

(19)



(10) **LT IP472 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP472**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/70**
C07H 19/00

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 04 01**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 10 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **863890, 1992 04 06, US**
952927, 1992 09 25, US
959004, 1992 10 09, US

(71) Pareiškėjas:
Oclassen Pharmaceuticals, Inc., 100 Pelican Way, San Rafael, California
94561, US

(72) Išradėjas:
Dennis W. ADAIR, US
Kenneth A. SMILES, US
Dannie KING, US

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Liudmila GERASIMOVICH, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“,
Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Kompozicijos hepatito B viruso sukeltai infekcijai ir ligai gydyti

(57) Referatas:

—

5

Kompozicijos hepatito B viruso (HBV) sukeltai
infekcijai ir ligai gydyti

1. Išradimo sritis

Šis išradimas apima farmacines kompozicijas, naudojamas žmonių, kenčiančių nuo hepatito B viruso (HBV) sukeltos infekcijos ar ligos, gydymui. Ypač terapinis režimas, kuris apima šio išradimo kompozicijų skyrimą gali padėti žmonėms, kenčiantiems nuo lėtinės HBV infekcijos, įskaitant kenčiančius kartu dėl kitų medicininių būsenų, tokių, kaip infekcija, liga ar kitas patologinis stovis.

2. Išradimo pagrindas

Nukleozido junginys 1-(2'-dezoksi-2'-fluoro-β-D-arabino-furanozil)-5-joduracilas (FIAU) buvo aprašytas, pav., JAV patente Nr. 4,211,773, kaip antivirusinis ir antiauglinis agentas. Šio patento informacijos atskleidimas apima FIAU junginio gavimo būdus, taip pat farmacinių kompozicijų, apimančių pirimidino analogų bendrą klasę, įskaitant FIAU, 1-(2'-dezoksi-2'-fluoro-β-D-arabinofuranozil)-5-jodcitoliziną (FIAC) arba farmacijoje priimtinas jų rūgštines druskas, reikalavimus. Duomenys, rodantys in vitro Herpes Simplex viruso (HSV) replikacijos inhibiciją, yra pateikiami daugeliui nukleozido analogų. FIAC atveju yra taip pat pateikti duomenys, gauti in vivo su pelėmis, paskiepytomis HSV-1, rodantys pagerintus išlikimo laipsnius bandomiesiems gyvulėliams, gavusiems FIAC, lyginant su kontroliniais gyvulėliais.

Kiti tyrimai, apimančias FIAC bei jo pirminio dezamininto uracilo metabolito, FIAU, aktyvumą in vitro prieš kai kuriuos herpes (dėdervinės) grupės virusus, ypač, prieš herpes simplex (HSV) 1 ir 2 tipus, varicella zoster (VZV) ir cytomegalovirus (CMV), buvo atlikti. Net jei neaiškinant galutinių smulkmenų, FIAC/FIAU (skaitytojų bus aišku, kad, al-

6

ternatyviai, ir FIAC gali būti žiūrima kaip ir FIAU pirmtaką) aiškiai išreiškia savo poveikį, tarnaudami kaip substratai virusų DNR polimerazei (Cheng, Y.-C. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1981, 20: 420-423). ED₅₀ reikšmė in vitro IAC/FIAU santykiui prieš šiuos virusus svyruoja nuo apytiksliai 0.05 μ M HSV-1 iki apytiksliai 0.5 μ M CMV. Tipiškos ląstelių toksinės koncentracijos (ID₅₀) yra apytiksliai 10 μ M eilės (Lopez, C. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1980, 17(5): 803-806; Schinazi, R.F. et. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1986, 29: 77-84; Colacino, J. M. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1983, 24: 505-508; Hantz, D. et al. Antiviral Research 1984, 4: 187-189).

2.1. Firmieji klinikiniai tyrimai

Firmuose tyrimuose, nustatant FIAC aktyvumą prieš herpes grupės virusus, apimančiuose daugiau negu 100 pacientų, įskaitant imuno-neatsparius pacientus, rasta, jog FIAC buvo beveik pilnai adsorbuotas, esant oraliniam skyrimui, ir buvo labai greitai paverstas ir FIAU. FIAU pusaukis buvo pakankamai ilgas, kad liktų efektyvios antivirusinės $> 0.2 \mu$ M koncentracijos plazmoje 8-12 valandų po ≤ 2.5 mg/kg svorio oralinės FIAC dozės, kuri nėra stipriai toksiška (Feinberg, A. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1985, 27: 733-738). Del šių labai nusilpusių pacientų sunkaus ligos pobūdžio buvo naudojamos aukštos (~10-20 mg/kg dienai) FIAC dozės ir pasirodė esą labai sunku ir dažnai neįmanoma atskirti vaisto toksiškumo nuo šių ekstremaliai sergančių pacientų natūralios ligos eigos.

Šie tyrimai parodė, kad aktyvus antiherpinis junginys plazmoje yra FIAU. FIAC buvo beveik niekada nedetektuojamas praėjus 2 val. po skyrimo, kas patvirtina jo greitą dezamininimą ir FIAU. FIAU piko lygiai, vidutiniškai lygūs 0.5 μ g/ml, buvo pastovūs pacientų tarpe ir stabilūs 3 dienas po skyrimo. Žemiausios reikšmės turėjo tas pačias charakteristikas, išskyrus tas, kurios prilygsta apytiksliai 0.05 μ g/ml. FIAU reikšmės buvo žemos, priklausomai nuo dozės (~0.05 μ g/ml prie 0.6 mg/kg dienai prieš 0.10 μ g/ml prie 1.0 mg/kg dienai) ir nedidėjo tęsiant vaistų dozavimą.

Šie rezultatai patvirtino, jog FIAU yra dominuojantis anti-herpinis junginys plazmoje ir kad nei FIAC, nei FIAU ar jų metabolitai nesiakumuliuojasi plazmoje, tesiantis TID mėnesio dozavimui.

FIAU yra svarbiausias FIAC metabolitas, ir metabolito skyrimas supaprastina painų metabolizmą, eliminuojant tiesioginę FIAC konversiją į FAC, potencialiai labiau toksišką metabolitą. (Philips, F. S. et al. Cancer Research 1983, 43: 3619-3627).

2.2. ANTI-HBV aktyvumo tyrimai in vitro ir su gyvūnais

Hantz ir kt. dviejose in vitro sistemose parodė, kad FIAC inhibavo abiejų - žmogaus hepatito B viruso ir šiaurinės Amerikos misko švilpiko (*Marmota monax*) hepatito viruso - DNR polimerazės enzimo aktyvumą 50 %, esant 0.05-0.1 μM koncentracijai (Hantz, D. et al. Antiviral Research 1984, 4: 187-189).

Fourel ir kt. švilpikams, infekuotiems švilpiko hepatito virusu, artimu hepatito B virusui, skyrė FIAC 20 mg/kg dienai 7 dienu laikotarpyje (Fourel, I. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1990, 34: 473-475). Buvo stebimas greitas, pilnas ir pastovus tiek virusinės polimerazės, tiek DNR slopinimas. Panaši ara-AMP dozė, duota keturiolika dienų, taip pat slopino virusinę DNR, bet slopinimą lydėjo greitas atsistatymas ir lygi, aukštesnė negu bazinis - pavyzdys, panašus ir ta, koks buvo stebimas ankstesniuose šio agento klinikiniuose tyrimuose (Hoofnagle, J. H. and Di Bisceglie, A. M. "Antiviral Therapy of Viral Hepatitis" in Antiviral Agents and Viral Diseases of Man. Galasso, G. J. et al. (Eds.), 3rd Edition, Raven Press, New York (1989), pp. 415-460).

1-(2'-dezoksi-2'-pavadinoto- β -D-arabinofuranozil)-5-pavadinoto pirimidinų naudojimas, gydant hepatito B viruso bei švilpiko hepatito viruso infekciją, taip pat buvo atskleistas JAV patente Nr. 4,666,892 ('892 patentas). Liečiančioje reikala dalyje '892 patentas atskleidžia FIAC dozes, naudojamas žmonių gydymui - iki 400 mg/m² dienai, tinkamiausia - 120 mg/m² dienai (Rekomenduojamos dozės yra išreikštos vaisto mg/m² kūno paviršiaus ploto). '892 patentas taip pat teigia, jog minimali

praktinė FIAC dozė yra 60 mg/m² dienai ir kad žemiau šio kiekio "vaisto efektai yra (sic) per maži" (žiūrėti JAV patento Nr. 4,666,892 specifikacijos 53 eilutė 5 stulpelį). '892 patento reziumė taip pat pažymi, jog FIAU yra FIAC metabolitas ir kad FIAU yra naudojamas tokios at eilės dozėmis, kaip ir FIAC. Remiant, šio patento reziumė taip pat yra paminėta, kad gali būti paruošta FIAU natrio druska, tuo būdu padidinant nukleozido tirpumą vandenyje.

Buvo nustatyta, jog vidutiniškai 50 kg svorio moteriškas asmuo turi kūno paviršiaus plotą apytiksliai nuo 1.2 iki apytiksliai 1.6 m² - vidurkis apytiksliai 1.45 m²; tipiškas vyriškos lyties asmuo, sveriantis apytiksliai 70 kg, atitinkamai turi kūno paviršiaus plotą, lygų apytiksliai 1.6-1.9 m² - vidurkis apytiksliai 1.8 m². Tokiu būdu, imant šiuos kūno paviršių plotų vidurkius, '892 patentas teigia, jog minimali efektyvi FIAC ar FIAU antiirusinė dozė negali nukristi žemiau apytiksliai 1.7-1.8 mg/kg dienai. Iš tikrųjų, tinkamiausia dienos dozė pagal šio patento reziumė yra 3.1-3.5 mg/kg. Taigi, remiantis dalyko pagrindinėmis doktrinomis, neįtikėtina, jog bus stebimas antivirusrinis aktyvumas prieš HBV, naudojant dozes, žemesnes, negu aprašyta anksčiau.

2.3. Alfa-interferonas prieš HBV infekcija

Buvo parodyta, jog tiksliai alfa-interferonas gali būti terapiškai naudingas, gydamas B hepatitą. Nežiūrint to, tiksliai mažuma pacientų reaguoja į interferoną. Be to, gydymas poodinėmis injekcijomis privalo testis mėnesiais, ir toksiškumas, esant efektyvioms dozėms, yra didelis (Alexander, G. J. M. et al. Lancet 1987, 1: 66-68; Hoofnagle, J. H. et al. Gastroenterology 1988, 95: 1318-1325; Perrillo, R. et al. N. Engl. J. Med. 1990, 323: 295-301; Renault, P. F. and Hoofnagle, J. H. Seminars in liver disease 1989, 9: 273;2/7; Sherlock, S. and Thomas, H. C. Lancet 1985, 2: 1343-1346; Scullard, G. H. et al. Hepatology 1981, 1: 228-232).

HBV DNR ar virusinės DNR polimerazės lygių slopinimas, tai yra aišku, gali užimti alfa interferono terapijos savaites. Antivirusinės terapijos rezultatai pacientų, infekuotų HIV (Novick, D. M. et al. J. Hepatol 1984, 1: 29-35), ir kitų imunoneatsparių pacientų yra blogesni (Scullard, G. B. et al. J. Infect. Dis. 1981, 143: 772-783).

Todėl čia lieka labai aštrus poreikis efektyvios terapijos prieš infekciją ar ligą, sukeltą HBV, ypač jau imuno-neatspariems pacientams, tokiems, kurie kartu yra infekuoti HIV. Iš tikrųjų yra reikalingos farmacinės kompozicijos, kurios yra efektyvios ne tik prieš HBV, kaip liudijo HBV cirkuliuojančių markerių lygių stipri inhibicija ar sumažėjimas, bet kurios yra efektyvios, palaikant esminį tokios inhibicijos ar redukcijos mastą žymiam laiko periodui ir po terapijos nutraukimo. Be to, oraliniu būdu skiriamos antivirusinės kompozicijos su aukštu aktyvumu prieš HBV lygiu, su nedideliu toksiškumu, esant efektyvioms terapinėms dozėms, patenkintų paplitusio, bet trūkstamo terapinio režimo infekcijai ar ligai, sukeltai hepatito B viruso, kritišką trūkumą.

3. Išradimo reziumė

Didelei pareiškėjų nuostabai buvo atskleistos farmacinės kompozicijos, turinčios 1-(2'-deoks-2'-fluoro- β -D-arabinofuranozil)-5-joduracilą (FIAU, taip pat žinomas kaip fialuridinas) ir farmacijoje priimtina užpildas, kurios yra efektyvios labai mažomis dozėmis, kad greitai ir visiškai sumažinti serume cirkuliuojančių HBV replikacijos markerių, tokių kaip HBV DNR ir HBV DNR polimerazė, lygius pacientams, net kartu infekuotiems HIV. Be to, HBV DNR ar HBV DNR polimerazės sumažėjimas, kaip diskutuota toliau žemiau, žymiai išsilaiko nutraukus terapiją pacientams, gydytiems šio išradimo kompozicijomis.

Todėl šio išradimo titulas yra aprūpinti farmacine kompozicija, skirta infekcijos ar ligos, sukeltos hepatito B viruso, gydymui, kuri susideda iš farmacijoje priimtino užpildo ir FIAU kiekio, pakankamo tiekti žemą, bet antivirusiniai efektyvia FIAU dozė apytiksliai 0.05-1 mg/kg dienai eilės. Tinkamiausias FIAU kiekis, duodantis kritimus, yra 0.1-0.5 mg/kg dienai eilės. Šis

10

išradimas taip pat svarsto farmacinę kompoziciją, apimančią junginį, kuris yra FIAU pirmtakas, arba junginį, kuris yra FIAU metabolitas. Ypatingai, FIAC gali būti naudojamas kaip pirmtakas vietoje FIAU. Panašiai, FIAU metabolitas 1-(2'-dezoksi-2'-fluoro-β-D-arabino-furanozil) uracilas (FAU), gali būti naudojamas sudarant mažiausiai dalį aktyvaus ingrediento šio išradimo farmacinėje kompozicijoje.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra tiekti farmacinę kompoziciją infekcijos ar ligos, sukeltos hepatito B viruso, gydymui, kuri apima FIAU kiekį, junginį, kuris yra FIAU pirmtakas ar junginį, kuris yra FIAU metabolitas, kiekį, pakankamą suteikti pastovų FAU, jo pirmtako arba metabolito koncentracijos plazmos piko būri apytiksliai 0.1-1 µg/ml diapazone, ir farmacijoje priimtina užpildą.

Dar kitu šio išradimo aspektu yra atskleistos farmacinės kompozicijos infekcijos ar ligos, sukeltos hepatito B viruso, gydymui, kurias sudaro FIAU, junginys, kuris yra FIAU pirmtakas, ar junginys, kuris yra FIAU metabolitas, ir farmacijoje priimtinas užpildas; minėtos kompozicijos, turinčios apytiksliai 0.25, 0.5, 1, 2 ar 5 mg FIAU, jo pirmtako ar metabolito.

Be to, išradimo tikslas apima kompozicijas, efektyvias terapiniame režime prieš HBV, kai sumažinami iki minimumo ar eliminuojami pašaliniai efektai, susiję su FIAU, jo pirmtako ar metabolito skyrimu aukštomis dozėmis, rekomenduotomis ankstesniame veikale.

Taip pat šių pareiškėjų yra svarstyti farmacinių antvirusinių kompozicijų paruošimo metodai, apimantys antvirusinių aktyvių ingredientų sumaišymą su farmacijoje priimtinu užpildu. Ypač yra svarstytos farmacinės kompozicijos, esančios tirpalų, suspensijų, sirupų, tablečių, mažų kapsulių ar kapsulių formoje.

Taip pat svarstyti žmonių, infekuotų HBV ar kenčiančių nuo ligos, sukeltos HBV, gydymo metodai, apimantys šio išradimo kompozicijų skyrimą. Skyrimo būdai apima oralinį arba parenteralinį skyrimą. Be to, gydymo periodas yra kintantis, paprastai trunkantis apytiksliai 7-28 dienas, tinkamiausia - 14 dienų.

Tokiu būdu, šie ir kiti šio išradimo tikslai pasidarys aiškūs specialistams, skaitant dabartinį atskleidimą.

4. Smulkus išradimo aprašymas

4.1. Antivirusinės formuluotės

Kadangi FIAC ir FIAU yra stabilūs rūgštinėje aplinkoje, kokia yra žmogaus skrandyje jie gali būti lengvai formuluoti, naudojant farmacijoje priimtus užpildus, gerai žinomus moksle, su pH buferiais ar be jų, d. emis, tinkamomis oraliniam skyrimui. Tokie užpildai įgalina FIAC, jo pirmtaką ar metabolitą būti suformuluotiems tablečių, žaliulių, kapsulių, skysčių, gelių, suspensijų ar pan. pavidale kurie yra skirti oraliniam nurijimui pacientams, gydomiems nuo infekcijos ar ligos, sukeltos hepatito B viruso. Tinkamai parenkant užpildą ir naudojant atitinkamą gamybos praktiką, šio išradimo kompozicijos, ypač tos, kurios suformuluotos tirpalų pavidalu, gali būti taip pat skiriamos parenteraliniu būdu, kaip intraveninė, podinė ar viduraumeninė injekcija.

