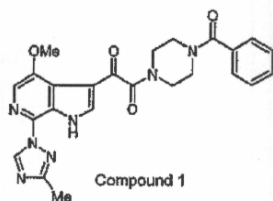


Згідно зі статистичними даними на кінець 2002 р. в усьому світі зареєстровано 42 млн. людей, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ-1). Цей вірус і надалі залишається основною проблемою медицини. Кількість випадків ВІЛ-інфікування і СНІДу (синдрому набутого імунодефіциту) швидко зростає. У 2002 р. було повідомлено про приблизно 5 мільйонів нових інфікованих людей і 3,1 мільйона померлих від СНІДу. Сьогодні для лікування ВІЛ-інфекції в розпорядженні є десять нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (RT) або затверджених комбінованих однодозових складів, а саме: зидовудин або азидодезокситимідин (чи Retrovir®), диданозин або DDI (чи Videx®), ставудин або D4T (чи Zerit®), ламівудин або ЗТС (чи EpiVir®), зальцитабін або DDC (чи Hivid®), абакавірсуцинат (або Ziagen®), сіль тенофовір-дизопроксилфумарату (або Viread®), емтрицитабін (або Emtriva®), Combivir® (що містить ЗТС і азидодезокситимідин), Trizivir® (що містить абакавір, ЗТС і азидодезокситимідин); три ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, а саме: невірапін (або Viramune®), делавірдин (або Rescriptor®) та ефавіренц (або Sustiva®), вісім інгібіторів пептидоміметичної протеази, а саме таких затверджених складів: саквінавір (або Invirase® чи Fortovase®), індинавір (або Crixivan®), ритонавір (або Norvir®), нелфінавір (або Viracept®), ампренавір (або Agenerase®), атазанавір (Reyataz®), фозампренавір (або Lexiva), Kaletra® (що містить лопінавір і ритонавір) та один інгібітор злиття, енфувіртид (або T-20 чи Fuzeon®).

При відокремленому застосуванні усі ці лікарські засоби здатні лише тимчасово стримувати реплікацію вірусу. Проте, використовувані в комбінаціях з іншими ліками вони чинять сильний інгібіторний ефект на віремію і прогресування хвороби. Так, нещодавно як наслідок поширення застосування такої комбінаційної терапії був задокументований факт значного зниження коефіцієнта смертності серед хворих на СНІД. Але, поряд з цими позитивними результатами, для 30% - 50% пацієнтів терапія комбінованими ліками виявилася безсилою. Відповідальними за неповне пригнічення чутливих вірусів є, очевидно, такі фактори, як недостатня потужність лікувальних препаратів, їх негнучкість у споживанні, обмежене проникнення в тканини організму та медикаментозно-специфічні обмеження в деяких типах клітин (наприклад, більшість нуклеозидних аналогів не може фосфорилуватися в клітинах, що „дрімають“). Крім того, високий темп реплікації і швидке оновлення ВІЛ-1 разом з частим вбудовуванням мутацій призводять до появи високої медикamentозно-резистентних варіантів і до негативних результатів лікування при наявності субоптимальних концентрацій ліків [Larder and Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones et al; Schinazi et al; Vacca and Condra; Flexner; Berkhout and Ren et al; (Ref. 6-14)]. Таким чином, залишається й надалі потреба в нових речовинах і процесах для лікування ВІЛ-інфекції.

Сполука під назвою 1-бензоіл-4-[2-[4-метокси-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1H-пірол[2,3-с]піридин-3-іл]-1,2-діоксоетил]піперазин (Сполука 1) є інгібітором прикріплення ВІЛ-1, що демонструє потужну антивірусну активність проти цілого ряду лабораторних і клінічних штамів ВІЛ-1 [Заявка на патент США US 2003 0207910, опублікована 6 листопада 2003 р.)



Сполука 1

Сполука 1 селективно запобігає прикріпленню зовнішнього білка gp120 оболонки вірусу до його клітинного рецептора CD4. Зв'язування gp120 з CD4 є першою стадією проникнення вірусу і є відмінною від наступної взаємодії з хемокіновим рецептором (CCR5 або CXCR4) або події вірус-клітинного злиття. При інгібуванні цієї взаємодії, Сполука 1 блокує проникнення вірусів у клітини.

Винаходом охоплюються процеси і фармацевтичні композиції для лікування ВІЛ-інфекції та СНІДу.

Однією з ознак даного винаходу є процес лікування ВІЛ-інфікованого пацієнта, який включає у себе введення терапевтично ефективної кількості 1-бензоіл-4-[2-[4-метокси-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1H-пірол[2,3-с]піридин-3-іл]-1,2-діоксоетил]-піперазину (Сполуки 1) або його фармацевтично прийнятної солі чи сольову разом з терапевтично ефективною кількістю принаймні одного іншого засобу, використовуваного для лікування СНІДу або ВІЛ-інфекції, вибраного із групи, що складається із нуклеозидних інгібіторів зворотної ВІЛ-транскриптази, ненуклеозидних інгібіторів зворотної ВІЛ-транскриптази, інгібіторів ВІЛ-протеази, інгібіторів злиття ВІЛ, інгібіторів прикріплення ВІЛ, інгібіторів CCR5, інгібіторів CXCR4, інгібіторів бадінгу або визрівання ВІЛ та інгібіторів ВІЛ-інтегрази.

Іншою ознакою даного винаходу є процес, в якому зазначеним засобом є нуклеозидний інгібітор зворотної ВІЛ-транскриптази.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому нуклеозидний інгібітор зворотної ВІЛ-транскриптази вибирають із групи, що складається із абакавіру, диданозину, емтрицитабіну, ламівудину, ставудину, тенофовіру, зальцитабіну і зидовудину, або фармацевтично прийнятної солі чи сольову вищезазначеного.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому зазначеним засобом є ненуклеозидний інгібітор зворотної ВІЛ-транскриптази.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому ненуклеозидний інгібітор зворотної ВІЛ-транскриптази вибирають із групи, що складається із делавірдину, ефавіренцу і невірапіну, або фармацевтично прийнятної солі чи сольову вищезазначеного.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому зазначеним засобом є інгібітор ВІЛ-протеази.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому інгібітор ВІЛ-протеази вибирають із групи, що складається із ампренавіру, атазанавіру, індинавіру, лопінавіру, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру і фозампренавіру, або фармацевтично прийнятної солі чи сольову вищезазначеного.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому зазначеним засобом є інгібітор злиття ВІЛ.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому інгібітором злиття ВІЛ є енфувіртид або T-1249, або фармацевтично прийнятна сіль чи сольват вищезазначеного.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому зазначеним засобом є інгібітор прикріплення ВІЛ.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому зазначеним засобом є інгібітор CCR5.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому інгібітор CCR5 вибирають із групи, що складається із Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 і UK-427,857 або фармацевтично прийнятної солі чи сольвату вищезазначеного.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому зазначеним засобом є інгібітор CXCR4.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому інгібітором CXCR4 є AMD-3100 або його фармацевтично прийнятна сіль чи сольват.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому зазначеним засобом є інгібітор бадінгу або визрівання ВІЛ.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому інгібітором бадінгу або визрівання є RA-457 або його фармацевтично прийнятна сіль чи сольват.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому зазначеним засобом є інгібітор ВІЛ-інтегрази.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому інгібітором ВІЛ-інтегрази є 3-[(4-фторбензил)метоксикарбамоїл]-2-гідроксіакрилова кислота або 2-(2,2)-диметил-5-оксо-[1,3]-діоксолан-4-іліден)-N-(фторбензил)-N-метоксіацетамід, або фармацевтично прийнятна сіль чи сольват вищезазначеного.

