цидофовира или фоскарнета.

22. Способ по любому из пп. 1-21, в котором пациент является рефрактерным к лечению с генотипической устойчивостью.

23. Способ по любому из пп. 1-21, в котором пациент является рефрактерным к лечению без генотипической устойчивости.

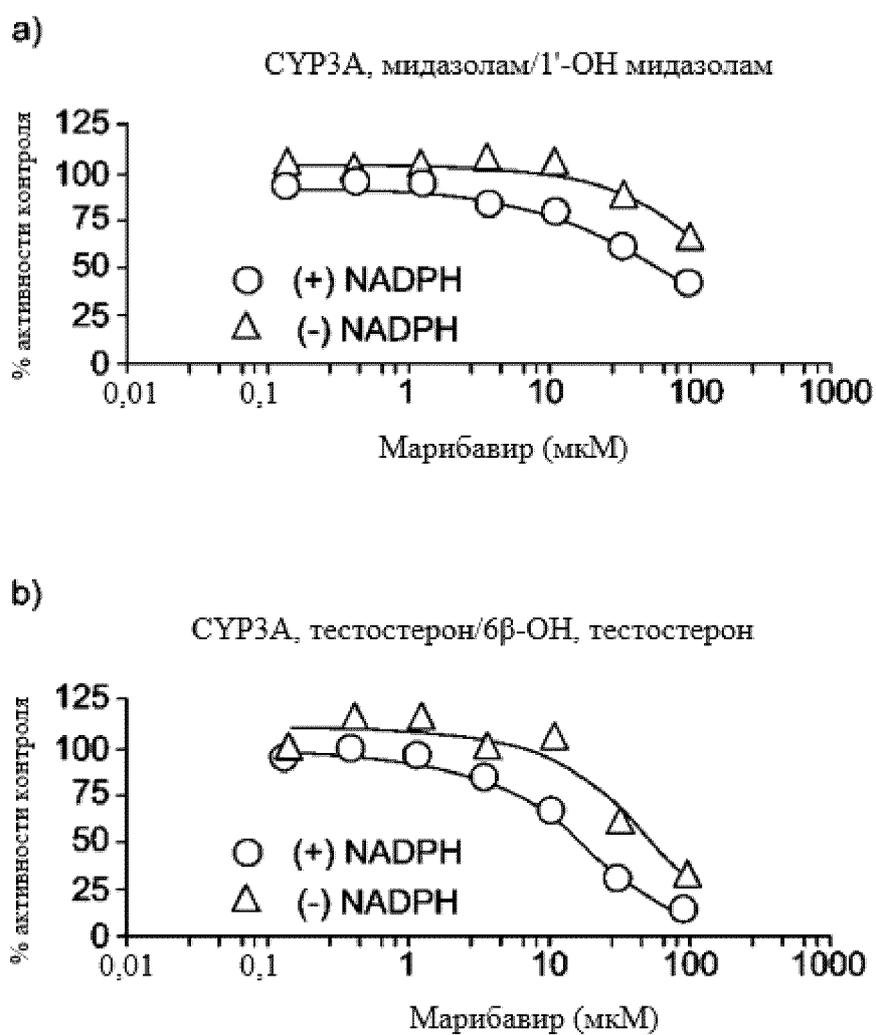
24. Способ по любому из пп. 1-7 или 13-23, включающий введение марибавира пациенту независимо от приема пищи.

25. Способ по любому из пп. 1-24, в котором пациент является реципиентом трансплантата гемопоэтических стволовых клеток.