Šio išradimo apimtyje farmacinės kompozicijos apima kompozicijas, kurios aktyvūs ingredientas turimas efektyviame kiekyje, kad pasiekti numatyta tikslą. Efektyvių kiekių nustatymas yra specialisto įgebėjimo galioje, ypač aiškinant detalizuotą atskleidimą, pateiktą čia.

Be to, šio išradimo pirimidino nukleozidai, šios farmacinės kompozicijos gali turėti atitinkamus farmacijoje priimtinius nešėjus, turinčius užpildus ir pagalbininkus, palengvinančius aktyvių junginių perdirbimą ir preparatus, kurie gali būti naudojami farmakologijoje. Tinkamiausia, preparatai yra formuluoti oraliniam skyrimui ir yra tablečių, žirnelių kapsulių formoje. Alternatyviai, preparatai gali būti skiriami per tiesiąją žarną supozitorių forma. Pasirinktinai, tirpalai gali būti paruošiami oraliniam ar parenteraliniam skyrimui. Šio išradimo kompozicijos turi apytiksliai 0.1-5 mg FIAU, jo pirmtako ar metabolito pusiausvyroje su farmacinio užpildo komponentais.

Šio išradimo farmacinės kompozicijos gali būti pagamintos būdu, kuris yra žinomas, pav., tradicinio maišymo, granuliavimo, žirnelių formavimo, tirpinimo ar liofilinimo proceso pagalba. Tokiu būdu, farmaciniai preparatai oraliniam naudojimui gali būti

17

gaunami, maišant aktyvius junginius su kietais užpildais, pasirinktinai malant gautą mišinį ir gaminant granulių mišinį, pridėjus atitinkamų pagalbininkų, jei pageidaujama, norint gauti tablečių ar žirnelių pagrindus.

Tinkami užpildai yra ypač tokie, kaip cukrai-laktozė, malitas ar sorbitas; celiuliozės preparatai, kaip pav., kukurūzu krakmolas, kviečių krakmolas, ryžių krakmolas, bulvių krakmolas, želatina, augaliniai klėiai, metilceliuliozė, hidroksi-propilmetilceliuliozė, natrio karboksimeilceliuliozė, ir / ar polivinilpirolidonas (PVP). Pageidaujant gali būti pridedami dezintegruojantys agentai, tokie kaip skersai sujungtas polivinilpirolidonas, agaras ar algininė rūgštis, ar jos druska, tokia, kaip natrio alginatas.

Papildomi pagalbininkai, kurie gali būti naudojami, apima, bet nėra apriboti, srove reguliuojančius agentus ir tepalus, tokius kaip kvarcas, talpas, stearino rūgštis ar jos druskos, tokios, kaip magnio ar kalio stearatas ir / ar polietileno glikolį. Žirnelių pagrindai yra iš anksto paruošti su atitinkamais sluoksniais. Tam tikslui gali būti naudojamas koncentruotas cukraus tirpalas, kuris gali nebūtinai turėti gumiarabiką, talką, polivinilpirolidoną, polietileno glikolį ir / ar titano dioksida, politūros tirpalus ir atitinkamus organinius tirpiklius ar tirpiklių mišinius. Dažančios medžiagos ar pigmentai gali būti dedami į tabletes ar žirnelių sluoksnius identifikavimui ar charakterizuoti įvairius aktyvaus junginio dozių derinius.

Kiti farmaciniai preparatai, kurie gali būti naudojami oraliniu būdu, apima išspaudžiamas kapsules, padarytas iš želatinos ir plastifikatorių, tokio, kaip glicerinas ar sorbitas. Išspaudžiamos kapsulės gali turėti aktyvius ingredientus priemaišose su užpildu, tokio, kaip laktozė, su surišėjais, tokiais kaip krakmolai ir / ar tepalais, tokiais, kaip talkas ar magnio stearatas ir, nebūtinai, stabilizatorius. Minkštose kapsulėse aktyvūs junginiai gali būti ištirpinti ar suspenduoti atitinkamuose skysčiuose, tokiuose, kaip sotūs aliejai, skystas parafinas ar skysti polietileno glikoliai. Be to, gali būti dedami stabilizatoriai.

12

Galimi farmaciniai preparatai, kurie gali būti naudojami per tiesiąją žarną, apima, pav., supozitorijus, kurie susideda iš aktyvių junginių su supozitorijaus pagrindu derinio. Atitinkami supozitorijaus pagrindai yra, pav., natūralūs ar sintetiniai trigliceridai, parafino angliavandeniliai, polietileno glikoliai ar aukštesnieji alkoholiai. Be to, taip pat galima naudoti želatinos rektalines kapsules, kurias sudaro aktyvių junginių su pagrindu derinys. Galimos bazinės medžiagos apima, pav., skystus trigliceridus, polietileno glikolius ar parafino angliavandenilius.

Viena iš labiausiai pageidautinų šio išradimo kompozicijų yra aromatizuoti sirupai, turintys apytiksliai 1-10 mg aktyvios medžiagos ml sirupo. Tokiu būdu, šio išradimo individualioje išraiškoje aromatizuotas sirupas turi apytiksliai 0.1-1 % FIAU ar FIAC sirupo svorio, apytiksliai 5-50 sv. % valyto vandens USP, apytiksliai 5-50 sv. % glicerino USP, apytiksliai 5-50 sv. % alkoholio USP, apytiksliai 5-50 sv. % propileno glikolio USP. Be to, sirupas taip pat turi apytiksliai 0.0001-0.01 sv. % dažančios medžiagos ar jos derinių, tokių kaip FD&C Red # 40, FD&C Yellow # 5 ar FD&C Blue # 1, apytiksliai 0.01-0.1 sv. % aromatizuojančių agentų, tokių kaip dirbtinio ar natūralaus Gran Marnier, apelsino, vyšnios, vanilės, žemuogės, avietės, citrinos ar šokolado aromatas. Be to, komerciškai prieinami sirupo priedai, tokie kaip Syrup NF qs ad on Maltitol syrup, yra tinkamiausi apytiksliai 0.01-0.1 sv. % ribosė.

Kaip minėta aukščiau, farmacinės kompozicijos gali būti taip pat paruoštos parenteraliniam skyrimui. Atitinkama formuluotė parenteraliniam skyrimui apima vandenį tirpias formas aktyvių junginių vandeninius tirpalus. Papildomai aktyvių junginių suspensijos gali būti paruoštos kaip atitinkamos aliejinės injekcinės suspensijos. Atitinkami lipofiliniai solventai ar nešėjai apima sočius aliejus, tokius kaip sezamo aliejus, ar sintetinius sočių rūgščių eterius, tokius kaip etilo oleata ar trigliceridus. Vandeninės injekcinės suspensijos gali turėti medžiagas, kurios didina suspensijos klampumą, kaip pav., natrio karboksimetilceliuliozė, sorbitas ar dekstranas. Nebūtinai suspensija taip pat gali turėti atitinkamus stabilizatorius.

14

Šio išradimo farmacinių kompozicijų konkretūs pavyzdžiai yra pateikti šios specifikacijos Pavyzdžių Sekcijos sekančiame padalinyje.

4.2. Dozių režimai

Skiriamų dozių tikslūs kiekiai bus nustatomi nusistovėjusios praktikos eksperimentų pagalba. Tačiau apskritai dozių kiekiai bus sulyginami ar mažesni už tuos, kurie jau nustatyti klasikiniuose tyrimuose, čia aprašytuose. Ypatingai yra pageidautini žemi dozių režimai, kurių ribos yra apytiksliai 0.05–1 mg/kg dienai. Labiausiai pageidautini dozės lygiai apytiksliai 0.1–0.5 mg/kg dienai yra skiriami nepertraukiamai apie 2 savaites imuno-neatspariems pacientams, kartu kenčiantiems nuo chroniško hepatito B. Imuno – atspariems (pav., ne-HIV-pozityviems) HBV-infekuotiems pacientams tinkamiausi dozės režimai apytiksliai 0.05–0.5 mg/kg dienai 2 savaitėms yra numatyti.

Alternatyviai, aktyvus ingrediento dozių lygiai HBV-infekuotiems pacientams yra skiriami taip, kad pasiekti FIAU, jo pirmtako ar metabolito pastovų antivirusinį efektyvų plazmos piko būvį apytiksliai 0.1–1 µg/ml ribose. Iš tikrųjų, yra numatyta, kad FIAU (ar, galimas dalykas, taip pat jo metabolito, kaip, pav., FIAU) aktyvi vidulastelinė forma yra trifosfatas. Taigi, šis išradimas svarsto kompozicijas, kurios, jas skyrus tam tikrais dozių lygiais, tiekia ar palaiko aktyvus ingrediento trifosfato formoje vidulastelinius kiekius, kurie yra efektyvūs inhibuojant hepatito B virusą. Tokia inhibicija yra parodyta mažinant, pageidautinai, toliau tęsiama poterapinį HBV DNR ar HBV DNR polimerazės pradinių bazinių lygių slopinimą.

4.3. Imuno-neatsparių pacientų, gaunančių dienai 1 mg FIAU / kg svorio doze, klinikinių tyrimų rezultatų reziumė

Oralinės FIAU formos toleravimas buvo įvertintas voliatyviai sveikuose HIV-infekuotuose pacientuose su Karnofsky atlikimo irantomis ≥ 80 ir ≥ 200 CD₄ ląstelių / mm³. Nuoseklios 10 pacientų grupės buvo įvertinamos atvirame ir nelontroliuojamame tyrimų plane. Buvo suplanuotos nuoseklios žmonių grupės, kad gauti d. dešančias FIAU sirupo (10 mg/ml) TID dozės 14 dienų, pradedant nuo 1.0 mg/kg dienai. Toleravimas buvo įvertinamas su konkurentine anti-vėmimo terapija (prochlorperazinas ar metoklopramido hidrochloridas), būtina kiekvienam klientui.

Grupės iš 5 HIV-infektu su chronišku hepatitu B pacientų buvo tiriamos, naudojant tol. ruotinas dozes. FIAU bei jo daugumos dešodinto metabolito FAU plazmos lygiai buvo įvertinami, praėjus 2 valandoms po vaistų skyrimo (piko lygiai) ir kaip tik prieš vaistų skyrimą (žemiausi lygiai), sekant pradine FIAU doze ir, iš kitos pusės, 3-ia, 7-a ir 14-a dieną tam, kad įvertinti farmakologinius parametrus, įskaitant vaisto ar pagrindinio metabolito kaupimąsi.

Oralinis FIAU buvo pakankamai toleruojamas pirmųjų dešimties pacientų, nesergančių chronišku hepatitu B, gavusių 1.0 mg/kg dienai doze. Šleikštulys ir galvos skausmas buvo daugiausia paprastai pasireiškiantys simptomai. Aštuoni pacientai patyrė silpną šleikštulį, o ke. viems buvo reikalinga anti-vėmimo terapija. Penki pacientai skundėsi galvos skausmu nuo silpno iki vidutinio stiprumo. Aštuoni iš pacientų užbaigė savo suplanuotą terapiją, tuo tarpu du pacientai pasitraukė prieš laiką. Vienas pacientas pasitraukė po savaitės terapijos dėl vidutinio stiprumo šleikštulio. Antras pacientas pasitraukė dešimta terapijos diena dėl sunkaus nuovargio, vidutinio šleikštulio ir galvos skausmo.

Lengvas, bet nereikšmingas ($p = 0.0746$) WBC skaičiaus nuo apytiksliai 5,480 iki 4,920 ląstelių / mm³ sumažėjimas buvo pažymėtas po terapijos kurso kartu su nedideliais, bet reikšmingais ($p \leq 0.02$) kepenų fermentų padidėjimais. AST ir ALT dydžių vidurkiai išaugo nuo 23.4 iki 29.6 ir nuo 27.1 iki 42.3,

atitinkamai, po terapijos kurso. FIAU pikas ir žemiausi lygiai buvo pakankamai pastovūs tarp pacientų ir išliko stabilūs po 3 dienų. Piko reikšmės prilygo apytiksliai 1 µg/ml ramybės būvyje, tuo tarpu žemiausios reikšmės buvo charakteringai žemiau 0.2 µg/ml. FAU reikšmės retai viršydavo 0.15 µg/ml ir rodydavo mažesni skirtumą tarp piko ir žemiausių reikšmių. Joks junginys neturėjo polinkio kauptis po gydymo kurso.

Trys panašūs pacientai gavo 1.7 mg/kg dienai kaip dalį būsimos nuoseklios dozės grupės. Visi trys nutraukė tyrimus, praėjus 2-8 dienoms, dėl stipraus nuovargio, kurį lydėjo vidutinio stiprumo šleikštulys, pasireiškęs visiems pacientams, ir švelnus iki vidutinio laisnio vėmimas, pasireiškęs 2 pacientams. Simptomai nebuvo lydimi jokių esminių pokyčių hematologijoje ar kraujo chemijoje.

Šeši pacientai su chroniško hepatito B viruso (HBV) infekcija, kartu infekuoti HIV, gavo 1.0 mg/kg dienai dozę keturiolikos dienų laikotarpiu. Šleikštylys buvo labiausiai bendrai pasireiškęs simptomai. Keturi pacientai skundėsi šleikštuliu nuo silpno iki vidutinio stiprumo, ir visiems keturiems buvo reikalinga anti-vėmimo terapija. Visi šeši pacientai užbaigė pilną terapijos kursą.

Hematologinio toksiškumo pavyzdžiai buvo panašūs ir tuos pavyzdžius, kurie stebėti pas neinfekuotus HBV pacientus, nors šiuo atveju WBC sumažėjimas nuo vidurkio 4,690 iki 3,430 buvo reikšmingas ($p = 0.0085$), tuo tarpu kepenų fermentų padidėjimai nebuvo reikšmingi ($p > 0.05$). Bazinės AST ir ALT reikšmės buvo apytiksliai dvigubos, lyginant su analogiškais reikšmėmis neinfekuotoje HBV grupėje. Vienas pacientas patyrė miozito epizodą, kuris vystėsi dar po dozės nutraukimo. FIAU ir FAU piko ir žemiausios reikšmės nesiskyrė nuo reikšmių, kurios buvo randamos pas HIV-infekuotus pacientus, neturinčius chroniško hepatito B.

FIAU dozavimai salygojo greitus ir gilius sumažėjimus HBV DNR polimerazės ir HBV DNR plazmos lygiuose. 70 % ar daugiau sumažėjimai HBV DNR plazmos lygiuose buvo užfiksuoti po 2 terapijos dienų. Pasibaigus terapijai, daugiau kaip 90 % sumažėjimas buvo stebimas pas penkis iš šešių pacientų. Pasibaigus terapijai, po keturių savaičių trys iš pacientų turėjo

14

reakcija plazmos HBV DNR lygiuose, neviršijant 50 % bazinių lygių - du rodė pilną HBV DNR v. lygį iš plazmos, o trečiasis turėjo didesnę negu 90 % slopinimą.

Kintančiame žymiai mažėjančios dozės kryptimi plane, kuris parodys minimalią aktyvią dozę virusinės DNR slopinimui, pacientai, chroniškai infekuoti HBV, yra įtraukti į gydymo režimą, kuriame dienos FIAU dozės - 0.05, 0.1 ir 0.5 mg/kg - yra skiriamos pastoviai apytiksliai 28 dienas, pageidautina, apytiksliai dvi savaites. Pirminiai rezultatai rodo, jog nepageidaujami pašaliniai efektai yra sumažinti iki minimumo, jeigu neeliminuoti, esant tokioms žemoms, bet efektyvioms antivirusinių poveikiu dozėms.

Klinikinių tyrimų su imuno-neatspariais pacientais, gavusiais 0.5 mg/kg dienos FIAU dozes, rezultatų reziumė yra pateikta žemiau, dabartinės specifikacijos 6 dalyje.

5. Pavyzdys: Imuno-neatsparių pacientų klinikiniai tyrimai

Klinikiniais tyrimais buvo parodyta, jog šio išradimo kompozicijos yra efektyvios, esant neaukštai dieninei dozei, lygiai apytiksliai 0.05-1.0 mg/kg, pageidautina, apytiksliai 0.1-0.5 mg/kg, kad žymiai sumažinti serume HBV DNR ar HBV DNR polimerazės lygius. Vienu atveju šio išradimo kompozicijos panaudojimas kaip tik sąlygoja cirkuliuojančio antigeno su apvalkalėliu išnykimą. Ypatinga reikšmė - šio išradimo kompozicijos yra efektyvios HBV - infekuotiems pacientams, kurie taip pat yra infekuoti HIV ir todėl yra sunkiau gydomi.