Ознакою даного винаходу є також фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість 1-бензоїл-4-[2-[4-метокси-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1H-пірол[2,3-с]піридин-3-іл]-1,2-діоксоетил]піперазину або його фармацевтично прийнятної солі чи сольвату разом з принаймні одним іншим засобом, використовуваним для лікування СНІДу або ВІЛ-інфекції, який вибирають із групи, що складається із нуклеозидних інгібіторів зворотної ВІЛ-транскриптази, нуклеозидних інгібіторів зворотної ВІЛ-транскриптази, інгібіторів ВІЛ-протеази, інгібіторів злиття ВІЛ, інгібіторів прикріплення ВІЛ, інгібіторів CCR5, інгібіторів CXCR4, інгібіторів бадінгу або визрівання ВІЛ та інгібіторів ВІЛ-інтегрази, та фармацевтично прийнятний носій.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій зазначеним засобом є нуклеозидний інгібітор зворотної ВІЛ-транскриптази.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій нуклеозидний інгібітор зворотної ВІЛ-транскриптази вибирають із групи, що складається із абакавіру, диданозину, емтрицитабіну, ламівудину, ставудину, тенофовіру, зальцитабіну і зидовудину, або фармацевтично прийнятної солі чи сольвату вищезазначеного.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій зазначеним засобом є нуклеозидний інгібітор зворотної ВІЛ-транскриптази.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій нуклеозидний інгібітор зворотної ВІЛ-транскриптази вибирають із групи, що складається із делавірдину, ефавіренцу і невірапіну, або фармацевтично прийнятної солі чи сольвату вищезазначеного.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій зазначеним засобом є інгібітор ВІЛ-протеази.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій інгібітор ВІЛ-протеази вибирають із групи, що складається із ампренавіру, атазанавіру, індинавіру, лопінавіру, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру і фозампренавіру, або фармацевтично прийнятної солі чи сольвату вищезазначеного.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій зазначеним засобом є інгібітор злиття ВІЛ.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій інгібітором злиття ВІЛ є енфувіртид або T-1249, або фармацевтично прийнятна сіль чи сольват вищезазначеного.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій зазначеним засобом є інгібітор прикріплення ВІЛ.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій зазначеним засобом є інгібітор CCR5.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій інгібітор CCR5 вибирають із групи, що складається із Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 і UK-427,857, або фармацевтично прийнятної солі чи сольвату вищезазначеного.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому зазначеним засобом є інгібітор CXCR4.

Ознакою даного винаходу є також процес, в якому інгібітором CXCR4 є AMD-3100 або його фармацевтично прийнятна сіль чи сольват.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій зазначеним засобом є інгібітор бадінгу або визрівання ВІЛ.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій інгібітором бадінгу або визрівання ВІЛ є RA-457 або його фармацевтично прийнятна сіль чи сольват.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій зазначеним засобом є інгібітор ВІЛ-інтегрази.

Ознакою даного винаходу є також композиція, в якій інгібітором ВІЛ-інтегрази є 3-[(4-фторбензил)метоксикарбамоїл]-2-гідроксіакрилова кислота або 2-(2,2)-диметил-5-оксо-[1,3]-діоксолан-4-іліден)-N-(фторбензил)-N-метоксіацетамід або сіль чи сольват вищезазначеного.

Використовувані в даному описі терміни "комбінація," "спільне введення," "введення разом" і т.п., що стосуються введення Сполуки 1 принаймні з одним засобом проти ВІЛ, несуть у собі те значення, що певні компоненти є частиною комбінаційної антиретровірусної терапії або високоінтенсивної антиретровірусної терапії (HAART), що є добре відомими лікарям, які практикують у галузі СНІД і ВІЛ-інфекції.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає таку кількість лікарського засобу, яка при лікуванні пацієнта потребується для одержання помітного корисного ефекту в розумінні, добре відомому лікарям, які практикують у галузі СНІД і ВІЛ-інфекції. У загальному випадку, цілями такого лікування є зменшення вірусного навантаження, відновлення і збереження імунологічної функції, поліпшення якості життя і зниження пов'язаних з ВІЛ-інфекцією захворюваності і смертності.

Під поняттям „пацієнт” тут мається на увазі ВІЛ-інфікована людина, яка може бути об'єктом відповідної терапії з поглядом лікарів, що практикують у галузі СНІД і ВІЛ-інфекції.

Використовувані тут терміни "лікування," "терапія," "режим лікування," "ВІЛ-інфекція," "САК" (СНІД-

асоційований комплекс), "СНІД" та інші споріднені з ними терміни є добре відомими лікарям, що практикують у галузі СНІД і ВІЛ-інфекції.

Винаходом охоплюються, в тому числі, всі фармацевтично прийнятні сольові форми Сполуки 1. Фармацевтично прийнятними солями є такі, в котрих протилежні іони не роблять значного внеску у фізіологічну активність або токсичність сполук і, таким чином, виконують роль фармакологічних еквівалентів. У багатьох випадках солі володіють фізичними властивостями, наприклад, розчинністю або кристалічністю, які роблять їх підходящими для введення їх у склад лікарських препаратів. Ці солі можуть виготовлятися за допомогою загальновідомих процесів органічної хімії із продажних реагентів. Підходящими аніонними солями можуть бути ацетат, ацистрат, безилат, бромід, хлорид, цитрат, фумарат, глюкоронат, гідробромід, гідрохлорид, гідройодид, йодид, лактат, малеат, мезилат, нітрат, памоат, фосфат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат і ксинофоат.

Винаходом охоплюються також сольватні форми Сполуки 1 і, зокрема, гідрати. Сольвати не роблять значного внеску у фізіологічну активність або токсичність сполук і, таким чином, виконують роль фармакологічних еквівалентів. Сольвати можуть готуватися у стехіометричних кількостях або ж утворюватися із додаткового розчинника чи комбінуватися із того та іншого. Одним із типів сольвату є гідрат. Гідратованими формами можуть бути, наприклад, моногідрат, напівгідрат і бігідрат.

Біологічні дослідження

Нижче показано, що Сполука 1 викazuje синергічну або адитивно-синергічну анти-ВІЛ активність при застосуванні її у комбінації з іншими противірусними засобами.