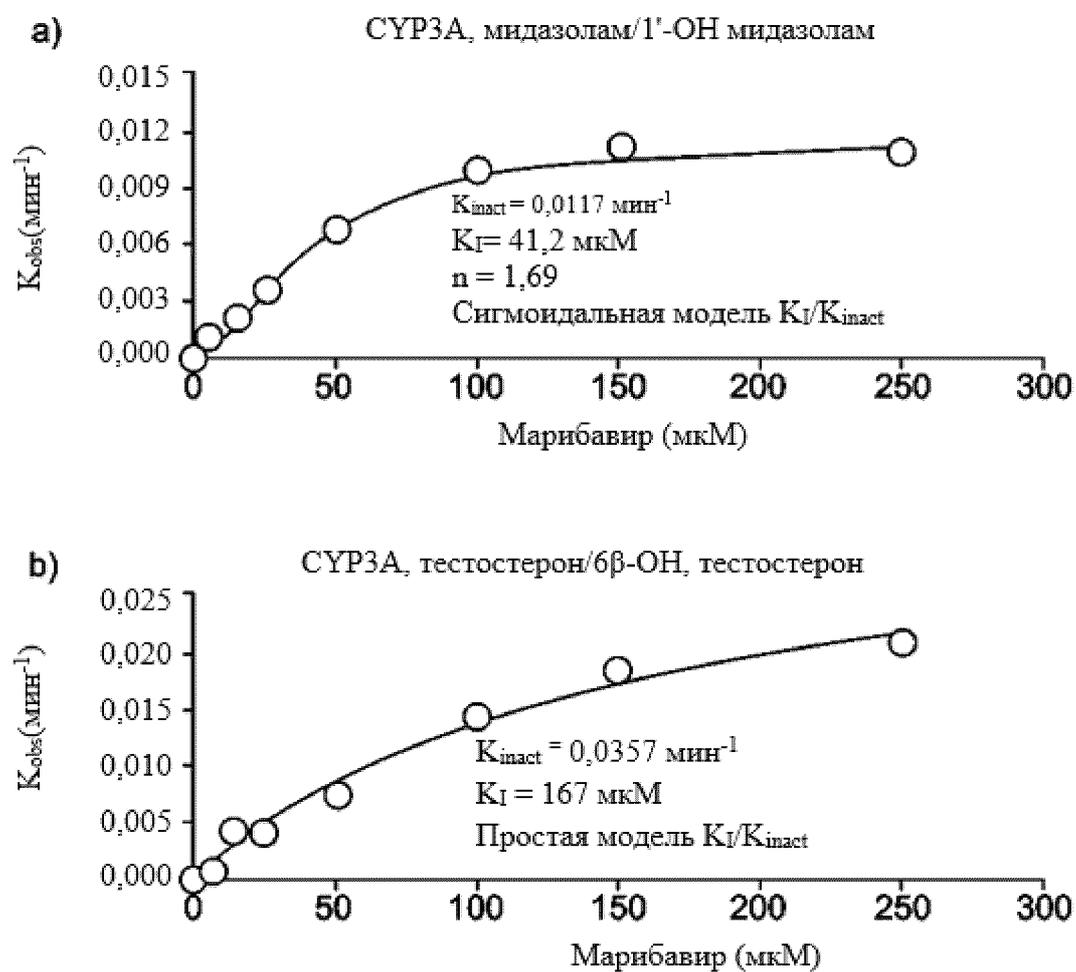
26. Способ по любому из пп. 1-24, в котором пациент является реципиентом трансплантата солидного органа.

27. Способ по любому из пп. 1-26, в котором пациент представляет собой взрослого или ребенка старше 12 лет и с массой более 35 кг.