Be to, naudojant žemas antiviruses dozes, nustatytas šiame išradime, iš esmės visi pašaliniai efektai, stebimi esant aukštomis dozėmis - šleikštumas, raumenų nuovargis ar skrandžio-žarnyno trakto uždegimas - yra eliminuoti.

5.1. Pradinių tyrimų rezultatai

Šie tyrimai parodė, jog maksimali toleruojama dozė oraliniam FIAU yra mažiausiai 1.0, bet mažiau kaip 1.7 mg/kg dienai tir-
tims HIV - infekuotiems asmenims, ir kad 1.0 mg/kg dienai dozė
rodo greitą, pastovų, gilų ir prailgintą efektą ir plazmos HBV DNR
ir virusinės DNR polimerazės lygius pacientams, kurie taip pat
turi chronišką hepatitą B.

Remiantis šiais rezultatais, tyrimai padarė pataisas,
didinant kiekvieną HBV grupę iki 10 pacientų ir pridėdant papil-
domas grupes HIV-infekuotų pacientų su chronišku hepatitu B,
viena - prie 0.5 mg/kg dienai, kita - prie 0.1 mg/kg dienai ir
dar kita - prie 0.05 mg/kg dienai, bandant rasti žemiausią dozę,
duodančią patikimą ir žymų efektą ir plazmos HBV DNR lygius.
Smulkūs farmakologiniai tyrimai buvo atlikti su dviem pacien-
tais kiekvienoje dozės grupėje šiame kintančiame žemėjančios
dozės link plane.

FIAU HBV DNR slopinimo efektas yra greitesnis ir pastovesnis
negu tas, kuris užfiksuotas bet kuriam anksčiau bandytam jun-
giniui su hepatito B apvalkalėli turinčiu antigenu (H Be Ag)
pozityvioje chroniškoje HBV infekcijoje. Kaip konstatuota
anksčiau, mažiau kaip pus pacientų, gydytų alfa-interferonu,
rodė didesnius ir ilgus šio markerio sumažėjimus. Kad gauti šiuos
rezultatus, lygius mažesnei pacientų daliai, alfa-interferono
terapija turi būti vykdoma lėnesiais, ir toksiškumą mažinančios
dozės ir terapijos užbaigimo reikalavimai yra bendri.

Ara-AMP parodė pastovesnį efektą, negu interferonas.
Nežiūrint to, greitas DNR lygių atsistatymas ir lygius, buvusius
prieš gydymą, praėjus 10-28 terapijos dienoms, yra norma; ir
tęsimas skyrimas HBV DNR slopinančių dozių rodo jas esant
nepakeliamai toksiškas. Yra priimtina laukti, jog panašiai kaip
pacientai, sėkmingai gydyti alfa-interferonu, ir pacientai, kurie
turėjo spontanišką chronišką HBV infekcijos remisiją, pacientai,
rodantys nepertraukiama plazmos HBV DNR valymą po gydymo FIAU,
sveiks. Šis nepertraukiamas valymo periodas yra lydimas kepenų
fermentų susinormalinimo, H Be Ag išnykimo, anti - H Be Ag
pasirodymo ir kepenų histologijos pagerėjimo, pav., kepenų
uždegimo sumažėjimo.

Du šio tyrimo pacientai rodė trumpalaikį kepenų fermentų švytėjimą terapijos pabaigoje arba netrukus jai pasibaigus; švytėjimas buvo panašus į tą, kuris stebimas pacientams, lengvai gydomiems alfa - interferonu. Vienas iš šių dviejų pacientų neteko cirkuliuojančio H Be Ag, ir stebėjimas dviejų kitų su minimalia ar minimalia li kamają plazmos HBV DNR buvo tesiamas.

Svarbu, jog šie labai teigiami rezultatai buvo gauti su imunologiškai neatspariais HIV-infekuotais pacientais. Rezultatai su imuno-atspariais pacientais laukiami geresni, ypatingai efektyvumo ir tolerancijos aspektu, kadangi imuno-atsparumas yra laikytinas svarbiu galimam virusiniam valymui ir kadangi imunologinė funkcija progresyviai mažėja pas HIV-infekuotus asmenis, kas buvo toliau tirta.

5.2. Metodai

5.2.1. Tyrimų planas

Šie tyrimai yra atvira žymė, nekontroliuojamas bandymas. Nuoseklių dozių grupės iš dešimties pacientų buvo tiriamos 14 dienų, nustatant TID oralinės dozės toleranciją, naudojant FIAU sirupą (10 mg/ml). Toleruotinos dozės galėjo būti tiriamos su papildoma penkių pacientų, sergančių chronišku hepatitu B, grupe, kuri turėjo potencialiai didesnę pašalinių efektų rizikos laipsnį. Praėjus mėnesiui po gydymo, buvo iš anksto pasirinkta hepatito grupėms, ryšium su šios ligos polinkiu į "švytėjimą", pasibaigus terapijai.

Net jei ne formaliai atsitiktinai parinkti, tinkami pacientai buvo nuosekliai ištirti ir sarašus, nežiūrint jų ligos eštrumo, laukta tolerancijos ar potencialios naudos iš nustatomos dozės. Dozės tolerancija buvo nustatyta, kai septyni ar daugiau iš dešimties grupės pacientų individualiai patenkino iš anksto apibūdintą tolerancijos kriterijų, apimančią sėkmingą terapijos užbaigimą ir ribotus atskirų simptomų, požymių ir laboratorinių testų pasikeitimus. Tolerancija buvo nustatyta, naudojant

ko kurentine anti-vėmimo terapija pacientams, kuriems ji buvo reikalinga. Tokios terapijos kriterijai ir režimai buvo iš anksto nustatyti.

Kada tapo aišku, kad 1.7 mg/kg dienai doze buvo netoleruojama ir kad 1.0 mg/kg dienai doze turėjo gilų poveikį ir ci kuliuojančią hepatito B DNR, protokoliniu pataisu serijos buvo pridėtos prie protokolo, kad vėl surinkti palankius tyrimus, tyrinėjant FIAU efektą ir daugumos pacientų hepatitą B, nustatant minimalią efektyvią dozę hepatito B DNR slopinimui ir nagrinėjant kai kuriuos ribotus pakartotinio gydymo parinkimus pacientams, kurių hepatito požymiai vėl atsistato.

5.2. . Pacientai

HIV-infekuoti 13-65 metų amžiaus pacientai, turintys išplitusią chronišką dedekvinės grupės virusinę infekciją (HSV, VZV ar CMV) ar jos neturintys, buvo tinkami dalyvauti dešimtyje kantrių tolerancijos grupių. Jeigu jie turėjo Karnofsky atlikimo irantą ≥ 80 ir ≥ 200 CD₄ ląstelių / mm³. Papildomai abiejų lyčių pacientai turėjo sutikti, kad būtų panaudota kilmės kontrolė tyrimų metu ir, papildomai, praėjus trims mėnesiams.

Pacientai, kartu priimami zidovudina, privalėjo priiminėti vaistus daugiau negu šešias savaites ≥ 600 mg dienai doze ir privalėjo turėti mažesnę negu 10 % sumažėjimą hematokrito; neutrofilų ir trombocitų rodikliuose paskutines 30 dienų. Svorio sumažėjimas buvo ribotas mažiau negu 10 %, praėjus trims mėnesiams, ir serumo CPK turėjo būti normos ribose.

Papildomai, visi pacientai turėjo turėti užbaigtus atrankos tyrimus 4 savaitių ribose prieš pradedant terapiją, išskyrus diagnostinėms HSV, VZV ar CMV kultūroms. Šie pacientai, įtraukti į 5 kantrias chroniško hepatito B grupes, turėjo turėti chroniško hepatito B istoriją ir būti pozityvūs paviršiaus antigeno atžvilgiu. Šiems pacientams tyrimų pradžioje kepenų funkcijos testai (AST, ALT, GGT ir bilirubinas) galėjo būti 2-o ar mažesnio laipsnio. Pacientai, gaunantys pentamidino aerozolį grįžtamosios Pneumocystis pneumonia profilaktikai, galėjo testuoti šią terapiją tyrimų metu.

21

Bet koks pavojingas ar nestabilus medicininis stovis būtų automatiškai pašalinęs pacientą iš tyrimų eigos. Pacientai negalėjo turėti pagrindinės ar pradinės HSV, VZV ar HBV infekcijos ar akivaizdumo organo susirgimo CMV pabaigos, pav., tinklainės uždegimo, kepenų uždegimo, gastroenterito. Pacientai buvo pašalinami, jeigu jie turėjo akivaizdų HIV sekinantį sindromą (nevalingą svorio netekimą $\geq 10\%$ ir/ar chronišką viduriavimą ar silpnumą ir patvirtintą dokumentais karščiavimą mažiausiai 30 dienų), idiopatinį trombocitopenišką hemoraginį išbėrimą (pastovus trombocitų skaičius $< 100,000 / \text{mm}^3$ tris ar daugiau mėnesių), klinikinį ar X-spinduliais rodytą bronchitą, pneumonitą, plaučių edemą, kraujo išsiliejimą ar įtariamą aktyvią tuberkuliozę. Naudojimas 4 savaitių laktotarpyje prieš tyrimų pradžią ganciclovir, foscarnet, interferono ar bet kokio kito vaisto su spėjamu anti-virusiniu aktyvumu (išskyrus zidovudina) ar imuno-stimuliuojančiomis savybėmis gali išeliminuoti pacientą, kai bus naudojamas viena savaitę prieš tyrimus acyclovir.

Pacientai buvo išelminuojami, esant hemoglobiniui $< 9.5 \text{ g/dl}$, hematokritui < 34 , neutrofilams $< 1500 / \text{mm}^3$ ar trombocitams $< 100,000 / \text{mm}^3$. Bendras bilirubino kiekis > 1.5 karto už aukščiausią normalaus lygio ribą gali išeliminuoti pacientą, kaip ir BUN, AST ar ALT > 2.5 karto, išskyrus pacientus su chronišku HBV; šios ribos gali būti > 2.5 karto bilirubinui ir > 5 kartus AST, ALT ir GGT. Pacientai reikalavo panaikinti sunkius pratimus 24 val. prieš bet kokius testus.

5.3. Tyrimų procedūros

5.3.1. Konkurentinė prieš vėmimą nukreipta terapija

Pacientams, patyrusiems ilgalaikį šleikštulį ar du bei daugiau vėmimo epizodus, buvo naudinga veikianti kartu prieš vėmimą terapija, kaip pažymėta žemiau.

Reglan[®] 10 mg, p. o., Q6H, prn ar

Compazine[®] 10 mg, p. o., Q6H, prn, ar 25 mg, p. v.

Q12H, prn, ar

Trilafon® 4 mg, p. o., Q6H, prn.

5.3.2. Efektyvumo įvertinimai

Poveikiai hepatitui pagrindinai buvo įvertinami pagal pasikeitimus HBV DNR ir virulinės DNR polimerazeje. Antraeiliai markeriai buvo paviršiaus antigenas ir e antigenas. Hepatito testai buvo atlikti baziniame taške ir 3-ia, 7-a, 14-a, 21-a (7 dienos po gydymo) ir 42-a (28 dienos po gydymo) dienomis.

5.3.3. Patikimumo įvertinimai

Pacientai buvo įvertinami kliniškai atrankinės apžiūros metu ir 1-a, 3-ia, 7-a, 10-a ir 14-a dienomis. Hepatitiniai pacientai buvo įvertinami papildomai 21-a ir 42-a dienomis. Kraujo chemijos ir šlapimo testai buvo papildomai kartojami 2-a ir 5-a dienomis.

Klinikiniai įvertinimai susideda iš medicininės apžiūros, kuri apima žemutinio raumenų stiprumo ribos testą, ligos istoriją, organizmo sisteminį patikrinimą, pereinant toksiškumo nelaboratorinius požymius ir simptomus, bei lydinčio gydymo sarašo sudarymą. Papildomai klinikinių įvertinimų apžiūrose, atliktose po 1 dienos, buvo atsižymėti bet kokie žalingi atvejai.

Atrankinės apžiūros metu krūtinės ląstos x-spindulių, elektrokardiogramos (ECG), HIV testai, T ląstelių profilio (CD₄ ir CD₈ skaičiavimo rezultatai), serumo biochemijos, hematologijos, šlapimo ir išmatų testai buvo gaunami papildomai klinikiniams įvertinimams. Hematologinius testus sudarė hemoglobino, hematokrito, RBC, WBC ir diferencialinis trombocitų, retikuliocitų skaičiavimas MCV, MCHC ir MCH. Šlapimo testus sudarė spalvos, išvaizdos, pH, lyginamojo svorio, bilirubino, proteino, gliukozės, mioglobino, RBCs, WBCs, nukrypimų, kristalų ir bakterijų nustatymas. Serumo biocheminius testus sudarė kreatinino, šlapimo rūgšties, BUN, bendro bilirubino, AST, ALT,

šarminės fosfatazės, LDH, CPK, CPK-MB, gliukozės, bendro proteino, albumino, globulino, kalcio, fosforo, kalio, natrio, chlorido, bikarbonato ir aldolazės nustatymas.

Bazinę apžiūrą sudarė pakartotinis klinikinis įvertinimas, hematologinis, serumo biochemijos, šlapimo ir išmatų testai bei T lastelių profilis. Papildomai, baziniame taške buvo paimami archyviniai plazmos pavyzdžiai. Plazmos pavyzdžiai buvo paimami kiekvienam pacientui, praėjus 2 valandoms po pirmos FIAU dozės (pikas) ir esant padėčiai prieš antrą dozę (žemiausia reikšmė). Nuo to laiko 3-ia, 7-ą ir 14-ą dienomis papildomi piko ir žemiausių reikšmių pavyzdžiai buvo gaunami, imant žemiausios reikšmės pavyzdį kaip tik prieš tai, kai pacientas paima FIAU dozę; piko pavyzdys paimamas, praėjus 2 valandoms. Šie pavyzdžiai buvo analizuojami HPLC atžvilgiu, kad įvertinti FIAU ir FAU lygius tokius žemus, kaip 0.05 µg/ml kiekvienam junginiui.

3-ios dienos patikimumo profilis susideda iš klinikinio įvertinimo, hematologinio, serumo biochemijos, šlapimo, išmatų testų ir plazmos pavyzdžių FIAU ir jo svarbiausio metabolito FAU piko ir žemiausių reikšmių lygiams įvertinti paėmimo. 7-ą dieną pacientams atliko klinikinį įvertinimą, ECG, piko ir žemiausių reikšmių serumo pavyzdžių, T lastelių profilio, hematologinį, serumo biochemijos, šlapimo ir išmatų testus. Klinikinis įvertinimas, hematologinis, serumo biochemijos ir šlapimo testai buvo daromi 10-tą dieną. Visi jie buvo pakartojami 14-ą dieną, papildomai atliekant ECG, T lastelių profilį, išmatų ir plazmos pavyzdžių piko ir žemiausių reikšmių testus. Hepatitinių pacientų vertinimai 21-ą ir 42-ą dienomis po gydymo susidėjo iš klinikinio įvertinimo ir serumo biochemijos testų.

5.3.4. Klinikiniai medikamentai ir dozavimas

Tyrimuose buvo naudojami aštuonių uncijų gintaro spalvos buteliai, turintys 240 ml FIAU sirupo (10 mg/ml), kaip aprašyta šios specifikacijos Pavyzdžių skyriuje. Papildomai tyrinėtajai buvo aprūpinami 10 ml oraliniais dozavimo švirkštais, adap-

teriniais gaubtuvais FIAU buteliams ir juostele kiekvienam švirkštui, kad pažymėti imamą dozę. Oralinio dozavimo švirkštuose buvo patvirtintas dviejų saikių sirupo stabilumas.

Kiekvienas gydymo butelis buvo pažymėtas paciento inicialais, paciento numeriu, dozės grupe, kuriai pacientas priklausė, paruošimo data ir sirupo tūriu, imamu TID. Pacientai buvo instruktuoti apie tinkamą oralinių dozavimo švirkštų naudojimą ir jiems buvo nurodyta priimti medikamentą kas 8 valandos mažiausiai vieną valandą prieš valgį ar trys valandos po valgio.

5.4. Statistiniai metodai

Ryšium su nekontroliuojamu ir pasirinktinai atrinktu tyrimu būdu aprašomoji statistinė reziumė buvo pagrindinis analizės būdas. Nuoseklus tyrimų planas ir neatsitiktinis pacientų priskyrimas dozės grupėms sutrukdė tikram pagrįstumui kintamų dydžių prieš ir po analizių ar tarpdozinių grupių sulyginimo testų. Nepaisant to, tokie testai gali būti naudingi, nustatant potencialaus efektyvumo sritį, ar liečia patikimumą, kuris privalės būti nukreiptas labiau griežtu būdu sekančiuose tyrimuose.