Віруси і клітинні лінії. У дослідженнях використовувалися Т-клітинні лінії MT-2 і PM-1, отримані за Програмою з досліджень СНІД та еталонних реагентів (AIDS Research and Reference Reagent Program) Національного інституту з вивчення алергічних та інфекційних захворювань NIAID, США, за сприяння з боку доктора Д. Річмана (D. Richman) і доктора Р. Галло (R. Gallo). Обидві клітинні лінії культивували у середовищі RPMI 1640, доповненому 10% фетальної бичачої сироватки та 2 мМ L-глутаміну, і субкультивували двічі на тиждень. LAI-штам вірусу ВІЛ-1 був отриманий від Дослідницького центру раку Фреда Хатчинсона (Fred Hutchinson Cancer Research Center), а Bal-штам - від Національного інституту здоров'я NIH (США). Обидва штами піддавали ампліфікації і титрували в клітинах MT-2 (LAI) і клітинах PM-1 (Bal) шляхом аналізу інфекційності вірусу.

Реактиви. Сполуку 1, атазанавір, диданозин, ставудин, ефавіренц, енфувіриді (T-20), T-1249, AMD-3100, Sch-C, Sch-D і UK-427,857 синтезували за допомогою реакцій, відомих із літератури та з особистого досвіду. Ампренавір, індинавір, нелфінавір, невірапін, лопінавір, ламівудин, ритонавір, тенофовір, саквінавір, дельавідин та абакавір екстрагували із лікарських препаратів промислового виробництва й очищали за допомогою методів, відомих із літератури та з особистого досвіду. Тенофовір тестували як теновір-дизопоксил-фумарат. Зальцитабін був отриманий від Національного інституту здоров'я. Зидовудин був придбаний у фірми Sigma, а емтрицитабін - у фірми Moravek Biochemicals. 3-[(4-фторбензил)метоксикарбамоїл]-2-гідроксіакрилово кислота (Сполука 2) і 2-(2,2)-диметил-5-оксо-[1,3]-діоксолан-4-іліден)-N-(4-фторбензил)-N-метоксіацетамід

(Сполука 3) описані в патенті США № 6,777,440. Анти-ВІЛ засоби мали чистоту більше 95%, за винятком AMD-3100 (>90%), Sch-D (80%) і UK-427,857 (>90%).

Аналіз ліків на сприйнятливості і цитотоксичності. В аналізі на сприйнятливості ліків проводили інфікування клітин MT-2 вірусом ВІЛ-1 LAI (та клітини PM-1 вірусом ВІЛ-1 Bal) з множинністю зараження (МОІ) 0,005, і клітини висівали у 96-лункові мікротитрувальні планшети (0,1 x 10 клітин/мл), в яких містилися послідовно розбавлені розчини випробуваних сполук. Комбінації ліків складали, використовуючи співвідношення із двох ліків 1:1, 1:2,5 і 2,5:1, кратні величинам їхніх ефективних концентрацій EC<sub>50</sub>, визначеним у множині попередніх експериментів. Кожне з цих співвідношень представлялося групою із 3-кратних, послідовно розбавлених розчинів і повторювалося в чотирьох зразках. Інкубування планшетів проводили в умовах 37°C і 5% CO<sub>2</sub>. Клітини MT-2, інфіковані вірусом ВІЛ-1 LAI, інкубували протягом 5 днів. На п'ятий день після інфікування із кожної лунки відбирали по 20 мкл і проводили кількісну оцінку зворотною транскриптазою (RT), а для зразків, що містили нунуклеозидні інгібітори RT, проводили MTS аналіз. Клітини PM-1, інфіковані вірусом ВІЛ-1 Bal і призначені для досліджень комбінування з інгібіторами CCR5, інкубували протягом 6 днів. На шостий день після інфікування із кожної лунки відбирали по 20 мкл, відібрані зразки 20- і 50-кратно розбавляли і кількісно оцінювали стосовно p24. Аналіз на цитотоксичність проводили на неінфікованих клітинах, оброблених такими ж самими комбінованими препаратами та інкубованих протягом 6 днів. Життєздатність клітин визначали шляхом MTS аналізу. Величини CC<sub>50</sub> обчислювали за допомогою експоненціальної форми рівняння медіанного ефекту, як описано нижче для обчислення EC<sub>50</sub>.

Аналіз ефекту від комбінування ліків. Для визначення величин CI готували розчини ліків, розбавлені у фіксованому співвідношенні, і проводили аналіз множини таких співвідношень. Серії приготованих розбавлених розчинів ліків покривали діапазон концентрацій навколо величини EC<sub>50</sub> кожної сполуки. Це дозволяло проводити порівняння ліків за їхніми еквівалентними антивірусними активностями. Для кожного досліджуваного лікарського складу і кожної комбінації будували криву концентрація-відповідь за рівнянням медіанного ефекту. Це рівняння використовувалося за допомогою програми нелінійної регресії (Proc Nlin) у PC SAS версії 8,01 (SAS Institute Inc., SAS Version 8,01, Gary, NC: SAS Institute Inc., 1990).

Величини EC<sub>50</sub> для кожного лікарського складу визначали за індивідуальними експериментами з цими складами, використовуючи рівняння медіанного ефекту:  $F_a = 1/[1+(ED_{50}/\text{концентрація ліків})^m]$ . У цьому рівнянні F<sub>a</sub> виражає частину вірусного навантаження, що була інактивована. Наприклад, F<sub>a</sub> = 0,75 означає, що реплікація вірусів була інгібована на 75% відносно контрольних зразків, що не піддавалися обробці ліками.

ED<sub>50</sub> виражає концентрацію ліків, здатну зменшити кількість вірусів на 50%, а m є параметром крутизни кривої концентрація-відповідь.

Для оцінки антивірусної ефективності різноманітних комбінацій ліків обчислювали величини індексу комбінування (CI) методом Шу-Рідо (Chou and Rideout). Індекс комбінування обчислювали за рівнянням:

$$CI = [D]_1/[Dm]_1 + [D]_2/[Dm]_2$$

У цьому рівнянні  $[Dm]_1$  і  $[Dm]_2$  є концентраціями ліків, які дають певний рівень ефекту при їх відокремленому застосуванні, а  $[D]_1$  і  $[D]_2$  є концентраціями ліків, які дають такий самий рівень ефекту при застосуванні їх у комбінації.