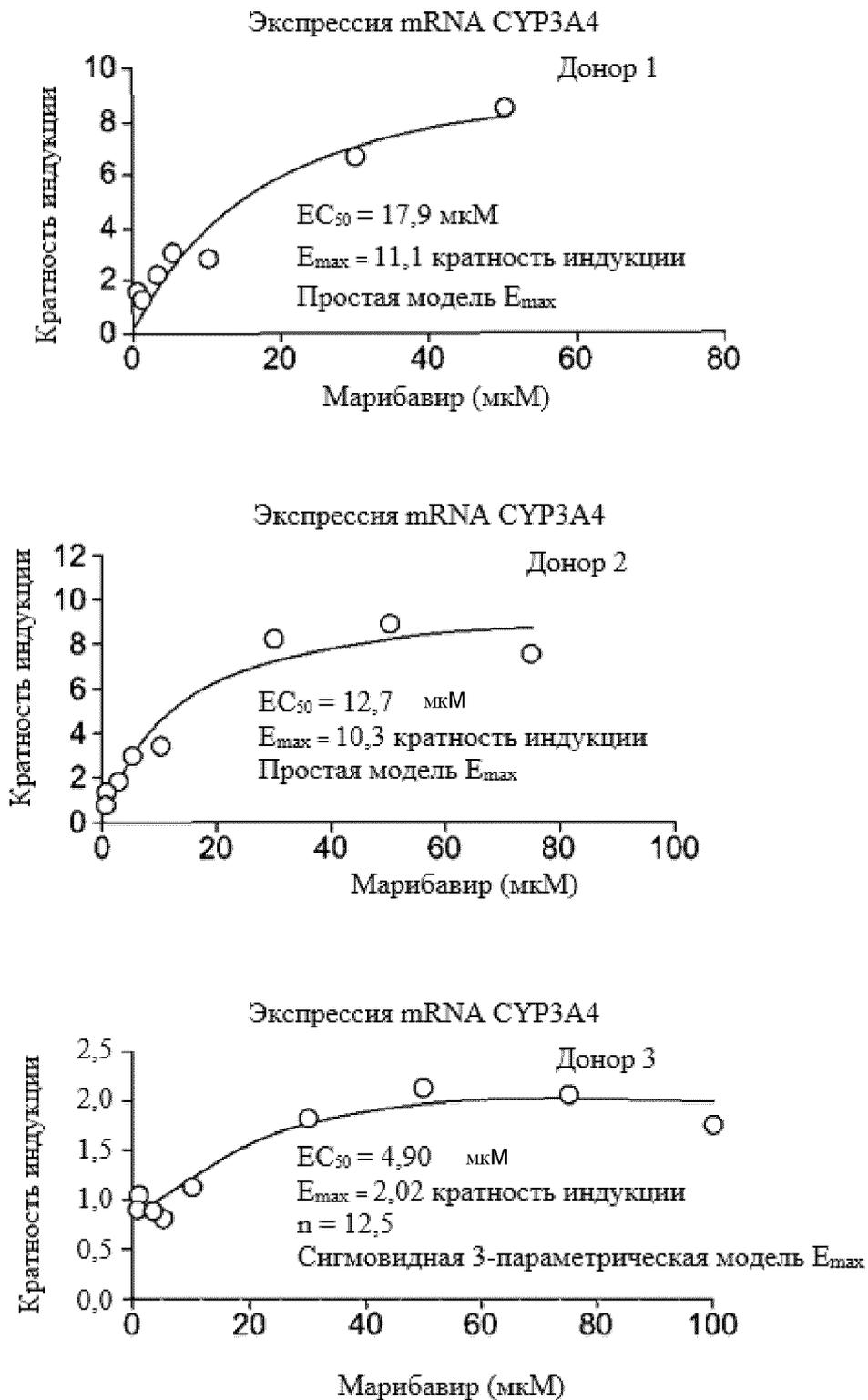
По доверенности



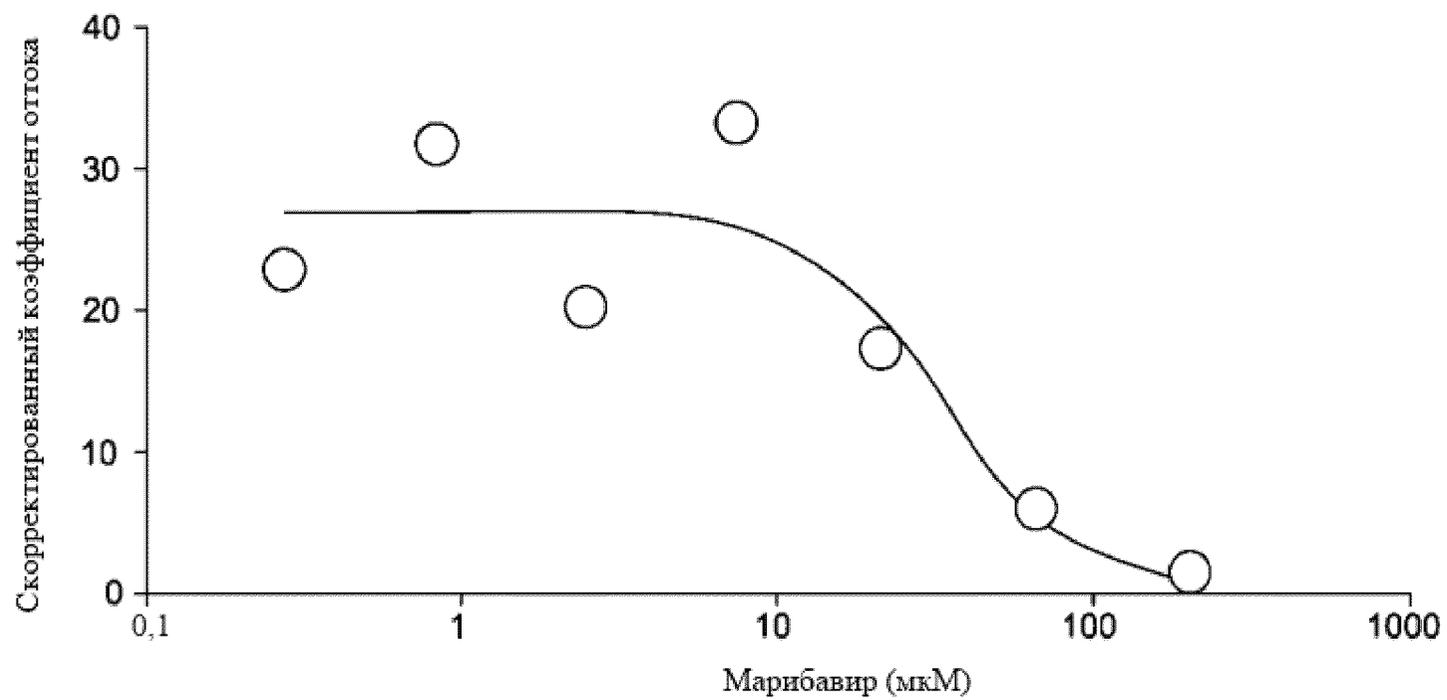
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4