Turint tai mintyse, parametrinių duomenų prieš ir po analizės buvo atliekamos naudojant sudvejintus t-testus. Du sujungti testai su alfa prie 0.05 buvo naudojami visoms išvadinėms analizėms. Pairenkamiems skaičiavimams ir kitiems iliniams neparametriniams kintamiems dydžiams buvo naudojamas Wilcoxon suderintų porų lygėtos eilės testas. Proporcijos buvo vertinamos, naudojant Chi-suderintą testą, patikslinta nepatiraukiamumui, ar Fisher tikslų testą.

5.5. Rezultatai

5.5.1. Tyrimų populiacija

Bendras tirtų pacientų skaičius buvo 20. Nė vienas iš nehepatitinių pacientų nedalyvavo bazinėje apžiūroje, turėdamas aktyvią dedervinės grupės viruso infekciją. Dėl to visi šie pacientai davė tiksliai tolerantiškus duomenis. Nuo tada, kai visi trys nehepatitiniai pacientai, įtraukti į 1.7 mg/kg dienai dozės grupę, iškrito iš tyrimų ryšium su stipriu nuovargiu tarp 1-os ir 7-os dienų, pradėjus terapiją, šita dozė buvo traktuojama kaip netoleruotina ir hepatitiniai pacientai nebuvo įtraukiami į šią aukštesnę dozę.

Iš 13 "tolerancijos" pacientų, pav., nehepatitiniai pacientai, įtraukti į sąrašą, visi gavo tyrimų vaistus ir visi įskaityti į patikimas analizes. Vienam iš hepatitinių pacientų (#402) buvo rasta padidėjusi bazinė CPK reikšmė. Jis gavo vienintelę tyrimų vaistų dozę ir turėjo dėl to būti įskaitytas į patikimą analizę, bet pašalintas iš efektyvumo analizės. Visi iš pasilikusių hepatitinių pacientų turėjo pakankamus bazinius HBV DNR (>20 pg/ml) ir virusinės DNR polimerazės (>300 cpm) lygius savo serumuose, kad būtų naudingi, nustatant pakitimus, surištus su FIAU dozavimu ir viską įbaigus, pilnai dvi savaites dozavus. Dėl to pasilike šeši pacientai buvo įtraukti į abi - patikimumo ir efektyvumo - analizes.

Trims pacientams iš bendro 17-os skaičiaus (HBV ir ne - HBV) nepasisekė užbaigti dvi savaites, gaunant 1.0 mg/kg dienai dozę, dviems - ryšium su nepalankiais atvejais, turbūt ar galimas daiktas, surištais su gydymu, naudojant FIAU. Trečias pacientas nutraukė bandymą po vienintelės FIAU dozės ryšium su nenormalia bazine CPK reikšme. Du terapiskai ribojantys nepalankūs atvejai buvo vidutinio stiprumo šleikštulys (206 pacientas) ir stiprus nuovargis, lydimas vidutinio stiprumo šleikštulio ir galvos svaigimo (210 pacientas).

Trys "tolerancijos" pacientai, įtraukti į 1.7 mg/kg dienai dozės grupę, nutraukė terapiją 2-8 dienomis ryšium, visų pirma, su stipriu nuovargiu. Visi jie buvo 28-39 m. amžiaus

kaukaziečiai. Du buvo vyriškos lyties, vienas - moteriškos lyties. Baziniai CD4 skaičiavimo rezultatai trijų pacientų (211, 212 ir 214 numeriai) buvo atitinkamai 442, 793 ir 1119 ir nė vienas jų nenaudojo anti-retrovirusinių vaistų. Vienas pacientų (212 numeris) turėjo I laipsnio nuovargį, abejose atrankos ir baigėse apžiūrose; kitiems simptomai nepasireiškė.

Hematologiniai, klinikiniai kraujo chemijos ir šlapimo parametrai buvo normos ribos; kiekvienam pacientui atrenkant ir baigiant taške ir nekito virš normos jokiuose sekančiuose tyrimuose.

5.5.2. Demografinės charakteristikos

Su viena išimtimi, visi pacientai buvo vyriškos lyties ir 25-47 m. amžiaus. Du pacientai buvo juodaodžiai, o likusieji - baltieji. Baziniai vyriškos lyties pacientų svoriai buvo 58.8-98.5 kg; tuo tarpu moteriškos lyties pacientė svėrė 56.5 kg. Baziniai CD4 skaičiavimo rezultatai svyravo nuo 343 iki 1190, esant vidutinei reikšmei, lygiai 681.5. Lyginant su baziniu demografiškumu, laboratoriniai ir nelaboratoriniai pacientų toksiškumo duomenys tarp trimo centrų ir dozinių grupių parodė kliniškai nežymius skirtumus. Hepatitą B turinti grupė skyrėsi nuo "tolerancijos" grupių tuo, kad ji turėjo virš dviejų kartų didesnius bazinius kepenų enzymų vidurkio lygius (AST: 54.7 prieš 23.7; $p=0.013$ ir ALT: 69.3 prieš 27.1; $p=0.041$ per grupės palyginimo T testus), nors reikšmių dalinis sutapimas tarp grupių buvo matomas.

5.5.3. Efektyvumo rezultatai

Kaip pažymėta aukščiau, šeši iš septynių hepatitinių pacientų patiekė efektyvumo duomenis; visi jie buvo gavę 1.0 mg/kg dienai dozę. FIAU turėjo tiesioginį ir gilų efektą HBV DNR (1 pav.) ir virusinės DNR polimerazės (2 pav.) kiekiams pacientų plazmoje.

Pagrindiniai sumažėjimai, sudarantys HBV DNR virš 70 %, buvo stebimi tarp bazinės (1-os dienos) ir trečios dienos, pav., priešius dviems dienoms po dozės priėmimo. Šis sumažėjimo modelis buvo toks pat ir pas 401 pacientą, kuris gavo tiksliai vienintelę didelę FIAU dozę savo pirmąją gydymo dieną. Terapijos pabaigoje penki iš šešių pacientų turėjo daugiau kaip 90 % sumažėjimą HBV DNR kiekio savo plazmoje kartu su atitinkamu virusinės DNR polimerazės kiekio sumažėjimu (3 ir 4 pav.).

Abiejų - HBV DNR ir virusinės DNR polimerazės - slopinimas tęsėsi keturias savaites po gydymo nutraukimo. Trys iš pacientų turėjo > 90 % HBV DNR slopinimą stebėjimo metu, o du iš jų tapo visiškai negatyvūs šiam rodikliui. Trims iš šešių pacientų atsisakė stebėjimo periodo metu, bet tiksliai apytiksliai 25-50 % jų bazinių reikšmių lygyje. Paviršiaus antigenas ir e antigenas pasiliko pozityvūs visiems pacientams iki tol, kol buvo pranešta apie 401 paciento e antigeno seroreversiją apytiksliai 23-ia savaitę pasibaigus gydymui.

Pokyčiai hepatito markeriuose priklausomai nuo laiko šiam pacientui yra parodyti 5 pav.

5.5.4. Paikimumo rezultatai

Oralinis FIAU buvo pakankamai toleruojamas 1.0 mg/kg dienai dviem savaitėms. Aštuoni iš dešimties nehepatitinių pacientų baigė dozių priėmimą su nepagrindiniais nepalankiais efektais, tuo tarpu šeši iš septynių hepatitinių pacientų baigė dozių priėmimą, vienam pacientui iškritus ryšium su pakelta bazine CPK reikšme. Vienam hepatitiniam pacientui (1-1 pacientas) papildomai išsivystė stiprus miozitas po to, kai dozavimas buvo užbaigtas, kas, kaip mano tyrinėtojas, tikriausiai buvo surišta su FIAU. Šis pacientas paskui pasveiko nuo miozito. Jo biocheminiai nenormalumai rezorbavosi keletą savaičių ribose, tuo tarpu jo mialgija (skausmas raumenyse) reikalavo keletą papildomų mėnesių ir rezorbavosi kartu su AZT dienos dozės pacientui sumažinimu.

Chronišku hepatitu I sergantys pacientai toleravo FIAU panašiai ir tuos, kurie neturėjo hepatito, išskyrus, kad žymūs pikai kepenų fermentuose buvo pastebėti dviems hepatitiniam

28

pacientams; vienam - terapijos kursui baigiantis (401 pacientas), kitam - praėjus mėnesiui po gydymo (406 pacientas). Šleikštulys, galvos skausmas, nuovargis, silpnumas ir galvos svaigimas buvo reliatyviai bendri simptomai. Nežymūs iki vidutiniškų padidėjimai kepenų enzimuose dozavimo kurso metu ir nežymūs leukocitų sumažėjimai buvo pagrindiniai laboratoriniai gauti duomenys.

Iš dešimties nehepatitinių pacientų, gavusių 1.0 mg/kg dienai doze, aštuoni patyrė šleikštulį nuo silpno iki vidutinio stiprumo, ir keturiems iš jų buvo reikalinga anti-vėmimo terapija. Penki skundėsi galvos skausmu nuo silpno iki vidutinio stiprumo. Buvo pažymėtas neįvykis, bet nereikšmingas ($p = 0.0746$) leukocitų sumažėjimas vidutiniškai nuo 5,480 iki 4,920 ląstelių/mm³ terapijos metu. Neutrofilų ir limfocitų sumažėjo apytiksliai 300 ląstelių/mm³ kiekvienų, bet nei vienas, nei antras sumažėjimas nebuvo reikšmingas ($p > .07$). CD₄ lygiai linko į papašius tiems pokyčiams, kur vidurkis nereikšmingai sumažėjęs 64 ląst./mm³. Maži, bet reikšmingi ($p \leq 0.02$) padidėjimai kepenų fermentuose yra pastebėti terapijos metu. AST reikšmių vidurkis išaugo nuo 23.4 iki 29.6 ir ALT išaugo nuo 27.1 iki 42.3. Šių parametru pasikeitimai priklausomai nuo laiko yra parodyti 6-9 pav.

Bet kurie nepageidaujami pašaliniai efektai, stebimi esant 1.0 mg/kg dienai dozės lygiui, yra sumažinami, jeigu nepilnai eliminuojami, naudojant žemesnių dozių režimus (pav., naudojant 0.05, 0.1 ir 0.5 mg/kg dienai FIAU, jo pirmtako ar metabolito dozes).

Iš septynių hepatitinių pacientų, gavusių 1.0 mg/kg dienai doze, vienas (402 pacientas) buvo nedelsiant pašalintas po pradinės dozės, kada buvo pranešta, jog jis turi padidintą bazinę CPK reikšmę. Šis pacientas neturėjo betarpiško simptomiškumo, surišto su vienintele FIAU doze, ir nebuvo atliktas tolimesnis šio paciento stebėjimas. Likę šeši hepatitiniai pacientai užbaigė 14 dienų terapijos kursą be nepalankių efektų. Šleikštulys buvo labiausiai bendrai pasireiškęs simptomai. Keturiems pacientams pasireiškė šleikštulys nuo silpno iki vidutinio stiprumo ir visiems buvo reikalinga anti-vėmimo terapija, naudojant Com-pazine®.

Hematologinio toksiškumo pavyzdžiai buvo panašūs į tuos, kurie buvo matomi pas HBV neinfekuotus pacientus, nors šiuo atveju WBC sumažėjimas (10 pav.) nuo vidurkio 4,690 iki 3,430 buvo reikšmingas ($p = 0.0085$). Neutrofilai rodė vidurkio kritimą apytiksliai 300 ląstelių / mm^3 , kas buvo nereikšminga ir beveik identiška nehepatitinių pacientų tokiems rodikliams. Tačiau limfocitai sumažėjo virš 2 kartų (vidutiniškai 750 ląstelių / mm^3), ir šis 39 % sumažėjimas buvo labai reikšmingas ($p=0.00125$). CD_4 ląstelės (11 Pav.) sumažėjo paraleliai bendriems limfocitams. CD_4 skaičiaus vidurkis buvo 691 baziniame taške, 415-14-a diena - 40 % sumažėjimas, kas buvo taip pat reikšminga ($p=0.03$).

12 ir 13 pav. sugretina WBC, neutrofilų ir limfocitų skaičiaus vidurki tarp nehepatitinių ir hepatitinių pacientų. Kepenų fermentų padidėjimai terapijos metu pas hepatitinius pacientus nebuvo reikšmingi ($p > 0.1$), nors du šių pacientų turėjo žymius pikus savo kepenų fermentuose. 401 pacientas turėjo padvigubėjusias AST ir ALT reikšmes net terapijos pabaigoje, kurios grįžo į mažesnes negu bazines reikšmes praėjus mėnesiui po gydymo.

406 pacientas turėjo apytiksliai 5 kartų padidėjimą savo AST ir ALT dydžiuose 28 dienas pasibaigus terapijos kursui. Šie kepenų fermentų pikai nebuvo lydimi jokių simptomų, nei laboratorinio toksiškumo padidėjimų ar kliniškai svarbių pokyčių kituose laboratoriniuose testuose, išskyrus LDH padvigubėjimą 406 paciento serume. AST ir ALT pokyčiai laike parodyti 14 ir 15 pav.

Trys pacientai, neturintys hepatito, gavo 1.7 mg/kg dienai dozę. Du (211 ir 212 pacientai) nutraukė vartojimą po 3 ir 4 FIAU dozių atitinkamai, tuo tarpu trečias (214 pacientas) nutraukė terapiją po septynių dienų. Visi nutraukė terapiją ryšium su stipriu nuovargiu, kurį lydėjo vidutiniškas šleikštulys apskritai ir vėmimas nuo silpno iki vidutiniško stiprumo atskirai. Du iš pacientų kartu gavo anti-vėmimo preparatus: 211 pacientas naudojo Reglan[®], o 214 pacientas - Compazine[®]. Yra pastebima, kad nei biocheminių, nei hematologinių nenormalumų pas šiuos pacientus neaptikta. Kaip rezultatas šių trijų sekusių vienas paskui kitą iškritimų (visi dėl to paties simptomo) - nustatymas, jog ši FIAU dozė nėra toleruojama ir nebuvo įtraukta papildomų pacientų į šios dozės grupę.

FIAU ir jo svarbiausio dehidinto metabolito FAU piko ir žemiausios reikšmės buvo nustatytos, naudojant abi-hepatitine ir hepatitine - grupes, gavusias 1.0 mg/kg dienai FIAU dozes. Piko ir žemiausios reikšmės po pirminės dozės prilygo 0.58 ir 0.05 $\mu\text{g} / \text{ml}$ atitinkamai ir turėjo pasiektą pastovią būseną trečią dieną, kada šios reikšmės buvo lygios vidutiniškai 1.0 ir 0.23 $\mu\text{g}/\text{ml}$. 401 paciento pirmos dienos reikšmės nebuvo panaudotos šiuose apskaičiavimuose ryšium su jo pradine 10 x viršdoze.

Pacientai buvo gana panašūs savo plazmos piko ir žemiausiomis reikšmėmis, gautomis naudojant 1.0 mg/kg dienai doze. I Lentelė rodo riba, vidurkius ir standartinius nukrypimus, rastus FIAU piko ir žemiausiomis reikšmėmis po pirminės dozės ir esant ramybės būvii.

I Lentelė

Stebėtos ribos, vidurkiai ir standartiniai nukrypimai plazmoje, esant FIAU piko ir žemiausiai koncentracijai

	FIAU ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Riba			
		minimumas	maksimumas	vidurkis	standartinis nukrypimas
Pradinė dozė	Pikas	0.32	0.95	0.58	0.20
1 diena	Žemiausia reikšmė	0.00	0.13	0.05	0.04
Ramybės būvis	Pikas	0.39	1.66	0.97	0.27
3-14 dienos	Žemiausia reikšmė	0.07	0.52	0.21	0.10

Cia nebuvo žymių skirtumų nei FIAU, nei FAU piko ir žemiausiose reikšmėse tarp "tolerancijos" ir hepatitinių grupių. 16 ir 17 Pav. rodo FIAU piko ir žemiausių reikšmių pokyčius šioms dviem populiacijoms priklausomai nuo laiko. Vidutinės reikšmės yra parodytos 18 Pav. FAU lygiai buvo vienodai žemi ir retai viršijo 0.15 g/ml. Po pradinės dozės FAU reikšmės beveik visada buvo nedetektuojamos ir didėjo labai silpnai (vidurkis .061 ir .037 g/ml atitinkamai pikui ir žemiausiai reikšmei) ir tapo pastovios po 3 dienų. Jos rodė mažesni svyravimą tarp piko ir

žemiausių reikšmių negu pagrindinis junginys ir skyrėsi nežymiai tarp "tolerancijos" ir hepatitinių grupių. Čia buvo matoma tendencija "tolerancijos" grupei turėti truputį aukštesnes FAU reikšmes. Nei FIAU, nei AU neturėjo tendencijos akumuliuotis plazmoje, tiesiant jų vartojimą.