Теоретично ефекти можна підсумувати, якщо це дає величину CI, що дорівнює одиниці. Якщо ж CI є меншою одиниці, то отримуваний ефект є синергічним, а якщо CI є більшою одиниці, то - антагоністичним. Але широкі експериментальні дослідження з комбінування показали, що при інтерпретації значень CI слід брати до уваги змінні, що враховують лабораторні умови експериментів. У найкращому випадку можна знайти інтервал найбільш вірогідних значень CI при певному шумовому рівні отримуваних результатів. У даному описі ці інтервали зазначаються в дужках для кожної оцінюваної точки CI. Наприклад, запис величини CI "0,53 (0,46, 0,60)" означає, що найкращим оціненим значенням CI є 0,53, але через шумовий фон експерименту правомірними можна вважати також значення CI, що лежать в інтервалі від 0,46 до 0,60. Даний діапазон 0,46 - 0,60 цілком лежить нижче рівня 1,0, звідки випливає, що імовірно всі значення CI в цьому випадку є меншими 1,0. Отже, можна зробити висновок про отримання в даному випадку синергічного ефекту. Якщо оцінений інтервал значень CI цілком лежить вище 1,0, то можна зробити висновок про антагоністичну природу дослідженої комбінації. Якщо ж цей інтервал включає 1,0, то отриманий ефект є адитивним.

При проведенні описаних нижче експериментів з комбінування, значення  $EC_{50}$  для Сполуки 1 і кожної зі сполук для порівняння, визначали під час кожного з дослідів і використовували в наступному аналізі даних. Отримані значення збігаються з даними, опублікованими авторами раніше і наведеними тут у Табл. 1.

Таблиця 1. Анти-ВІЛ активність сполук, що використовувалися в дослідженнях з двокомпонентного комбінування

Сполука	$EC_{50}$ , мкМ	Найвища використовувана концентрація, мкМ
Сполука 1	0,0001-0,0003	0,15
Абакавір	0,326	90
Тенофовір	0,008	6,0
Зальцитабін	0,034	15
Диданозин	0,652	300
Ставудин	0,072	90
Зидовудин	0,001	0,9
Ламівудин	0,030	12
Емтрицитабін	0,025	30
Ефавіренц	0,001	0,15
Невірапін	0,107	9,0
Делавірдин	0,025	0,5
Індінавір	0,003	3,0
Атазанавір	0,0007	0,15
Лопінавір	0,004	3,0
Нелфінавір	0,003	0,9
Ампренавір	0,011	3,0
Саквінавір	0,005	3,0
Ритонавір	0,007	3,0
Енфувіртид	0,001	0,9
T-1249		
AMD-3100	0,005	0,8
SchC	0,0009	0,9
SchD		
UK-427,857		
Сполука 2	0,079	4,0

Двокомпонентні комбінації Сполуки 1 з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (RT). Нуклеозидні інгібітори RT комбінували зі Сполукою 1 в інтервалі концентрацій навколо значень  $EC_{50}$  кожної зі сполук таким чином, щоб можна було проводити порівняння еквівалентних антивірусних активностей. Усі оцінки здійснювали за допомогою програми SAS Proc NLIN і двопараметричної логіки. Одержані дані наведені в Табл. 2 у формі індексів комбінування й асимптотичних довірчих інтервалів для інгібіторів RT з різними молярними співвідношеннями (див. розд. Матеріали і методики). Нуклеозидні інгібітори RT у комбінаціях зі Сполукою 1 продемонстрували синергічний та адитивно-синергічний антивірусні ефекти. Значного антагонізму

анти-ВІЛ активності не спостерігалось. За результатами аналізу зниження MTS у жодній з комбінацій ліків не було виявлено підвищеної цитотоксичності при найвищих досліджених концентраціях.

Таблиця 2. Двокомпонентні комбінації Сполуки 1 з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази

Молярне співвідношення (EC <sub>50</sub> ) <sup>a</sup>	Індекси комбінування при % інгібуванні <sup>b</sup> ВІЛ (довірчий інтервал)			Загальний ефект
	50%	75%	90%	
Зальцитабін				
1:100 (1:1)	0,58 (0,46, 0,69)	0,61 (0,43, 0,78)	0,69 (0,39, 1,00)	Синергічний
1:250 (1:2,5)	0,55 (0,47, 0,63)	0,56 (0,44, 0,68)	0,65 (0,43, 0,86)	
1:40 (2,5:1)	0,24 (0,22, 0,26)	0,18 (0,16, 0,20)	0,14 (0,12, 0,17)	
Емтрицитабін				
1:200 (1:1)	0,42 (0,35, 0,50)	0,49 (0,37, 0,61)	0,60 (0,38, 0,83)	Синергічний
1:500 (1:2,5)	0,19 (0,15, 0,22)	0,35 (0,26, 0,44)	0,67 (0,36, 0,99)	
1:80 (2,5:1)	0,11 (0,09, 0,12)	0,26 (0,21, 0,31)	0,67 (0,44, 0,89)	
Диданозин				
1:2000 (1:1)	0,31 (0,29, 0,32)	0,16 (0,15, 0,17)	0,08 (0,08, 0,09)	Синергічний
1:5000 (1:2,5)	0,27 (0,23, 0,31)	0,31 (0,24, 0,38)	0,35 (0,23, 0,48)	
1:800 (2,5:1)	0,15 (0,11,0,19)	0,31 (0,22,0,40)	0,65 (0,31, 0,98)	
Тенофовір				
1:40 (1:1)	0,09 (0,07, 0,11)	0,17 (0,12, 0,22)	0,34 (0,18, 0,49)	Помірно-синергічний
1:100 (1:2,5)	0,18 (0,13, 0,22)	0,37 (0,23, 0,50)	0,79 (0,30, 1,28)	
1:16 (2,5:1)	0,37 (0,31, 0,44)	0,60 (0,46, 0,73)	0,97 (0,62, 1,33)	
Ставудин				
1:600 (1:1)	0,52 (0,40, 0,64)	0,60 (0,41, 0,80)	0,75 (0,36, 1,14)	Помірно-синергічний
1:1500 (1:2,5)	0,38 (0,31, 0,45)	0,37 (0,28, 0,46)	0,40 (0,23, 0,56)	
1:240 (2,5:1)	0,69 (0,51, 0,88)	0,78 (0,49, 1,07)	0,92 (0,36, 1,48)	
Зидовудин				
1:6 (1:1)	0,25 (0,17, 0,34)	0,53 (0,29, 0,78)	1,13 (0,24, 2,02)	Адитивно-синергічний
1:15 (1:2,5)	0,46 (0,36, 0,56)	0,52 (0,36, 0,68)	0,59 (0,29, 0,89)	
1:2,4 (2,5:1)	0,37 (0,28, 0,47)	0,49 (0,32, 0,67)	0,66 (0,28, 1,05)	
Ламівудин				
1:80 (1:1)	0,75 (0,45, 1,05)	0,79 (0,35, 1,23)	0,90 (0,11, 1,69)	Адитивно-синергічний
1:200 (1:2,5)	0,13 (0,10, 0,16)	0,21 (0,16, 0,27)	0,39 (0,21, 0,58)	
1:32 (2,5:1)	0,14 (0,10, 0,17)	0,26 (0,18, 0,33)	0,49 (0,22, 0,75)	
Абакавір				
1:1000 (1:1)	0,69 (0,49, 0,89)	0,77 (0,46, 1,09)	0,87 (0,30, 1,44)	Адитивно-синергічний
1:2500 (1:2,5)	0,56 (0,45, 0,67)	0,51 (0,37, 0,65)	0,48 (0,27, 0,68)	
1:400 (2,5:1)	0,10 (0,05, 0,14)	0,27 (0,16, 0,39)	0,76 (0,14, 1,37)	

<sup>a</sup> Співвідношення між Сполукою 1 і сполукою, взятою для порівняння.

<sup>b</sup> Якщо нижня межа асимптотичного довірчого інтервалу є більшою 1, то комбінація є антагоністичною. Якщо верхня межа є меншою 1, це вказує на синергізм комбінації. Якщо 1 лежить у межах довірчого інтервалу, то ефект є адитивним. У дужках наведені 95% довірчі інтервали, які, таким чином, є мірою змінності отриманих даних.

Двокомпонентні комбінації Сполуки 1 з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази. Результати досліджень, наведені в Табл. 3, свідчать про те, що об'єднання Сполуки 1 з ефавіренцем і делавірином дає синергічний ефект, у той час як ефект комбінування з невапіридином є адитивно-синергічним. При найвищих досліджених концентраціях у жодній з комбінацій ліків підвищення цитотоксичності не спостерігалось.

Таблиця 3. Двокомпонентні комбінації Сполуки 1 з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази

Молярне співвідношення (EC <sub>50</sub> ) <sup>a</sup>	Індекси комбінування при % інгібуванні <sup>b</sup> ВІЛ (довірчий інтервал)			Загальний ефект
	50%	75%	90%	
Ефавіренц				
1:2,5 (1:1)	0,70 (0,50, 0,89)	0,47 (0,30, 0 64)	0,32 (0,13, 0,50)	Синергічний
1:6,25 (1:2,5)	0,47 (0,28, 0,65)	0,46 (0,21, 0,70)	0,45 (0,06, 0,83)	
1:1 (2,5:1)	0,52 (0,36, 0,69)	0,39 (0,21, 0,57)	0,30 (0,08, 0,51)	
Делавірдин				
1:8,33 (1:1)	0,90 (0,75, 1,06)	0,49 (0,38, 0,61)	0,28 (0,18, 0,39)	Синергічний
1:20,8 (1:2,5)	0,57 (0,42, 0,71)	0,55 (0,36, 0,75)	0,57 (0,26, 0,89)	
1:3,33 (2,5:1)	0,64 (0,49, 0,78)	0,46 (0,31, 0,60)	0,34 (0,17, 0,50)	
Невірапін				
1:150 (1:1)	0,19 (0,15, 0,23)	0,22 (0,16, 0,28)	0,26 (0,15, 0,38)	Адитивно-
1:375 (1:2,5)	0,48 (0,35, 0,62)	0,66 (0,40, 0,92)	0,92 (0,35, 1,49)	синергічний
1:60 (2,5:1)	0,58 (0,48,0,67)	0,99 (0,76, 1,22)	1,71 (1,09, 2,33)	

<sup>a</sup> Співвідношення між Сполукою 1 і сполукою, взятою для порівняння.

<sup>b</sup> Якщо нижня межа асимптотичного довірчого інтервалу є більшою 1, то комбінація є антагоністичною. Якщо верхня межа є меншою 1, це вказує на синергізм комбінації. Якщо 1 лежить у межах довірчого інтервалу, то ефект є адитивним. У дужках наведені 95% довірчі інтервали, які, таким чином, є мірою змінності отриманих даних.

Двокомпонентні комбінації Сполуки 1 з інгібіторами ВІЛ-протеаз. У загальному випадку комбінації інгібіторів ВІЛ-протеаз зі Сполукою 1 варіюють від синергічних до адитивно-синергічних. У дослідженнях антивірусного ефекту жодна з цих комбінацій у найвищих концентраціях не показала цитотоксичної дії. Результати досліджень цих двокомпонентних комбінацій підсумовані в Табл. 4.

Таблиця 4. Двокомпонентні комбінації Сполуки 1 з інгібіторами ВІЛ-протеаз

Молярне співвідношення (EC <sub>50</sub> ) <sup>a</sup>	Індекси комбінування при % інгібуванні <sup>b</sup> ВІЛ (довірчий інтервал)			Загальний ефект
	50%	75%	90%	
Ритонавір				
1:33,3 (1:1)	0,60 (0,49, 0,72)	0,61 (0,45, 0,77)	0,70 (0,41, 0,99)	Синергічний
1:83,3 (1:2,5)	0,54 (0,45, 0,63)	0,58 (0,44, 0,71)	0,73 (0,46, 1,00)	
1:13,3 (2,5:1)	0,23 (0,20, 0,26)	0,20 (0,17, 0,24)	0,19 (0,14, 0,24)	
Саквінавір				
1:33,3 (1:1)	0,31(0,28, 0,33)	0,31 (0,28, 0,35)	0,32 (0,26, 0,38)	Синергічний
1:83,3 (1:2,5)	0,60 (0,52, 0,67)	0,67 (0,56, 0,79)	0,77 (0,56, 0,97)	
1:13,3 (2,5:1)	0,39 (0,33, 0,45)	0,59 (0,46, 0,72)	0,90 (0,58, 1,22)	
Атазанавір				
1:1 (1:1)	0,53 (0,46, 0,60)	0,67 (0,54, 0,79)	0,90 (0,64, 1,17)	Адитивно-синергічний
1:2,5 (1:2,5)	0,23 (0,16, 0,30)	0,49 (0,29, 0,69)	1,17 (0,38, 1,95)	
1:0,4 (2,5:1)	0,34 (0,26, 0,42)	0,56 (0,38, 0,74)	0,97 (0,46, 1,48)	
Лопінавір				
1:20 (1:1)	0,47 (0,38, 0,56)	0,66 (0,48, 0,84)	1,02 (0,58, 1,46)	Адитивно-синергічний
1:50 (1:2,5)	0,89 (0,73, 1,05)	0,90 (0,67, 1,13)	1,00 (0,60, 1,40)	
1:8 (2,5:1)	0,29 (0,25, 0,33)	0,37 (0,30, 0,44)	0,51 (0,37, 0,65)	
Нелфінавір				
1:6 (1:1)	0,39 (0,34, 0,44)	0,47 (0,39, 0,56)	0,58 (0,41, 0,74)	Адитивно-синергічний
1:15 (1:2,5)	0,41 (0,32, 0,50)	0,81 (0,57, 1,05)	1,61 (0,84, 2,37)	
1:2,4 (2,5:1)	0,12 (0,09, 0,15)	0,32 (0,22, 0,42)	0,87 (0,38, 1,35)	
Ампренавір				
1:33,3 (1:1)	0,14 (0,11, 0,17)	0,35 (0,26, 0,45)	0,87 (0,46, 1,28)	Адитивно-синергічний
1:83,3 (1:2,5)	0,13 (0,09, 0,17)	0,27 (0,17, 0,38)	0,58 (0,19, 0,97)	
1:13,3 (2,5:1)	0,46 (0,32, 0,60)	0,79 (0,46, 1,11)	1,33 (0,42, 2,25)	
Індінавір				
1:20 (1:1)	0,41 (0,26, 0,56)	0,69 (0,34, 1,04)	1,59 (0,29, 2,90)	Адитивно-синергічний
1:50 (1:2,5)	0,30 (0,18, 0,41)	0,62 (0,32, 0,92)	1,96 (0,29, 3,64)	
1:8 (2,5:1)	0,05 (0,03, 0,06)	0,16 (0,13, 0,20)	0,68 (0,39, 0,98)	

<sup>a</sup> Співвідношення між Сполукою 1 і сполукою, взятою для порівняння.