5.6 Diskusija

FIAU salygojo labiau gilią efektą hepatito B markeriams, negu bet kurie kiti anksčiau tirti vaistai; tokį pat efektą jis davė ir HIV-infekuotiems asmenims. Daugiau kaip 70 % HBV DNR sumažėjimas buvo stebimas per keturis iš šešių pacientų, gavusių dozę tik dvi dienas. Pasibaigus dviems savaitėms, penki iš šešių pacientų turėjo daugiau 90 % šio markerio slopinimą. Pasibaigus gydymui, pusė pacientų tapo pilnai ar beveik pilnai nuslopinti mėnesio laikotarpiui.

Tiriant šiuos šešis pacientus, mes iki šiol turime įrodymą, kad vienas iš pacientų, kurio markeriai buvo nuslopinti, buvo seroreversuotas e antigenui. Du iš pacientų turėjo žemesnes kepenų fermento reikšmes praėjusio mėnesio pabaigoje, palyginus su tomis reikšmėmis, kurios buvo tyrimų pradžioje. Antro paciento stebėjimas nėra išspręstas. Penki iš šešių pacientų parodė besitiesiantį esminį slopinimą (>80 %) savo serumo HBV DNR polimerazės kiekyje.

Trims pacientams, kurių HBV DNR reikšmės atsistatė, atsistatymas buvo tikrai dalinis - iki reikšmių, apytiksliai lygių 25-50 %, lyginant su bazinėmis reikšmėmis. Šio tipo dalinio atsistatymo ilgas periodas yra neaiškus, bet jis aiškiai rodo kontrastą ankstesniam darbui atliktam su ara-A ir ara-AMP. Buvo nustatyta, jog šie nukleotidai turi greitą ir pastovų efektą ir HBV DNR polimerazę ir HBV DNR, panašiai kaip FIAU. Nežiūrint to, šie markeriai dažniausiai labai greitai atsistato į bazinius ir aukštesnius lygius, kada dozės davimas sustabdomas. Abu junginiai buvo pernelyg toksiški (nuolatinis ir aštrus neuroraumeninis skausmas) chroniško tipo terapijai, būtina palaikyti markerių slopinimą (Hoofnagle, J.H., et al. J.Hepatol. 1986, 3 (Suppl. 2): 573-580; Ferrillo, R. et al. Gastroenterology 1985, 88:780-786).

Oralinės FIAU dozės hepatitinių pacientų buvo reliatyviai gerai toleruojamos dvi savaites, kada TID dozė buvo 1.0 mg/kg dienai. Nė vienas iš šių pacientų nenutraukė terapijos. Tačiau keturiems pacientams jaučiamas šleikštulys reikalavo anti-vėmimo terapijos. Rimtų biocheminių nenormalumų nebuvo pastebėta.

Reikšmingi WBC sumažėjimai su aiškiu palinkimu į limfocitus buvo stebimi ypač pas hepatitinius pacientus. Šio aiškaus skirtumo svarba šiuo metu nėra aiški. Vienas atvejas yra su miozitu, atsiradusiu baigus gydymą, tačiau jis yra neraminantis ir turi būti laikomas galvoje tolesnių šio vaisto vertinimų metu. Du iš dešimties nehepatitinių pacientų netoleravo 1.0 mg/kg dienai dozės ir pasitraukė iš tyrimų ryšium su atsiradusiu šleikštuliu ir nuovargiu. Visi trys nehepatitiniai pacientai, gavę 1.7 mg/kg dienai dozė, anksti pasitraukė iš tyrimų taip pat ryšium su nuovargiu.

Dėl to 1.0 mg/kg dienai dozė tikriausiai yra artima maksimaliai, toleruojamai dozei, TID skiriant dvi savaites.

Reikėtų prisiminti, jog visi šių tyrimų pacientai yra HIV-infekuoti ir todėl imuno-neatsparūs. Yra įmanoma, jog chronišku hepatitu B sergantys pacientai, neturį konkurentinės HIV infekcijos, gali reaguoti geriau, galimas dalykas, turi žemesnes efektyvias dozes ir geriau toleruoja FIAU.

6. Imuno-neatsparių pacientų, gaunančių dienai 0.5 mg FIAU /kg svorio dozė, klinikinių tyrimų rezultatų reziumė

Žemiau pateikiami klinikinių tyrimų, atliktų su 0.5 mg FIAU/kg dienai dozėmis, rezultatai. Šiuose tyrimuose 0.5 mg FIAU/kg dienai dozės efektyvumas baziniams HBV DNR lygiams buvo vertinamas, tiriant penki HIV-infekuotus pacientus, keturi iš kurių turėjo pradinį HBV DNR lygį žemiau 1000 pg/ml. Penktas pacientas turėjo pradinę serumo HBV DNR reikšmę, aukštesnę už 1000 pg/ml.

Keturiems pacientams, kurių pradiniai HBV DNR lygiai buvo mažesni negu 1000 pg/ml, HBV DNR koncentracijų vidurkis serume nukrito 61 % po pirmų dviejų terapijos dienų. Lygių vidurkis buvo mažesnis negu 20 % lyginant su bazinėmis reikšmėmis, pasibaigus

vienai dozės vartojimo savaitei, ir mažesnis negu 10 %, pasibaigus dviejų savaitių gydymo kursui. Be to, viena mėnesį po gydymo reikšmių vidurkis buvo dar virš 75 % nuslopintas. Šie HBV markerio sumažėjimai buvo palankamai panašūs į tuos, kurie buvo stebimi pacientams, gavusiems 1.0 mg/kg dienos dozę (žiūr. 19 Pav.). Vienintelis pacientas su bazine HBV DNR reikšme serume virš 1000 pg/ml turėjo 83 % kritimą po vienos savaitės terapijos, nuo to laiko jis iškrito iš tyrimų dėl hemaurozės, kuri, labiausiai tikėtina, buvo nesusijusi su tyrimais.

Penki papildomi pacientai, kurie neturėjo šios HBV DNR pradžioje, gavo 0.5 mg/kg dienos dozę. Pašaliniai efektai, pasireiškiantys pacientams, gavusiems 0.5 mg/kg dienos dozę, buvo panašūs į tuos, kurie pastebėti pacientams, gavusiems 1.0 mg/kg dienos dozę. Nežiūrint to, kai kurie palankūs skirtumai buvo stebimi mažesnės dozės grupėje, kaip kad silpnesnis šleikštulys.

Keturi pacientai gavo 0.1 mg/kg dienos dozę. Visi šie tyrimų pradžioje turėjo savo serume BV DNR. Du iš šių pacientų dozių vartojimo pradžioje turėjo serumo HBV DNR lygius žemiau 1000 pg/ml. Abu reagavo gerai, pasiekdami vidutiniškai 60 % sumažėjimą trečia dieną ir tai laikėsi savaitę, tęsiantis terapijai; 93 % sumažėjimas buvo nustatytas dviejų savaitių terapijos kurso pabaigoje. Labai aukštas slošinimo lygis (86 %) vis dar buvo matomas, praėjus vienai savaitei po gydymo. Buvo atliekamas ilgesnis stebėjimas. Šie rezultatai vėl buvo labai panašūs į tuos, kurie buvo gauti pacientams, gavusiems aukštesnius vaistų lygius.

Dviems pacientams su baziniais HBV DNR lygiais, aukštesniais negu 1000 pg/ml, sekėsi prasčiau – nė vienas pacientas nepasiekė virš 25 % savo markerio kritimo terapijos pabaigoje. Reikėtų pažymėti, jog didžiulės daugumos chroniškai HBV – infekuotų individų baziniai HBV DNR lygiai retai viršija 500–700 pg/ml. Nežiūrint to, šis bazinis HBV DNR lygis gali lengvai viršyti 1000 pg/ml pas chroniškus HBV pacientus, kurie yra kartu infekuoti HIV.

Virškinamojo trakto (V.T.) ir neurologiniai pašaliniai efektai keturiems pacientams, vartojusiems 0.1 mg/kg dienos dozę, atrodė žymiai mažesni, lyginant su kitomis dviem dozių grupėmis. Iš tikrųjų, nepalankių virškinamajam traktui efektų nebuvo stebima. Be to, tikrai apie vieną nuovargio atvejį buvo pranešta, lyginant su apytiksliai 40–50 % atvejų kitose grupėse. Visuma

nepalankių efektų, kuriuos patyrė kai kurie pacientai, įtraukti į įvairių dozių atliekamus tyrimus, yra pateikta II Lentelėje, pridėtoje prie šio dokumento. Ten, kur neparodyta pradžia, nepalankius atvejais nebuvo stebėtas.

Aplamai, HIV-infekuotiesiems pacientams, sergantiems kartu chronišku hepatitu B, 0.1-1.0 mg/kg dienai dozės nerodė nepageidaujamo toksiškumo. Be to, šis dozių diapazonas pasirodė esąs vienodai efektyvus, duodant greitą, gilų ir išlaikytą serumo HBV DNR lygių slopinimą pacientams, kurių bazinės reikšmės žemesnės 1000 pg/ml. Esant aukštesniems serumo HBV DNR lygiams, šio dozių diapazono vienodo efektyvumo nebuvo stebima. Nežiūrint to, reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad vienam pacientui, turinčiam aukštą bazinį lygį, po vienos savaitės terapijos kurso buvo stebimas iki 83 % slopinimas. Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad vienam pacientui, turinčiam aukštą bazinį lygį, po vienos savaitės terapijos kurso buvo stebimas iki 83 % slopinimas. Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad interferonas pasirodė esąs efektyvus tikrai neinfekuotiems HIV pacientams, kurių baziniai pradiniai serumo HBV DNR lygiai mažesni negu 200 pg/ml.

Be to, 0.1 mg/kg dienai dozės pasirodė esančios daug geriau toleruojamos, negu bet kuri 1.0 ar 0.5 mg/kg dienai dozė. Dozės lygis apie 0.05 mg/kg dienai sukels kaip tik net geresnę toleranciją HIV/HBV-infekuotiems pacientams apskritai ir neinfekuotiems HIV/HBV pacientams ypač. Be to, dėl imuninio slopinimo, rasco pas HIV-infekuotus asmenis, efektyvios dozės chroniškiems hepatitiniams pacientams, neturintiems HIV infekcijos, yra palyginamos, jei ne žemesnės už tas, kurios randamos šiuose tyrimuose.

7. Imuno-atsparių pacientų klinikiniai tyrimai

Pakankama tolerancija, stebėta esant 1.0 mg/kg dienai dozei, susieta su antivirusiniais efektais, pateiktais aukščiau, įteisina sekančius HBV infekcijos ir susirgimo tyrimus, tiriant imuno-atsparius pacientus.

Kad įvertinti FIAU antivirusinį efektyvumą prieš hepatito B virusą, bus gydoma iki 24 pacientų, turinčių chronišką hepatitą B, naudojant oralinį FIAU 0.05, 0.1, 0.25 ar 0.50 mg/kg dienai dozėmis, paskirsčius dienos dozę į tris dalis ir kursą tęsiant keturias savaites. Šeši pacientai, iš kurių tikrai trys anksčiau galėjo būti patyrę nesėkmę gydant interferonu, gaus pradžioje 0.10 mg/kg dienai dozę. Priklausomai nuo tolerancijos ir efektyvumo sekantys šeši pacientai gaus 0.05 ar 0.25 mg/kg dienai dozę. Sekančios dozių grupės iki užplanuotų keturių (0.05, 0.10, 0.25 ir 0.50) grupių bus iriamos iki atitinkamo efektyvumo ar tolerancijos trūkumo parodymo.

Pacientai bus rūpestingai kontroliuojami prieš terapiją, jos metu ir jai pasibaigus, stebint FIAU poveikius į serumo HBV lygius, serumo aminotransferazes ir kitus chroniško kepenų susirgimo markerius bei stebint galimus pašalinius efektus. Tai yra preliminariniai dozės radimo tyrimai, kurie yra skirti suteikti rezultatams patikimumą ir preliminarinį efektyvumą kiekvienai pilnai skalei, atsitiktinai kontroliuojant bandymą ar kitą rasta tyrimų dozę, įvertinant ilgesnius gydymo kursus (nuo dviejų iki keturių mėn.).

Taigi, šių tyrimų tikslas yra nustatyti potencialiai efektyvią ir toleruojamą FIAU dozę, skirtą chroniško hepatito B gydymui, naudojant ją tris kartus per dieną keturias savaites.

7.1. Tyrimų planas

Šie tyrimai yra laisvas ir nekontroliuojamas oralinis FIAU įvertinimas, gydant chronišką hepatitą B. Iki keturių dozių grupių, kurių kiekviena sudaryta iš šešių pacientų, pradedant nuo 0.10 mg/kg dienai dozės, buvo nuosekliai tiriama. Pacientai vartojo medikamentą tris kartus per dieną keturių savaitių būgyje. Priklausomai nuo efektyvumo ir tolerancijos, sekanti dozė grupė buvo arba 0.05, arba 0.25 mg/kg dienai dydžio. Užplanuotos dozių grupės (0.05, 0.10, 0.25 ir 0.5 mg/kg dienai) pasilieka tyrimui iki tol, kol atitinkamas efektyvumas ar tolerancijos stoka būna parodyta.

36

Nuosekliai paruošti pacientai bus naudojami kiekvienai dozės grupei, ir pacientai nebus priskirti dozei, remiantis arba ligos rimtumu, arba laukiama tolerancija. Tolerancija bus nustatoma, naudojantis anti-vėmimo terapija, būtina pacientui, patiriančiam nepertraukiama šleikštulį bei du ar daugiau vėmimo atvejus. Šiuo atveju bus naudojamas compazine, 10 mg p.o. kas šešios val. arba 20 mg p.r. kas dvylika val.

7. Pacientai

Bus gydomi 24 pacientai, sergantys chronišku hepatitu B.

Iskaitymo kriterijai

- a. Amžius nuo 18 iki 70 metų, vyr. arba mot. lyties.
- b. Hepatito B paviršius antigeno (HBs Ag), esančio serume mažiausiai šešis mėnesius, buvimas.
- c. HBs Ag ir HBV DNR buvimas serume, mažiausiai viena mėnesį atskirai, patvirtintas trims ar daugiau atvejų, šešių mėnesių laikotarpyje prieš pradedant bandymą (pav., du mėn. prieš bandymą, vienas mėn. prieš bandymą ir pradedant bandymą).
- d. Pakelto seruminės alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo (vidurkiai > 50 V/l) buvimas, atliekant tris ar daugiau nustatymų, imant atskirai mažiausiai viena mėnesį šešių mėnesių laikotarpyje prieš pradedant bandymą.
- e. Kompensuotas kepenų susirgimas, kaip parodė protrombino laikas, prailgintas mažiau negu 3 sekundės, serumo albumino kiekis, didesnis negu 3.0 gm %, serumo bilirubino kiekis, mažesnis negu 4.0 mg % ir jokių ascito atvejų, sekinančios hepatitinės encefalopatijos ar kraujuojančių stemplės indų.

Pašalinimo kriterijai

- a. Serologinis pozityviškumas anti-HIV, antikūniai hepatito-C virusui (anti-HCV) ar hepatito delta virusui (anti-HDV).
- b. Neštumas arba negalimumas pritaikyti atitinkamos kontraceptinės priemonės pacientams, galintiems gimdyti arba būti tėvu.

c. Reikšminga sisteminė liga, kita, negu kepenų susirgimas, apimanti blogą perpildytos kraujų širdies funkcionavimą, blogą inkstų veikimą, nekontroliuojama diabetą mellitus - ir reguliariai reikalingas daugiau negu vienas gydymas, kad kontroliuoti simptomus ar biocheminius susirgimo požymius.

d. Iš anksto egzistuojantis kaulų smegenų kompromisas: hematokritas $< 30 \%$, baltųjų kraujo ląstelių skaičius $< 2500 \text{ mm}^3$, trombocitų skaičius $< 50,000 \text{ mm}^3$.

e. Antivirusinė ar imunologinė terapija paskutinių šešių mėnesių laikotarpyje.

f. Pacientai, kurie niekada negavo interferono kurso ir kurie turi rimtą susirgimą kaip parodė kepenų biopsija - ciroze ar aspartataminotransferazės lygį, aukštesnį negu 100 V/L , (trijų nustatymų vidurkis prieš įvedimą) bus patariamai gauti alfa-interferono kursą.

3. Gydymas

Pacientai, kurie patenkino tinkamumo kriterijus, pradės terapiją, apimantį, kaip ambulatorinius ligonius po hospitalinio įvertinimo praėjus viena-dviem savaitėms. Bus nuosekliai įvertinama iki keturių dozių. Pirmieji šeši pacientai gaus 0.10 mg/kg dienai dozė keturias savaites. Jei bus nustatyta, jog ši dozė inhibuoja HBV DNR žymiai ($>50 \%$ per keturias savaites), šeši pacientai bus gydomi su 0.05 mg/kg dienai dozė.

Jei esant 0.10 mg/kg dienai dozės tolerancija yra pakankama, šeši pacientai gaus 0.2 mg/kg dienai dozė keturias savaites. Pabaigoje šeši pacientai gaus 0.50 mg/kg dienai dozė keturias savaites, jei tai bus reikalinga gauti geresniam efektyvumui ir jei tolerancija būtų pakankama, esant žemesnėms dozėms.