<sup>b</sup> Якщо нижня межа асимптотичного довірчого інтервалу є більшою 1, то комбінація є антагоністичною. Якщо верхня межа є меншою 1, це вказує на синергізм комбінації. Якщо 1 лежить у межах довірчого інтервалу, то ефект є адитивним. У дужках наведені 95% довірчі інтервали, які, таким чином, є мірою змінності отриманих даних.

Двокомпонентні комбінації Сполуки 1 з інгібіторами проникнення ВІЛ. Результати досліджень, подані в Табл. 5, показують, що комбінування Сполуки 1 з AMD-3100 дає сильний синергічний ефект на 50 і 75% рівнях інгібування з тенденцією до адитивності на 90% рівні. Отже, такі комбінації належать до помірно синергічних. При найвищих концентраціях комбінованих ліків значної цитотоксичності не спостерігалось.

Таблиця 5. Анти-ВІЛ активність двокомпонентних комбінацій Сполуки 1 з інгібіторами проникнення вірусів

Молярне співвідношення (EC <sub>50</sub> ) <sup>a</sup>	Індекси комбінування при % інгібуванні <sup>b</sup> ВІЛ (довірчий інтервал)			Загальний ефект
	50%	75%	90%	
Енфувіриді				
1:10 (1:1)	0,47 (0,40, 0,54)	0,53 (0,42, 0,65)	0,60 (0,39, 0,81)	Синергічний
1:25 (1:2,5)	0,48 (0,37, 0,60)	0,60 (0,40,0,80)	0,75 (0,35, 1,15)	
1:4 (2,5:1)	0,35 (0,29, 0,40)	0,47 (0,37, 0,57)	0,63 (0,40, 0,86)	
T-1249				
AMD-3100				
1:16 (1:1)	0,44 (0,29, 0,60)	0,62 (0,31, 0,92)	0,98 (0,21, 1,76)	Помірно-синергічний
1:40 (1:2,5)	0,56 (0,42, 0,70)	0,54 (0,35, 0,73)	0,66 (0,29, 1,02)	
1:6,4 (2,5:1)	0,52 (0,36, 0,68)	0,61 (0,35, 0,88)	0,77 (0,24, 1,31)	
SchC				
1:10 (1:1)	0,19 (0,14, 0 25)	0,46 (0,29, 0,63)	1,12 (04, 1,83)	Адитивно-синергічний
1:25 (1:2,5)	0,50 (0,38, 0,61)	0,92 (0,64, 1,21)	1,74 (0,83, 2,65)	
1:4 (2,5:1)	0,08 (0,05, 0,11)	0,21 (0,14, 0,28)	0,54 (0,21, 0,88)	
SchD				
UK-427.857				

<sup>a</sup> Співвідношення між Сполукою 1 і сполукою, взятою для порівняння.

<sup>b</sup> Якщо нижня межа асимптотичного довірчого інтервалу є більшою 1, то комбінація є антагоністичною. Якщо верхня межа є меншою 1, це вказує на синергізм комбінації. Якщо 1 лежить у межах довірчого інтервалу, то ефект є адитивним. У дужках наведені 95% довірчі інтервали, які, таким чином, є мірою змінності отриманих даних.

Двокомпонентні комбінації Сполуки 1 з інгібіторами ВІЛ-інтегрази. Згідно з результатами досліджень, поданими в Табл. 6, комбінації Сполуки 1 зі Сполукою 2 дають помірно синергічний ефект. При найвищих концентраціях комбінованих ліків значної цитотоксичності не спостерігалось.

Таблиця 6. Анти-ВІЛ активність двокомпонентних комбінацій Сполуки 1 зі Сполукою 2

Молярне співвідношення (EC <sub>50</sub> ) <sup>a</sup>	Індекси комбінування при % інгібуванні <sup>b</sup> ВІЛ (довірчий інтервал)			Загальний ефект
	50%	75%	90%	
BMS-538203				
1:80 (1:1)	0,48 (0,39, 0,58)	0,51 (0,37, 0,65)	0,54 (0,31, 0,76)	Помірно-синергічний
1:200 (1:2,5)	0,44 (0,36, 0,53)	0,51 (0,37, 0,65)	0,59 (0,34, 0,85)	
1:32 (2,5:1)	0,50 (0,36, 0,63)	0,70 (0,44, 0,97)	1,00 (0,41, 1,59)	

<sup>a</sup> Співвідношення між Сполукою 1 і сполукою, взятою для порівняння.

<sup>b</sup> Якщо нижня межа асимптотичного довірчого інтервалу є більшою 1, то комбінація є антагоністичною. Якщо верхня межа є меншою 1, це вказує на синергізм комбінації. Якщо 1 лежить у межах довірчого інтервалу, то ефект є адитивним. У дужках наведені 95% довірчі інтервали, які, таким чином, є мірою змінності отриманих даних.

Фармацевтична композиція і процеси його застосування

Сполука 1 інгібує прикріплення ВІЛ, дуже важливий етап у реплікації цього вірусу, і завдяки цьому може застосовуватися в лікуванні ВІЛ-інфекції та її патологічних наслідків - СНІД і САК. Як було показано вище, Сполука 1 є активною при її застосуванні в комбінації з іншими різноманітними лікарськими засобами і може бути особливо корисною у високоінтенсивній антиретровірусній терапії (HAART) та інших нових комбінаційних складах і методах лікування.