FIAU bus skiriamas mėnesio laikotarpyje trimis lygiomis dozėmis, padalintomis dienei. FIAU bus tiekiamas 1 mg/ml koncentracijos sirupo pavidalu. Pacientai bus instruktuojami, kaip matuoti ir pačiam pasiskirti FIAU tirpalą, naudojant oralinius dozavimo švirkštus. Dozių priimamumas bus kontroliuojamas, matuojant likusį FIAU tirpalą, gražinama kas savaitę ambulatorinio ligonio apsilankymo metu.

38

Šie tyrimai nebus neapgaltoti ar akiai pasirinkti. Yra ap-
dairu pradėti nuo žemos dozės, ryšium su FIAU saugumo informacijos
trūkumu, kada skiriama keturias savaites. Kai kurie pacientai,
įtraukti į šį protokolą, bus gavę interferoną praeityje be il-
galaikio atgarsio. Dėl šios priežasties ne daugiau kaip trys
pacientai, anksčiau atmetę interferono terapiją, bus įtraukti į
kiekvieną dozės lygį.

Nuoseklus priėjimas prie dozinės grupės, pradedant nuo
tarpinės dozės, daugeliui pacientų taip pat anuliuos gydymą FIAU
doze, kuri yra aiškiai neefektyvi. Pradėjimas nuo tarpinės dozės
taip pat galins pašalinti pernelyg didelį toksiškumą. Šis
priėjimas perduos, jog visi pacientai įtraukti į dozės grupę ir
laukia preliminarinių efektųumo ir patikimumo rezultatu, prieš
pradėdami sekančios dozės grupę.

Pašaliniai efektai, kurie bus kontroliuojami, apims
virškinamojo trakto uždegimą, kaulų smegenų slopinimą,
neurologinius pakitimus ir maumėnų toksiškumą.

7.4. Efektųumo įvertinimas

FIAU aktyvumas prieš hepatito B virusą bus įvertinamas,
kontroliuojant HBV DNR lygius. HBV DNR aktyvumo inhibicija
mažiausiai 50 % per keturias gydymo savaites bus vertinama kaip
svarbus antivirusinis aktyvumas. FIAU dozių lygiai bus
palyginami, remiantis serumo HBV DNR lygių inhibicija.

Papildomai, FIAU bus įvertinama, atsižvelgiant į jo poten-
cialius ilgalaikius efektus chioniškai HBV infekcijai. Ilgalaikė
reakcija bus įvertinama, remiantis HBV DNR ir HBeAg pašalinimu iš
serumo šešių mėnesių laikotarpyje nuo gydymo pradžios, lydint
serumo aminotransferazės aktyvumo kritimui iki normalaus
diapazono ar iki dydžio, 1.5 karto viršijančio normalaus
diapazono ribą vienerių metų laikotarpyje nuo terapijos pradžios.
Šie kriterijai yra būdingi tiems, kurie naudojami antivirusinių
agentų vertinimui, esant chioniškam hepatitui B.

5-10 % pacientų, sergančių chionišku hepatitu, pasitaiko
remisija ar "reakcija", lydinti vienerius metus. Net jei šių val-
domų tyrimų apimtis nėra pakankama, kad nustatyti, kuriuo atveju

FIAU didina anksčiau minėto susirgimo remisijas, kas laukiama atsitiktinai, šie tyrimai duos reakcijos greičio ir FIAU (ar ir kaip nors) įvertinimą, kas gali būti naudinga planuojamame kontroliuojamame bandyme, kad įvertinti ilgalaikį gydymo efektyvumą.

7.5. Efektyvumo rezultatai

Oralinis FIAU skyrimas normaliems pacientams, pav., imunoatspariems pacientams, ypačiais žemų dozių lygiais rodo, kad FIAU yra efektyvus, dramatiškai mažinant HBV markerių lygius serume, būtent, HBV DNR ir HBV DNR polimerazę. Smulki efektyvumo rezultatų reziumė, mažinan HBV DNR polimerazės ir HBV DNR lygius, pateikta, atitinkamai, III ir IV Lentelėse. Iš šių lentelių galima matyti, jog reikšmingi sumažėjimai yra pasiekiami gydymo periode, trunkančiame virš keturių savaičių, kuriame sumažėjimai išlieka tokiuose žymiai sumažintuose lygiuose ir pasibaigus gydymui, kas buvo tyrinėjama daugumai pacientų.

III Lentelė

Oralinio FIAU 0.1, 0.25, 0.05 mpk dozių lygiu efekto
imuno-atsparių pacientų plazmos HBV DNR polimerazės
lygiamis reziumė

		HBV DNR polimerazė (cpm)						
Pacientas	Ankstesnis IFN?	D1	D3	D8	S2	S3	S4	S5
1A ^a	taip	1205	348	119	90	144	93	84
2A ^b	ne	3340	721	550	507	360	205	368
3A ^c	taip	3,000	1,550	843	977	303	310	657
4A	ne	1,500	440	164	118	69	74	169
5A	ne	1,174	251	145	136	86	99	127
6A ^d	ne	3,000	610	169	142	148	165	324
1B	ne	43,752	7,841	5,129	3,395	2,012	834	
2B	taip	83	182	81	129	63	42	
3B	ne	10,833	2,115	1,481	2,752	1,602	1,076	
4B ^a	taip	2,752	1,302	213	105			
5B ^f	ne	2,454	506	131	45			
6B ^a	ne	7,422	1,482	772	260			
1C ^b	ne	1,315	748	348				
2C	taip	3,365	1,509	908				

A = 0.1 mpk dozė

A = 0.25 mpk dozė

A = 0.05 mpk dozė

? = Pacientas anksčiau buvo nesėkmingai gydytas interferonu.

a = Patyrė silpną nuovargį 8-a ir 28-a dienomis.

b = Patyrė silpną nuovargį 3-a, 8-a, 14-a, 21-a, 28-a dienomis ir 5-a savaitę.

c = Patyrė silpną nuovargį 14-a ir 21-a dienomis.

d = Patyrė silpną šleikšulį 3-a, 7-a, 14-a ir 21-a dienomis ir silpną nuovargį 7-a, 14-a ir 18-a dienomis.

e = Patyrė silpna nuovargi 14-a, 21-a ir 28-a dienomis, 5-a savaitę bei 2-ą mėnesį.

f = Patyrė silpna šleisiavimą 3-ą dieną.

g = Patyrė silpna nuovargi 14-a, 21-a ir 28-a dienomis, 5-a savaitę bei 2-ą mėnesį.

h = Patyrė silpna nuovargi 8-ą dieną.

IV Lentelė

Oralinio FIAU mpk dozių logi efekto imuno-atsparių pacientų plazmos HBV DNR lygiams reziumė

Pacien- tas	IFN?	HBV DNR (pg/ml)									
		D1	D3	D	S2	S3	S4	S5	M1	M2	
1A	taip	68.1	23.2	16 8	9.3	6.4	0.0	4.1	4.3	13.8	
2A	ne	306.2	110.6	100 1	94.5	42.2	31.4	42.4	4.8	11.7	
3A	taip	307.7	208.7	175 3	223.2	122.1	78.3	76.1	34.2	58.4	
4A	ne	18.1	12.3	8 8	7.3	3.2	2.5	8.7	4.4	5.9	
5A	ne	71.3	27.8	9 7	17.9	9.0	7.4	21.9	18.6	26.1	
6A	ne	172.6	75.6	27 6	25.2	22.8	21.8	67.9	138.5	172.9	
1B	ne	975.8	742.7	718 9	492.9	373.2	237.9	376.3	4.9		
2B	taip	63.9	23.0	17 5	8.0	10.6	7.2	24.1	23.4		
3B	ne	799.1	472.3	204 2	182.6	68.3	69.6	6.4	100.6		
4B	taip	196.3	103.5	47 1	32.4	31.1	34.0	89.9	242.5		
5B	ne	110.3	40.4	15 9	9.3	8.3	7.9	6.8	2.7		
6B	ne	141.1	79.9	60 7	26.6	44.2	41.7	96.3	116.6		

A = 0.1 mpk dozė

B = 0.25 mpk dozė

20 Pav. stebima, log iki 80-90 % pradinio HBV DNR polimerazės lygio redukcija yra pasiekama pirmomis dienomis. Šie žemi lygiai išsilaiko net pasibaigus gydymui.

V Lentelė atspindi serumo HBV DNR lygių procentinį vidurkį ketvirtą savaitę, gydant oraliniu FIAU. Esant dozės grupei 0.05 mg/kg (mg/kg dienai), yra pasiekiamas vidutiniškai 30 % sumažėjimas, lyginant su pradiniu lygiu. Esant šiek tiek aukštesnėms dozės grupėms 0.1 ir 0.25 mg/kg – sumažėjimo procentinis vidurkis yra atitinkamai 88 ir 84 %. Idomu, jog du iš šešių pacientų, esančių 0.25 mg/kg dozės grupėje, "serokonvertavo", pav., nepasisekė atskleisti hepatito B paviršiaus antigeno buvimo.

V lentelė

Dozinių grupių reziumė

Imuno-atsparūs pacientai

Dozė (mg/kg)	0.05	0.1	0.25
Stebimų viena mėnesį skaičius	6	6	6
HBV DNR pasikeitimo % vidurkis FIAU vartojimo 4-ą savaitę	(n=4) - 31 %	(n=6) - 88 %	(n=6) - 84 %
HBeAg – neigiamų skaičius sekant vėliausiai	0	0	0

HBV DNR pokyčio procentinio vidurkio priklausomybė nuo dozės yra grafiškai pavaizduota 21 Pav. ALT pokyčio procentinio vidurkio priklausomybė nuo dozės yra pavaizduota grafiškai 22 Pav. Taip pat 0.25 mg/kg dozės lygių rezultatų grafinius atvaizdavimus priklausomai nuo pacientų galima rasti 23 Pav. (HBV DNR procentinis pokytis) ir 24 Pav. (ALT procentinis pokytis). 25 Pav. atspindi 5B paciento reakciją į oralinio FIAU 0.25 mg/kg dozę.

93

8. Antivirusinių kompozicijų pavyzdžiai

8.1. FIAU sirupas

Zemiau yra aprašytas FIAU sirupo formuluočių, tinkama naudojimui kaip farmacinė antivirusinė kompozicija. Ypač sirupo formuluočių yra paruošiama, berinant įrašytus į sąrašą komponentus su ištraukto į sąrašą komponento būdingais kiekiais, 1 ml sirupo, atitinkamai

FIAU	10 mg
Glicerinas, USP (JAV farmakopeja)	0.10 ml
Alkoholis, USP	0.10 ml
Propileno glikolis, USP	0.10 ml
Valytas vanduo, USP	0.10 ml
FD&C Red #40	0.025 ml
FD&C Yellow #5	0.010 mg
FD&C Blue #1	0.001 mg
Dirbtiniai kvapai	<u>0.001 ml</u>
Maltitol sirupas q s ad	1.0 ml

Į atitinkama inda, apšildintą maišymu ir šilumos šaltiniu, sudedamas glicerinas, alkoholis ir propileno glikolis. Maišoma apytiksliai 5 min., kad gautųsi skaidrus, homogeninis tirpalas, kaitinant apytiksliai iki 40°C. Toliau dedamas FIAU (ar FIAC, kaip reikalinga), tęsiant maišymą ir gerai praplaunant valytu vandeniu. Maišymas yra tęsiamas mažiausiai dvidešimt minučių ar iki tol, kol gaunamas skaidrus užbaigtas tirpalas. Po to dedama dažantys ir aromatizuojantys agentai, tęsiant maišymą penkias minutes. Mišinys, jei reikalinga, atšaldomas iki kambario temperatūros ir maltitol sirupo pagalba privedamas iki galutinio tūrio. Maišoma lengvai, kad per papildomas trisdešimt minučių išvengtų oro burbuliukų inkorporacijos. Partija gali būti sandariai uždengta ir saugoma galutiniam filtravimui ir pakavimui. Sirupas filtruojamas per 1.0 mikrono membraninį ar jam ekvivalentišką filtrą ir paruošiamas į galutinius indus.

69

Aktyvaus ingrediento kiekis gali būti reguliuojamas taip, kad 1 ml sirupo gali būti skiriami kintami antivirusinio agento kiekiai (pav., 0.25, 0.5, 1 ar 5 mg FIAU).

Zemiau pateikti kiti skirtingai aromatizuotų sirupų pavyzdžiai.

EIAU 10 mg/ml – apelsinų/šokolado aromatas:

FIAU	10 mg
Glicerinas, USP	0.10 ml
Alkoholis, USP	0.10 ml
Propileno glikolis, USP	0.10 ml
Valytas vanduo, USP	0.10 ml
FD&C Red #40	0.025 ml
FD&C Yellow #5	0.010 mg
FD&C Blue #1	0.001 mg
Dirbtinis Gran Marnier	0.0005 ml
Dirbtinis šokoladas	0.0005 ml
Sirupas NF q s ad	1.0 ml

Užpildo pagrindas:

Nešėjas: Maltitol sirupas, vanduo, glicerinas, alkoholis ir propileno glikolis: galimi pakaitalai apima gliukozę, dekstrozę, manitą, sachariną, sacharozę, sorbitą, medų, augalinius klijus, ir kiti aromatizuoti sirupai.

Aromatai: Apelsinų / vanilės, šokolado / gran marnier ir vyšnių: galimi pakaitalai apima avietės, citrinų, šaltmėtės kvapus. Šis produktas taip pat gali neturėti aromato.

Spalvos: FD&C Red #40, FD&C Blue #1 ir FD&C Yellow #5. Gali būti pakeista kitomis spalvomis arba produktas gali būti bespalvis.

Pastaba: Šis produktas gali turėti konservantus arba atitinkamą buferinę sistemą.

EIAC 10 mg/ml – vyšnių / apelsinų aromatas

FIAU	10 mg
Glicerinas, USP	0.10 ml
Alkoholis, USP	0.10 ml

Propileno glikolis, USP	0.10 ml
Valytas vanduo, USP	0.10 ml
FD&C Red #40	0.05 mg
FD&C Yellow #5	0.010 mg
Natūralus apelsinų aromatas	0.0075 ml
Dirbtinė vanilė	<u>0.0035 ml</u>
Maltitol sirupas q s ad	1.0 ml

Užpildo pagrindas:

Nešėjas: Maltitol sirupas, vanduo, glicerinas, alkoholis ir propileno glikolis: galimi pakaitalai apima gliukozę, dekstrozę, manitą, sachariną, sacharę, sorbitą, medų, augalinius klijus, ir kiti aromatizuoti sirupai.

Aromatai: Apelsinų / vanilės, šokolado / gran marnier ir vyšnių: galimi pakaitalai apima avietės, citrinų, šaltmėtės kvapus. Šis produktas taip pat gali neturėti aromato.

Spalvos: FD&C Red #40, FD&C Blue #1 ir FD&C Yellow #5. Gali būti pakeista kitomis spalvomis arba produktas gali būti bespalvis.

Pastaba: Šis produktas gali turėti konservantus arba atitinkamą buferinę sistemą.

8.2. Oralinis tirpalas

Pradiniam tyrimui FIAC bus skiriamas oralinio tirpalo, paruošto prieš naudojimą, pavidalu. Tirpalai bus ruošiami, ištirpinant FIAC Miltelius. Oraliniam Tirpalui (turinčius neatskiestą FIAC aktyvų ingredientą) valytame vandenyje prieš jį skyrimą.

Komponentas: FIAC 1-(2'-deoksio-2'-fluoro-β-D-arabinofuranozil)-5-jodcito nas (neatskiestas).

Kompozicija: FIAC bus tiekiamas specialiais iš anksto pasvertais kiekiais (pav., nuo apytiksliai 0.05 iki apytiksliai 500 mg).

Ipakavimas: atskirai pasvertos FIAC dozės bus pakuojamos 4 uncijų gintaro spalvos stiklo ovalus (pav., Owens-Illinois P-804).

46

Uždarymas: Owens-Illinois Clic Lock®.

8.2.1. Paruošimo būdas

Oralinis FIAC tirpalas yra ruošiamas sekančiai:

Kiekvienam FIAC miltelių tirpalo dozės vienetui:

a. Pridedama 100 ml valyto vandens USP.

b. Disperguojama ultragarso vonios pagalba (10 minučių) arba protarpiais kratant (~30 min. čiu).

c. Stebima vizualiai įskirti flakonai, kad užtikrinti tirpalo tinkamumą prieš naudojimą.

d. Išlaikoma paruošto tirpalo nepanaudota dalis po atšaldymo.

e. Pastaba: Jei atšaldoma – krupščiai stebima paruoštas tirpalas ir atsargiai atšildoma iki kambario temperatūros maišant (galima naudoti ultragarso vonią, jei tai prieinama), kad vėl išsirutų pasirodę kristalai.

f. Išmetama bet kuris nepanaudotas tirpalas, praėjus savaitei po jo paruošimo.

8.2.2. FIAC milteliai oraliniam tirpalui:

gamybos ir paskirstymo bendri būdai

Flakonas išvalomas, rapučiant suspausta filtruota ora (filtras .45 μ). Kiekvienai dozei FIAC yra individualiai pasveriamas ant analitinių svarstyklių (pav., Sartorius ar ekvivalentišku) ir pažymima. Po to atsverta FIAC dozė perkeliama į švarų flakoną ir tikrinama svoris galutiniam perkėlimui ant atitinkamų svarstyklių (pav., Mettler top load model ar ekvivalentišku), naudojant individualų flakoną. Pabaigoje, patikrinus svorį, individualūs flakonai uždaromi, pažymimi paskyrimai ir priskiriami kokiai nors kategorijai.

FIAC Miltelių Oralinam Tirpalui specifikacijos yra traktuojamos kaip dozės vienetas ryšium su produkto svarbiausia savybe. Pripažinta, jog gautas tirpalo pavidalo produktas yra dozės forma, pagrįsta daugelį kartų dozės eksperimentu.

Bandymų metodai yra tiesiogiai paimti iš bandymo procedūros, skirtos aktyviai medžiagai, nuo tada, kai eksperimentinis vienetas turi tiksliai neatstovauti medžiagą.

<u>Specifikacijos</u>	<u>Ribos</u>
Išvaizda	Kristaliniai milteliai, nuo baltų iki beveik baltų
Identifikacija, HPLC	Atitinka standartą
Tirpalo aprašymas	Skaidrus, bespalvis tirpalas
FIAC ir giminingų medžiagų analizės rezultatai:	
FIAC	95.0-105.0 % žymėtos medžiagos
FIAU	2.0 % maksimaliai
Kitos giminingos medžiagos	2.0 % maksimaliai

8.3. 1,5 ir 10 miligramų kapsulės

Žemesnio dozės diapazono kapsulės paruošiamos sekančiais. Dėl motyvų vienodumo nauja technika, liečianti Aktyvuoto Sauso Granuliavimo Drėgnumą (MADG), buvo naudojama, ruošiant kapsulių mišinius. Trumpai ši technika yra aprašyta žemiau.

MADG derina tiesioginio mišinio sudarymo lengvumą su šlapio granuliavimo pranašumu. Yra naudojamas modifikuotas aglomeracijos šlapiame granuliavime proceso variantas, tačiau nereikalingas džiovinimo procesas. Trumpai, ši granuliavimo technika apima vaisto sumaišymą su užpildu ("nešėjas" - pav., laktozė) ir sausa rišliaja medžiaga (pav., PVP). Tada šis mišinys sudrėkinamas, naudojant mažą vandens kiekį (1-3 % formulotės svorio). Ši drėgmė aktyvuoja sausą surišlią ir vaistą padaro prilipantį prie nešėjo dalelių. Tada yra sudedami drėgmės paskirstymo agentai (pav., mikrokristalinė celiuliozė) bei papildomi užpildai, ir granuliavimo procesas yra užbaigtas. Išdavoje, granuliavimas taip pat suteikia gerą vienodumą, kaip ir laisvai vykstantis maišymas, sudarant kapsules ar tabletes.

43

Pasirinkimas ir užpildų žemu dozių lygiai kapsulėms gali būti nustatomi, kaip rekomenduojama specialisto. Taip pat suvienodinimo motyvais dideli FIAU kiekiai gali būti praleidžiami greičiau per 200 tinklo akučių sieta, lyginant su 100 tinklo akučių sietu.

8.4. FIAU natrio druska

FIAU natrio druska injekcijoms yra liofilinta FIAU natrio druska. Natrio druska ruošinama, leidžiant FIAU reaguoti su natrio hidroksidu, vykstant liofilinimo tirpalo paruošimui. Liofilintas gabaliukas yra baltos spalvos.

Klinikinis FIAU natrio druskos kiekis, skirtas injekcijoms, vėl buvo paskiriamas stabilumo tyrimams, naudojant Sterilių Vandeni Injekcijoms, USP, 0.9 % Natrio Chlorida Injekcijoms, USP bei 5 % Dekstroze Injekcijoms, USP. Tirpalai buvo laikomi kambario temperatūroje (25°C). Cheminė potencija, priemaišos ir degradacijos produktai buvo kontroliuojami HPLC pagalba. Taip pat buvo kontroliuojama tirpalo pH ir fizinė išvaizda. Cheminės potencijos duomenys buvo analizuojami statistiškai.

Šie tyrimai patvirtino praktišką 48 val. laikymo kambario temperatūroje (25°C) terminą sekantiems skiedėjams ir koncentracijoms, duotoms, kad iš anksto suruošti buteliukai būtų laikomi kambario temperatūroje (25°C) ir nebūtų pasenę, pasibaigus jų termino datai.

Kiekvienam buteliukui paskiriama 2.2 ml Sterilaus Vandens Injekcijoms, USP, kas salgoja 50 mg/ml tirpalo koncentracija. Žemesnės koncentracijos gali būti paruošiamos, tinkamai reguliuojant atitinkamus komponentus.

Alternatyviai, aukščiau minėtas tirpalas, kai praskiedžiamas Steriliu Vandeniu Injekcijoms, USP, 0.9 % Natrio Chloridu Injekcijoms, USP ar 5 % Dekstroze Injekcijoms, USP, yra 0.2-5 mg/ml koncentracijos.

8.5. FIAU kapsulė (1-10 mg)

Tipiški komponentai:

FIAU	3.03 %	10.00	1-10
Mikrokristalinė celiuliozė (Avicel®)	20.00 %	66.00	59-73
Magnio stearatas, USP	0.50 %	1.65	1.5-1.8
Explotab®	2.00%	6.60	5.9-7.3
Laktozė, su vandeniu, USP qs ad	-76.00 %	250.80	225-275
Pakankamas svoris		330 mg	
Kapsulės dydis		#1	

Užpildo pagrindas

a. Atskiedėjas - mikrokristalinė celiuliozė (Avicel®), laktozė (su vandeniu). Galimi pakaitalai: Laktozė (be vandens).

b. Iepalas - magnio stearatas; galimi pakaitalai: Talkas (steatitas), kalcio stearatas, stearininė rūgštis, magnio druskos.

c. Dezintegrantas - Explotab®; galimi pakaitalai: Krakmolas, povidone XL, krakmolo natrio glikoliatas, croscarmelose, metilceliuliozė, karboksimetilceliuliozė.

Gamybos būdas

a. FIAU sumaišomas su logia dalimi laktozės.

b. Palaipsniui dedamas laktozės likutis ir gerai sumaišoma.

c. Derinama Avicel®, Explotab® ir magnio stearatas ir gerai sumaišoma.

d. Derinama FIAU / laktozės mišinys (2 stadija) su Avicel® mišiniu (3 stadija) ir maišoma iki pakankamai susimaišys (~10 min. mažiausiai).

50

8.6. FIAU tabletės (1-10 mg): šlapio granuliavimo / tiesioginio suspindymo metodas

Tipiški komponentai	%	Diazazono %	FIAU tabletė	FIAU tabletė
			5 mg mg/kapsulei	10 mg mg/kapsulei
FIAU (5 %)	a	0.25-5	5	10
Laktozė (55 %)	a	10-70	-	-
PVP (15 % vandenyje)	a	10-20	60.5	60.5
Avicel PH 101	56.5	10-75	565	565
Laktozė	31.0	10-50	310	310
Explotab [®]	5.0	2-10	50	50
Sterotex K	1.0	0.5-5	10	10
Magnio stearatas,				
USP	0.5	0.2-2	5	5
Tabletės grynas svoris			200 mg	400 mg

a = Pirmų trijų punktų sujungta procentinė dalis yra 6 %.

Užpildo pagrindas

a. Atskiedėjas - laktozė, su vandeniu. Galimi pakaitalai: Laktozė (be vandens), mikrokristalinė celiuliozė (Avicel[®]).

b. Iepalas - magnio stearatas; galimi pakaitalai: Talkas, kalcio stearatas, stearininė rūgštis, magnio druskos.

c. Dezintegrantas - galimi pakaitalai: Krakmolas, povidone XL, krakmolo natrio glikoliatas, metilceliuliozė, karboksimetilceliuliozė.

d. Gurišėjas - Sterotex K, galimi pakaitalai: krakmolas, želatina, cukrai (sacharozė, gliukozė ir t.t.), karboksimetilceliuliozė, metilceliuliozė, polivinilpirolidonas.

Gamybos būdas

a. Kartu sumaišoma FIAU ir laktozė, mišinys sudrėkinamas su 15 % PVP tirpalu vandenyje.

b. Sausas granuliavimas per naktį 40°C temperatūroje.

57

c. Iščiūvusių granulių praleidimas per 10 tinklo akučių sieta, po to – per 20 tinklo akučių sieta.

d. Kartu sumaišoma magnio stearatas ir sterotex K, po to pridėdama explotab.

e. Derinama du mišiniai, gauti anksčiau minėtose c ir d stadijose.

f. Sudedama Avicel, laktozė ir gautas e stadijoje mišinys į sausa maišiklį.

g. Mišinio maišymas 15 minučių.

h. Suspaudimas į tiksliai apibrežtas tabletes.

Aprašymas	1 mg Tabletė	2 mg Tabletė
Dimetras	9 mm	9 mm
Storis	4.0±0.5 mm	6.0±0.5 mm
Atsparumas	5–10 kg	3–10 kg

8.7. FIAU tabletės (1–10 mg). Tiesioginio suspaudimo metodas

Tipiški komponentai	%	Diazazono %	FIAU tabletė	FIAU tabletė
			5 mg mg/kapsulei	10 mg mg/kapsulei
FIAU (100 tinklo akutės sieta)	2.5	0.3–2.5	5	10
Avicel PH 101	55.0	40–75	110	220
Laktozė (su van- deniu), USP	36.0	25–55	72	144
Explotab [®]	5.0	2–10	10	20
Sterotex K	1.0	0.5–5	2	4
Magnio stearatas, USP	0.5	0.2–2	1	2
Tabletės grynas svoris			200 mg	400 mg

Užpildo pagrindas

- a. Atskierėjas - mikrokristalinė celiuliozė (Avicel[®]), laktozė (su vandeniu). Galimi pakaitalai: Laktozė (be vandens).
- b. Iepalas - magnio stearatas; galimi pakaitalai: Talkas, kalcio stearatas, stearininė rūgštis, magnio druskos.
- c. Dezintegrantas - Explotab[®]; galimi pakaitalai: Krakmolas, povidone XL, krakmolo natrio glikoliatas, croscarmellose, metilceliuliozė, karboksimetilceliuliozė.
- d. Surišėjas - Sterote K, galimi pakaitalai: krakmolas, želatina, cukrai (sacharozė, gliukozė ir t.t.), karboksimetilceliuliozė, metilceliuliozė, polivinilpirolidonas.

Gamybos būdas

- a. Sumaišoma magnio stearatas ir Sterotex K plastmasiniame inde.
- b. Pridedama Explotab[®] mišinį, gauta a stadijoje.
- c. Pridedama FIAU 1 mišinį, gauta b stadijoje.
- d. Sudedama Avicel PH101, laktozė ir mišinys, gautas c stadijoje, į sauso maišiklio dvigubus patronus.
- e. Maišoma 15 minučių.
- f. Suspaudimas į likusiai apibrašytas tabletes.

Aprašymas	1 mg Tabletė	2 mg Tabletė
Dimetras	9 mm	9 mm
Storis	3.5±0.5 mm	7.0±0.5 mm
Atsparumas	~10 kg	3-10 kg

53

8.8. Vandenyje tirpus FIAC tepalas (1-100.0 mg/g)

Tipiškas komponentas	mg/g	FIAC tepalas, 5 % %	diapazono %
FIAC	50.0	5.0	0.1-10.0
Propileno glikolis	50.0	5.0	1.0-10.0
Polietileno glikolis 3350, USP	240.0	24.0	10.0-40.0
Polietileno gliko- lis-400, USP qs ad	660.0	66.0	40.0-80.0

Užpildymo pagrindas

a. Propileno glikolis, USP - Co-solventas/konservantas; Galimi pakaitalai: Glicerinas, etanolis, izopropilo alkoholis ar kiti alkoholiai, polisorbatai.

b. Polietileno glikolis - 3350, USP - klampumą didinantis agentas; Galimi pakaitalai: polietileno glikolis-700, 1000, 1450, 4500, 8000 ar kiti aukšto molekulinio svorio glikoliai, stearilo alkoholis, polioksilo 40 st aratas.

c. Polietileno glikolis-400, USP-solventas; Galimi pakaitalai: polietileno glikolis-200, 300, 600 ar kiti žemo molekulinio svorio glikoliai.

Gamybos būdas

1. Dedama polietileno glikolio-400 dalis (~50 %) į atitinkama nustatyto svorio nerūdijančio plieno maišiklio indą, pritaikytą įvairiems maišymo greičiams ir aprūpinta šilumos šaltiniu.

2. Į indą pridedama polietileno glikolio-3350 ir silpnai šildoma iki 50°C, nestipriai maišant. Maišymas tęsiamas tol, kol mišinys yra ištirpinamas ir gaunamas paruoštas tirpalas.

3. Pridedama propileno glikolio, USP ir FIAC į tirpalą, gauta 2 stadijoje, ir maišoma tol, kol gerai susimaišo.

4. Q. S. iki galutinio svorio su polietileno glikoliu-400 ir maišoma, kad gauti homogeninį, skaidrų tirpalą.

5. Išjungiamas šildymas ir tirpalui leidžiama lėtai atvėsti, švelniai maišant tol, kol tirpalas sustings ir vienalyti, homogeninė tepala ir temperatūra taps žemesnė 35°C.

8.9. FIAC tirpalas (1.0-50.0 mg/ml)

Tipiškas komponentas	mg/g	FIAC tepalas, 5 % %	diapazono %
FIAC	50.0	5.0	0.1-5.0
Propileno glikolis, USP 50.		5.0	1.0-10.0
Polietileno glikolis-400, USP	440.0	44.0	10.0-80.0
Alkoholis, USP qs ad	460.0	46.0	10.0-80.0

Užpildo pagrindas

a. Propileno glikolis, USP - Co-solventas/konservantas; Galimi pakaitalai: glicerinas, izopropilas, metanolis ar kitas alkoholis, polisorbatai.

b. Polietileno glikolis-400, USP - Co-solventas; Galimi pakaitalai: polietileno glikolis-200, 300, 600 ar kiti žemo molekulinio svorio glikoliai.

c. Alkoholis, USP - Solventas; Galimi pakaitalai: Alkoholis S40-2, izopropilo alkoholis ar kiti alkoholiai.

Gamybos būdas

1. Derinama propileno glikolis su polietileno glikoliu atitinkamame inde ir maišoma, kad gautusi vienalytis tirpalas.

2. Dedama dalis (2/3) alkoholio ir 1 stadijos mišinį ir gerai sumaišoma.

3. Dedama FIAC ir 2 stadijos mišinį, indą gerai praplaunant su likusia alkoholio dalimi.

4. Q.s. iki galutinio tūrio su alkoholiu ir gerai sumaišoma, kad gautusi skaidrus tirpalas.

8.10. FIAC vazelininis tepalas (1-50.0 mg/g)

piškas	mg/ml	FIAC vazelininis tirpalas, 1.0 %	
komponentas		%	diapazono %
FIAC	10.0	1.0	0.1-5.0
Baltasis vaškas	50.0	5.0	1.0-10.0
Baltasis vazelinas	940.0	94.0	85.0-98.9

Užpildo pagrindas

a. Baltasis vaškas - stingrinimo agentas; Galimi pakaitalai: Geltonas vaškas arba bičių vaškas, parafino vaškas arba kiti komerciniai pakaitalai.

b. Baltasis vazelinas - tepalo pagrindas; Galimi pakaitalai: Geltonasis vazelinas arba kiti komerciniai pakaitalai.

Gamybos būdas

1. Sumaišoma baltasis vaškas ir baltasis vazelinas atitinkamame inde ir silpnai šildoma, kad gautusi skaidrus homogeninis mišinys.

2. Dedama FIAC į mišinį, gauta 1 stadijoje, ir maišoma iki visiško išsisklaidymo (~15 min. prie 80°C).

3. Nustojama šildyti ir tirpalui leidžiama lėtai atvėsti, tuo tarpu maišant, iki tirpalas sustings ir vienalytį homogeninį tepalą ir temperatūra pasidaro žemesnė už 35°C.