Сполука 1 у загальному випадку буде вживатися у формі фармацевтичної композиції, активний інгредієнт якої може складатися лише зі Сполуки 1 або зі Сполуки 1 і принаймні із одного іншого лікарського засобу, використовуюваного для лікування СНІДу або ВІЛ-інфекції. До складу такої композиції, як правило, будуть входити фармацевтично прийнятний носій і, можливо, звичайні ексципієнти. Виготовляти її буде можливо за допомогою звичайних фармацевтичних технологій і виробничого устаткування. Винаходом охоплюються всі відомі форми таких композицій. Кращими серед них є тверді та рідкі форми. Твердими формами можуть бути, зокрема, порошки, таблетки, капсули, пастилки тощо. Таблетки можуть бути жувальними, буферизованими і пролонгованого вивільнення. Капсули можуть мати ентросолубільне покриття і також бути розраховані на пролонговане вивільнення. Порошки можуть бути розраховані на безпосередній пероральний прийом або на прийом у формі розчину. Порошки, залежно від процесу їх одержання, можуть бути ліофілізованими або флеш-плавленими. У твердому препараті Сполука 1 та будь-який антиретровірусний засіб є наявними в кількостях однократної дози. У загальному випадку однократна доза Сполуки 1 лежить в межах 1-1000 мг/дозову одиницю. Такими однократними дозами можуть бути 1 мг, 10 мг, 100 мг, 250 мг, 500 мг, і 1000 мг. Інші антиретровірусні засоби входять до однократної дози в таких же кількостях, що й інші клінічні лікарські засоби цього класу, тобто, звичайно в межах 0,25-1000 мг/дозову одиницю.



Рідкі препарати можуть мати форму водних розчинів, сиропів, еліксирів, емульсій і суспензій. У рідкому препараті Сполука 1 і будь-який антиретровірусний засіб є наявними в межах однократної дози. Звичайно, однократна доза Сполуки 1 у цих препаратах становить від 1 до 100 мг/мл. Однократні дози рідких препаратів можуть складатися, наприклад, 1 мг/мл, 10 мг/мл, 25 мг/мл, 50 мг/мл і 100 мг/мл. У загальному випадку інші антиретровірусні засоби входять до однократної дози в таких же кількостях, що й інші клінічні лікарські засоби цього класу, тобто, звичайно в межах 1-100 мг/мл.

Винаходом охоплюються всі звичайні способи введення ліків, серед яких кращими є пероральний і парентеральний способи (тобто внутрішньом'язові, внутрішньовенні і підшкірні ін'єкції). У загальному випадку режим дозування є таким же, як і для інших антиретровірусних засобів, що використовуються при клінічному лікуванні. Для Сполуки 1 денна доза, як правило, складає 1-100 мг/кг маси тіла. Зазвичай, при пероральному введенні потребується більша кількість сполуки, а при парентеральному - менша. Проте режим дозування в кожному конкретному випадку визначається лікарем-куратором на основі всебічного аналізу медичної картини.

Винаходом охоплюються також процеси, в котрих Сполука 1 використовується як засіб комбінаційної терапії. Тобто Сполука 1 може використовуватися як окремо, так і спільно з іншими засобами лікування СНІДу та ВІЛ-інфекції. При цьому іншими засобами лікування можуть бути, наприклад, інгібітори прикріплення ВІЛ, інгібітори CCR5, інгібітори CXCR4, інгібітори злиття ВІЛ з клітинами, інгібітори ВІЛ-інтегрази, нуклеозидні інгібітори зворотної ВІЛ-транскриптази, ненуклеозидні інгібітори зворотної ВІЛ-транскриптази, інгібітори ВІЛ-протеази, інгібітори бадінгу та визрівання ВІЛ, імуномодулятори та протиінфекційні засоби. У таких комбінаційних процесах Сполука 1 звичайно призначається в денних дозах 1-100 мг/кг маси тіла спільно з іншими засобами. При цьому кількість інших засобів звичайно лежить в установлених терапевтичних межах. Проте режим дозування в кожному конкретному випадку визначається лікарем-куратором на основі всебічного аналізу медичної картини.

У Табл. 7 перелічені деякі засоби, котрі можуть використовуватися при лікуванні СНІДу та ВІЛ-інфекції у процесах згідно з даним винаходом. При цьому слід зауважити, що даний винахід не обмежується зазначеними тут засобами.

Таблиця 7.

**Противірусні засоби**

Назва ліків	Виробник	Показання
097 (ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)	Hoechst/Bayer	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Ампренавір 141 W94 GW 141 (інгібітор протеази)	Glaxo Wellcome	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Абакавір(1592U89) GW 1592 (інгібітор RT)	Glaxo Wellcome	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Ацеманан	Carrington Labs (Irving, TX)	САК
Ацикловір	Burroughs Wellcome	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК, у комбінації з азиодезокситимідином
AD-439	Tanox Biosystems	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
AD-519	Tanox Biosystems	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Адефовірдіпівоксил AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	ВІЛ-інфекція, САК, ВІЛ-позитивний промієлоцитарний лейкоз, СНІД
Альфа-Інтерферон ВІЛ у комбінації з ретровірусним засобом	Glaxo Wellcome	Карцинома Капоши
Ансаміцин LM427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	САК
Антитіло, що нейтралізує рН лабільний альфа-абератний інтерферон	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	СНІД, САК
AR177	Aronex Pharm	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Бета-фтор-ddA	Національний інститут раку	Хвороби, пов'язані зі СНІД
BMS-232623 (CGP-73547) (інгібітор протеази)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК

Назва ліків	Виробник	Показання
BMS-234475 (CGP-61755) (інгібітор протеази)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
CI-1012	Warner-Lambert	ВІЛ-інфекція
Цидофовір	Gilead Science	цитомегаловірусний ретиніт, герпес, вірус папіломи
Сульфат курдлану	AJI Pharma USA	ВІЛ-інфекція
Цитомегаловірусний імуноглобулін	MedImmune	цитомегаловірусний ретиніт
Цитовен	Syntex	Лікування зору
Ганцикловір		Периферійний цитомегаловірус, цитомегаловірусний ретиніт
Делавіридин (інгібітор RT)	Pharmacia-Upjohn	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Сульфат декстрану	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	СНІД, САК, Позитивний асимптоматичний ВІЛ
ddC Дидеоксцитидин	Hoffman-La Roche	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
ddl Дидеоксінозин	Bristol-Myers Squibb	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК; у комбінації з азидодезокситимідином/d4T
DMP-450 (інгібітор протеази)	AVID (Camden, NJ)	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Ефавіренц (DMP 266) (-)-6- Хлор-4-(S)- циклопропілетиніл-4(S)- трифторметил-1,4-дигідро- 2H-3,1-бензоксазин-2-он, STOCRINE (ненуклеозидний інгібітор RT)	DuPont Merck	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	ВІЛ-інфекція
Фамцикловір	Smith Kline	герпес оперізувальний, герпес простий
FTC (інгібітор зворотної транскриптази)	Emory University	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
GS840 (інгібітор зворотної транскриптази)	Gilead	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК

Назва ліків	Виробник	Показання
НВУ097 (ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази)	Hoechst Marion Roussel	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Гіперіцин	VIMRx Pharm.	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Рекомбінантний бета-інтерферон людини	Triton Biosciences (Alameda, CA)	СНІД, саркома Капоши, САК
Інтерферон альфа-п3	Interferon Sciences	САК, СНІД
Індінавір	Merck	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК, асимптоматичні ВІЛ-позитивні, а також у комбінації з азидодезокситимідином/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	цитомегаловірусний ретиніт
KNI-272	Національний інститут раку	Хвороби, пов'язані з ВІЛ-інфекцією
Ламівудин, 3ТС (інгібітор зворотної транскриптази)	Glaxo Wellcome	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК, а також з азидодезокситимідином
Лобукавір	Bristol-Myers Squibb	Цитомегаловірусна інфекція
Нелфінавір (інгібітор протеази)	Agouron Pharmaceuticals	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Невірапін (інгібітор RT)	Boehringer Ingleheim	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	ВІЛ інгібітор
Пептид Т-октапептидна послідовність	Peninsula Labs (Belmont, CA)	СНІД
Фосфоноформіат тризодіуму	Astra Pharm. Products, Inc.	цитомегаловірусний ретиніт, ВІЛ-інфекція, інші цитомегаловірусні інфекції
PNU-140690 (інгібітор протеази)	Pharmacia Upjohn	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Пробукол	Vyrex	ВІЛ-інфекція, СНІД
RBC-CD4	Sheffield Med, Tech (Houston, TX)	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Ритонавір (інгібітор протеази)	Abbott	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Саквінавір (інгібітор протеази)	Hoffmann-LaRoche	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Ставудин; d4Т Дидегідродеокситимідин	Bristol-Myers Squibb	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Валацикловір	Glaxo Wellcome	Генітальні HSV (вірус простого герпесу) і цитомегаловірусні інфекції

Назва ліків	Виробник	Показання
Виразол Рибавірин	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	Асимптоматичні ВІЛ-позитивні, лімфаденопатичний синдром, САК
VX-478	Vertex	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК
Зальцитабін	Hofmann-LaRoche	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК, з азидодезокситимідином
Зидовудин; азидодезокситимідин	Glaxo Wellcome	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК, Саркома Капоши, у комбінації з іншими терапіями
Тенофовірдізопроксил, фумарат (Viread®) (інгібітор зворотної транскриптази)	Gilead	ВІЛ-інфекція, СНІД
Combivir® (інгібітор зворотної транскриптази)	GSK	ВІЛ-інфекція, СНІД
Абакавірсукцинат (або Ziagen®) (інгібітор зворотної транскриптази)	GSK	ВІЛ-інфекція, СНІД
Reyataz® (атазанавір)	Bristol-Myers Squibb	ВІЛ-інфекція, СНІД
Fuzeon (Енфувіртид, T-20)	Roche/Trimeris	ВІЛ-інфекція, СНІД, інгібітор злиття вірусів
Trizivir®		ВІЛ-інфекція, СНІД
Kaletra®	Abbott	ВІЛ-інфекція, СНІД, САК

#### Імуномодулятори

Назва ліків	Виробник	Показання
AS-101	Wyeth-Ayerst	СНІД
Бропіримін	Pharmacia Upjohn	Занедбаний СНІД
Ацеманан	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	СНІД, САК
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	СНІД, Карцинома Капоши
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	ВІЛ-інфекція
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Блокує злиття ВІЛ з CD4+ клітинами

Назва ліків	Виробник	Показання
Гамма-інтерферон	Genentech	САК, у комбінації з /TNF (фактором некрозу пухлин)
Колонієстимулювальний фактор гранулоцитних макрофагів	Genetics Institute Sandoz	СНІД
Колонієстимулювальний фактор гранулоцитних макрофагів	Hoechst-Roussel Immunex	СНІД
Колонієстимулювальний фактор гранулоцитних макрофагів	Schering-Plough	СНІД, у комбінації з азиодезокситимідином
Імуностимулянт часток з ВІЛ-серцевиною	Rorer	Серопозитивний ВІЛ
IL-2 Інтерлейкін-2	Cetus	СНІД, у комбінації з азиодезокситимідином
DL-2 Інтерлейкін-2	Hoffman-LaRoche Immunex	СНІД, САК, ВІЛ, у комбінації з азиодезокситимідином
IL-2 Інтерлейкін-2 (альдеслукін)	Chiron	СНІД, зростання кількості CD4 клітин
Внутрішньовенний імуноглобулін (людини)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	Педіатричний СНІД, у комбінації з азиодезокситимідином
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	СНІД, Саркома Капоши, САК, промієлоцитарний лейкоз
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	СНІД, Саркома Капоши, САК, промієлоцитарний лейкоз
Імутіол-діетилдитіокарбамат	Merieux Institute	СНІД, САК
Альфа-2 Інтерферон	Schering Plough	Карцинома Капоши, у комбінації з азиодезокситимідином, СНІД
Метіонін-Енкефалін	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	СНІД, САК
МТП-РЕ Колнієстимулювальний фактор мураміл-трипептидних гранулоцитів	Ciba-Geigy Corp. Amgen	Карцинома КапошиСНІД, у комбінації з азиодезокситимідином
Ремун	Immune Response Corp.	Імунотерапія
гCD4 Рекombінантні розчинні CD4 людини	Genentech	СНІД, САК
Гібриди гCD4-IgG		СНІД, САК

Назва ліків	Виробник	Показання
Рекombінантні розчинні CD4 людини	Biogen	СНІД, САК
Інтерферон альфа 2а	Hoffman-La Roche	Саркома Капоши, СНІД, САК, у комбінації з азиодезокситимідином
SK i F106528 Розчинні Т4	Smith Kline	ВІЛ-інфекції
Тимопентин	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	ВІЛ-інфекція
Фактор некрозу пухлин; TNF	Genentech	САК, у комбінації з гамма-інтерфероном

**Протиінфекційні засоби**

Назва ліків	Виробник	Показання
Кліндаміцин з Примаквіном	Pharmacia Upjohn	PCP
Флуконазол	Pfizer	Криптококовий менінгіт, кандидоз
Ністатинові пастилки	Squibb Corp.	Профілактика орального кандидозу
Орнідифлорнітин	Merrell Dow	PCP
Пентамідинізетонат (IM і IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Лікування PCP
Триметоприм		Антибактеріальний засіб
Триметоприм/сульфа		Антибактеріальний засіб
Піритрексим	Burroughs Wellcome	Лікування PCP
Пентамідинізетонат для інгаляції	Fisons Corporation	Профілактика PCP
Спіраміцин	Rhone-Poulenc diarrhea	Криптоспорицидний засіб
Інтраконазол-R51211	Janssen-Pharm.	Гістоплазмоз; криптококовий менінгіт
Триметрексат	Warner-Lambert	PCP
Даунорубіцин	NeXstar, Sequus	Карцинома Капоши
Рекомбінантний еритропоетин людини	Ortho Pharm. Corp.	Тяжка анемія, пов'язана з азидодезокситимідиною терапією
Рекомбінантний гормон росту людини	Serono	Виснаження та кахексія, пов'язані зі СНІДом
Мегестеролацетат	Bristol-Myers Squibb	Лікування анорексії, пов'язаної зі СНІДом
Назва ліків	Виробник	Показання
Тестостерон	Alza, Smith Kline	Виснаження, пов'язане зі СНІДом
Повне парентеральне харчування	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Діарея та недостатнє всмоктування, пов'язані зі СНІДом