8.11. FIAC kremas (1.0-50.0 mg/g)

Tipiškas komponentas	mg/g	FIAC kremas, 1.0 % %	diapazono %
FIAC	10.0	1.0	0.1-5.0
Valytas vanduo, USP	500.0	50.0	20.0-80.0
Cetilo alkoholis, USP	80.0	8.0	2.0-16.0
Propileno glikolis USP	50.0	5.0	1.0-10.0
Vaškas, Mikrokrista- linis, USP	80.0	8.0	2.0-16.0
Polisorbatas 80, USP	50.0	5.0	1.0-10.0
Polietileno gliko- lis-300, USP	50.0	5.0	1.0-10.0
Softisan-601 [®]	60.0	6.0	1.0-12.0
Stearininė rūgštis, USP	40.0	4.0	1.0-10.0
Parafinas, USP	30.0	3.0	1.0-6.0
Glicerino monostea- ratas, USP	30.0	3.0	1.0-6.0
Oktokeinolis	20.0	2.0	0.5-5.0

Užpildo pagrindas

a. Valytas vanduo - aktyvaus ingrediento tirpumui pagerinti ir sudarant aliejaus vandeninę kremą.

b. Cetilo alkoholis - paviršiaus aktyvi medžiaga, naudojama emulsijų stabilizavimui; suteikia lygią struktūrą odai. Galimi pakaitalai: stearilo alkoholis, oktadekanolis.

c. Mikrokristalinis vaškas, Softisan[®] 601, parafinas ir stearininė rūgštis - stangrinimo agentai. Galimi pakaitalai: Gel-tonasis vaškas, bičių vaškas arba kiti komerciniai pakaitalai.

57

d. Polisorbatas 80 - dėl savo hidrofilinių ir liofilinių savybių padeda kaip emulguojantis agentas. Galimi pakaitalai: sorbito riebalinių rūgščių eteriai ir jų anhidridai, kopolimerizuoti su įvairiais etileno oksido moliais kiekiais.

e. Polietileno glikolis 300 - pagerinti aktyvaus ingrediento tiūma. Galimi pakaitalai: kiti žemo molekulinio svorio glikoliai.

f. Propileno glikolis Solventas / Konservantas. Galimi pakaitalai: Glicerinas, kiti alkoholiai.

g. Glicerino monostearatas - emulguojantis agentas; Galimi pakaitalai: poliol-riebalinių rūgščių eteriai.

4. Oktoksinolis - paviršių aktyvuojantis ir emulguojantis agentas. Galimi pakaitalai: Nonijoniniai paviršių aktyvuojantys agentai.

Gamybos būdas

- a. Išvaloma aplinka ir atsveriamas kiekvienas komponentas.
- b. Kartu sudedama polisorbatas 80, Oktoksinolis, PEG 300 ir propileno glikolis. Pridedama apytiksliai 70 % FIAC ir sumaišoma.
- c. Išlydomas parafino glicerino monostearatas, cetilo alkoholis, stearininė rūgštis, vaškas ir Softisan® 601.
- d. Pašildomas vanduo (50°C), sudedama FIAC likutis ir maišoma, kad ištirptų.
- e. Aliejaus fazė (3) pašildoma iki apytiksliai 80°C.
- f. Vanduo pašildomas iki 70°C.
- g. Vanduo patalpinamas po Ross Misier, pridedama aliejaus fazė ir maišoma. Kai kremas ataušta, pridedama aliejaus fazė ir maišoma. Kai kremas ataušta, perkeliama į virtuvę ir, silpnai maišant, paliekama aušti iki kambario temperatūros.

58

8.12. FIAC gelis (1.0-50.0 mg/g)

Tipiškas komponentas	mg/g	FIAC gelis, 1.0 %	
		%	diapazono %
FIAC	10.0	1.0	0.1-5.0
Glicerinas, USP	100.0	10.0	1.0-25.0
Hidroksipropilce- liuliozė, NF	40.0	4.0	0.5-8.0
Valytas vanduo, USP	350.0	35.0	10.0-70.0
Alkoholis, SD40-2			
qs ad	500.0	50.0	20.0-75.0

Užpildo pagrindas

a. Glicerinas - Co solventas / konservantas; Galimi pakaitalai: Propileno glikolis, izopropilo alkoholis, etanolis, metanolis arba kiti alkoholiai.

b. Hidroksipropilceliuliozė - želatinuojantis agentas; Galimi pakaitalai: hidroksietilceliuliozė, hidroksipropilmetilceliuliozė, metilceliuliozė arba kitos celiuliozinės medžiagos, carbomer, polivinilo alkoholis, povidonas, želatina arba kiti komerciniai pakaitalai.

c. Valytas vanduo - Co solventas.

d. Alkoholis, SD40-2 - Co-solventas; Galimi pakaitalai: Alkoholis USP, izopropilo alkoholis, metanolis arba kiti alkoholiai.

Gamybos būdas

a. Sudedama dalis vandens ir alkoholio (~75 % kiekvieno jų) atitinkama inda ir gerai sumaišoma.

b. Pridedama FIAC ir mišinį, gautą 1 stadijoje, ir maišoma, kol ištirpsta.

c. Sudedama likęs vanduo ir glicerinas ir atitinkama inda ir pašildoma apytiksliai iki 50°C.

d. Lėtai sudedama hidroksipropilceliuliozė į vandens / glicerino mišinį (3 stadijos), kad gautųsi vienalytis skystas molis.

e. Sudedama hidroksipropilceliuliozės skystas molis į FIAU tirpalą (iš 2 stadijos).

f. G.s. su alkoholiu iki galutinio svorio ir maišoma apytiksliai 30 minučių, laikant indą uždaryta, kad nenugaruotų.

Išradimo kompozicijos yra skirtos naudoti žmogui ir šiam naudojimui būtina sąlyga farmaciškai aktyvi medžiaga ir bet kokie užpildai turi būti farmacijoje priimtino švarumo laipsnio. Todėl medžiagos turi būti be teršalų ir priemaišų, kas galėtų salygoti toksiškumą arba kitus žmogui žalingus atvejus. Išradimo kompozicijos, ypač tos, kurios skiriamos parenteraliniam skyrimui, yra, pageidautina, sterilios.

Iprastai pacientui formuluotės bus išleidžiamos vieneto arba vienam asmeniui skirtos dozės formomis, kaip, pav., tabletėmis, kapsulėmis, mažomis kapsulėmis, matuojamomis dozėmis (gautomis atskiram atvejui, naudojant dozavimo švirkštą) iš sirupų, suspensijų ar tirpalų ir t.t. Tokios dozių vienetai gali būti skiriami išlaisvinti vaistus, taip pat tiesioginei absorbcijai arba kontroliuojamam būdu reguliariai duodant dozę, kad padaryti tinkama žmogui ilgą periodą. Esant kontroliuojamoms išlaisvinimo sąlygoms, terpė, turinti aktyvų ingredientą, gali būti manipuluojama, kad tiekti pradinį aktyvios medžiagos išsiveržimą, lydimą lėto pastovaus išlaisvinimo arba, alternatyviai, daugiau ar mažiau prailginta aktyvios medžiagos dozė viršvalandžiais (perlaikius). Tokios vieneto ar vienam asmeniui skirtos dozės formos gali turėti kaip pavyzdį nuo 0.05 iki 100, tinkamiausia, nuo 0.05 iki 15 arba labiau tinkama – nuo 0.05 iki 5 mg aktyvaus ingrediento. Oraliniu būdu priimtini vieneto arba skirtos vienam asmeniui dozės formos yra tinkamiausios. Tokios formos pavyzdys gali būti tabletė, turinti 3-5 mg FIAU. Vienetas ar vienam asmeniui skirtos dozių formos gali turėti daugiau negu 1 mg aktyvaus ingrediento. Pageidautina, jog galimų dienos dozių maksimumas neviršytų apytiksliai 25 mg.

Specialistams būtų akivaizdu, kad kitos kompozicijos, nespecifiškai atskleistos dabartinėje specifikacijoje, yra, nepaisant to, vis dėl to tikėtinos. Tokios kitos kompozicijos yra

laikomos esa šio išradimo sferos zonoje ir esmėje. Vadinasi, išradimas nebus apribotas specifinių čia atskleistų įgyvendinimų aprašymo, o tikrai sekančiais reikalavimais.

Nepalankių atveju santrauka

		Dozės lygis (mg/kg dienai)			
Kūno sistema Nepalankius atvejis		Aštrumas	1.0	0.5	0.1
			Apimtis	Apimtis	Apimtis
Virškinimo traktas	Šleikštulys	silpnas	6/9	3/10	
	Šleikštulys	vidutin.	1/9	1/10	
	Vėmimas	silpnas	1/9	2/10	
	Viduriavimas	silpnas	2/9	1/10	
	Vidurių užkietėjimas	silpnas	1/9		
	Rėmuo	silpnas	1/9		
	Pilvo (abdominalinis) spazmavimas	vidutin.	1/9		
	Greitas vidurių ištuštinimas	vidutin.	1/9		
	Hemauria	vidutin.		1/10	
	Proteinuria	silpna		1/10	
Raumenų-skeleto	Miozitas	aštrus	1/9		
Kepenų	AST pakėlimas	silpnas (1.25-2.5x)	4/9	3/10	
	AST pakėlimas	vidutin. (2.5-5.0x)	1/9	1/10	2/4
	AST pakėlimas	aštrus (>5x)	3/9	2/10	1/4
	ALT pakėlimas	silpnas (1.25-2.5x)	4/9	3/10	
	ALT pakėlimas	vidutin. (2.5-5.0x)	1/9	2/4	
	ALT pakėlimas	aštrus (>5x)	3/9	2/10	1/4
Orų-veido	Stomatitas	vidutin.			1/10
Regėjimo	Fokusavimo klūtis	silpnas	1/9		
Neurologinė	Nuovargis	silpnas	2/9	3/10	
	Nuovargis	vidutin.	1/9	1/10	1/4
	Nuovargis	didelis	1/9		
	Silpnumas	silpnas	2/9	2/10	
	Silpnumas	vidutin.	1/9		
	Galvos skausmas	silpnas	1/9	2/10	
	Galvos skausmas	vidutin.		1/10	
	Galvos skausmas	stiprus	1/9		
	Galvos svaigimas	silpnas	1/9		
	Dezorientacija	silpna		1/10	
	Pojūčių sumažėjimai	silpnas	1/9		
	Parasibesia (kraštutiniškai)	silpnas	1/9		
	Hipofosfatemija	vidutin.		1/10	
	Hiponatremija	silpna			1/4
Hematologinė	Hiperkalcemija	silpna			1/4
	Hipokalcemija	silpna			1/4
	Hiperbilirubinemija	silpna			2/4
	Hipoglikemija	silpna			1/4

ISRADIMO APIBREŽTIS

1. Farmacinė kompozicija hepatito B viruso sukeltai infekcijai ar ligai gydyti, susidedanti iš 1-(2'-dezoksi-2'-fluoro- β -D-arabinoofuranozil)-5-joduracilo (FIAU), junginio, kuris yra FIAU pirmtakas arba junginio, kuris yra FIAU metabolitas, kiekio, pakankamo suteikti žemą, bet prieš virusus efektyvią FIAU, jo pirmtako ar metabolito dozę diapazone apytiksliai 1 mg/kg dienai, ir iš farmacijoje priimtino užpildo.

2. Farmacinė kompozicija hepatito B sukeltai infekcijai ar ligai gydyti, susidedanti iš 1-(2'-fluoro- β -D-arabinoofuranozil)-5-joduracilo (FIAU), junginio, kuris yra FIAU pirmtakas arba junginio, kuris yra FIAU metabolitas, kiekio, pakankamo suteikti pastovų FIAU, jo pirmtako ar metabolito koncentracijos plazmos piko būvi diapazone apytiksliai nuo 0.1 iki apytiksliai 1 μ g/ml, ir iš farmacijoje priimtino užpildo.

3. Farmacinė kompozicija hepatito B viruso sukeltai infekcijai ar ligai gydyti, susidedanti iš 1-(2'-dezoksi-2'-fluoro- β -D-arabinoofuranozil)-5-joduracilo (FIAU), junginio, kuris yra FIAU pirmtakas arba junginio, kuris yra FIAU metabolitas, ir iš farmacijoje priimtino užpildo; minėta kompozicija turinti apytiksliai 0.25, 0.5, 1, 2, 5 ar 10 mg FIAU, jo pirmtako ar metabolito.

4. Farmacinė kompozicija pagal punktą 1, 2 ar 3, kur minėtas pirmtakas yra 1-(2'-dezoksi-2'-fluoro- β -D-arabinoofuranozil)-5-jodocitozinas (FIAC).

5. Farmacinė kompozicija pagal punktą 1, 2 ar 3, kur minėtas metabolitas yra 1-(2'-dezoksi-2'-fluoro- β -D-arabinoofuranozil)uracilas (FAU).

6. Farmacinė kompozicija pagal punktą 1, 2 ar 3, kur ji yra tirpalo, suspensijos, sirupo, tabletės, mažos kapsulės ar kapsulės pavidale.

7. Farmacinė kompozicija pagal punktą 1, kur minėta dozė yra apytiksliai nuo 0.1 iki apytiksliai 0.5 mg/kg dienai.

8. Būdas kompozicijos, skirtos hepatito B viruso sukeltai infekcijai ar ligai gydyti, paruošimo, kuri sudaro sumaišymas farmacijoje priimtino užpildo su 1-(2'-dezoksi-2'-fluoro- β -D-arabinoofuranozil)-5-joduracilo (FIAU), junginio, kuris yra FIAU

64

pirmtakas arba junginio, kuris yra FIAU metabolitas, kiekiu, pakankamu suteikti žemą, bet prieš virusus efektyvia FIAU, jo pirmtako ar metabolito doze diapazone apytiksliai nuo 0.05 iki apytiksliai 1 mg/kg dienai, pastovų FIAU, jo pirmtako ar metabolito koncentracijos plazmos piko būvi diapazone apytiksliai nuo 0.1 iki 1 $\mu\text{g/ml}$ arba apytiksliai 0.25, 0.5, 1, 5 ar 10 mg FIAU, jo pirmtako ar metabolito.

9. Būdas pagal punktą 8, kur minėtas užpildas yra farmacijoje priimtinas skystis.

10. Būdas pagal punktą 8, kur minėtas užpildas yra farmacijoje priimtina kieta medžiaga.

11. Farmacinė kompozicija pagal punktą 1, 2, 3, 4 ar 5, kur ji yra skirta vienam asmeniui ar dozės vieneto formoje.

12. Farmacinė kompozicija pagal punktą 6, kur ji yra apytiksliai 1 ml minėto tirpalo, suspensijos ar sirupo.

13. Farmacinė kompozicija pagal punktą 6, kur ji yra tabletė, maža kapsulė ar kapsulė, skirta vienam asmeniui.

14. Farmacinė kompozicija hepatito B viruso sukeltai infekcijai ar ligai gydyti, susidedanti iš 1-(2'-dezoksi-2'-fluoro- β -D-arabinofuranozil)-5-joduracilo (FIAU), junginio, kuris yra FIAU pirmtakas ar junginio, kuris yra FIAU metabolitas, ir iš farmacijoje priimtino užpildo; minėta kompozicija turinti apytiksliai 0.05-10 mg FIAU, jo pirmtako ar metabolito.

15. Farmacinė kompozicija hepatito B viruso sukeltai infekcijai ar ligai gydyti, susidedanti iš 1-(2'-dezoksi-2'-fluoro- β -D-arabinofuranozil)-5-joduracilo (FIAU), junginio, kuris yra FIAU pirmtakas ar junginio, kuris yra FIAU metabolitas, kiekio, pakankamo suteikti pastovų FIAU, jo pirmtako ar metabolito koncentracijos plazmos piko būvi, tokį žemą, kaip apytiksliai 0.05 $\mu\text{g/ml}$, ir iš farmacijoje priimtino užpildo.

16. Farmacinė kompozicija hepatito B viruso sukeltai infekcijai ar ligai gydyti, susidedanti iš 1-(2'-dezoksi-2'-fluoro- β -D-arabinofuranozil)-5-joduracilo (FIAU), junginio, kuris yra FIAU pirmtakas ar junginio, kuris yra FIAU metabolitas, kiekio, pakankamo suteikti pastovų FIAU, jo pirmtako ar metabolito koncentracijos plazmos piko būvi, apytiksliai 1 ar daugiau $\mu\text{g/ml}$, ir iš farmacijoje priimtino užpildo.

17. Būdas farmacinei kompozīcijai paruošti pagal vienu iš punktu 1-7 arba 11-16, kurį sudaro FIAU, jo pirmtako ar jo metabolito sumaišymas su farmacijoje priimtiniu užpildu.

18. Panaudojimas FIAU arba jo pirmtako, arba metabolito hepatito B viruso sukelta infekcijai ar ligai gydyti, pasižymintis tuo, kad FIAU arba jo pirmtakas, arba jo metabolitas yra skiriami kiekiu apytiksliai nuo 0.05 iki 1 mg/kg dienai.

19. Panaudojimas FIAU arba jo pirmtako, arba metabolito hepatito B viruso sukelta infekcijai ar ligai gydyti, pasižymintis tuo, kad FIAU arba jo pirmtakas, arba jo metabolitas yra skiriami kiekiu, pakankamu suteikti pastovų plazmos koncentracijos būvį apytiksliai nuo 0.1 iki 1 $\mu\text{g/ml}$.

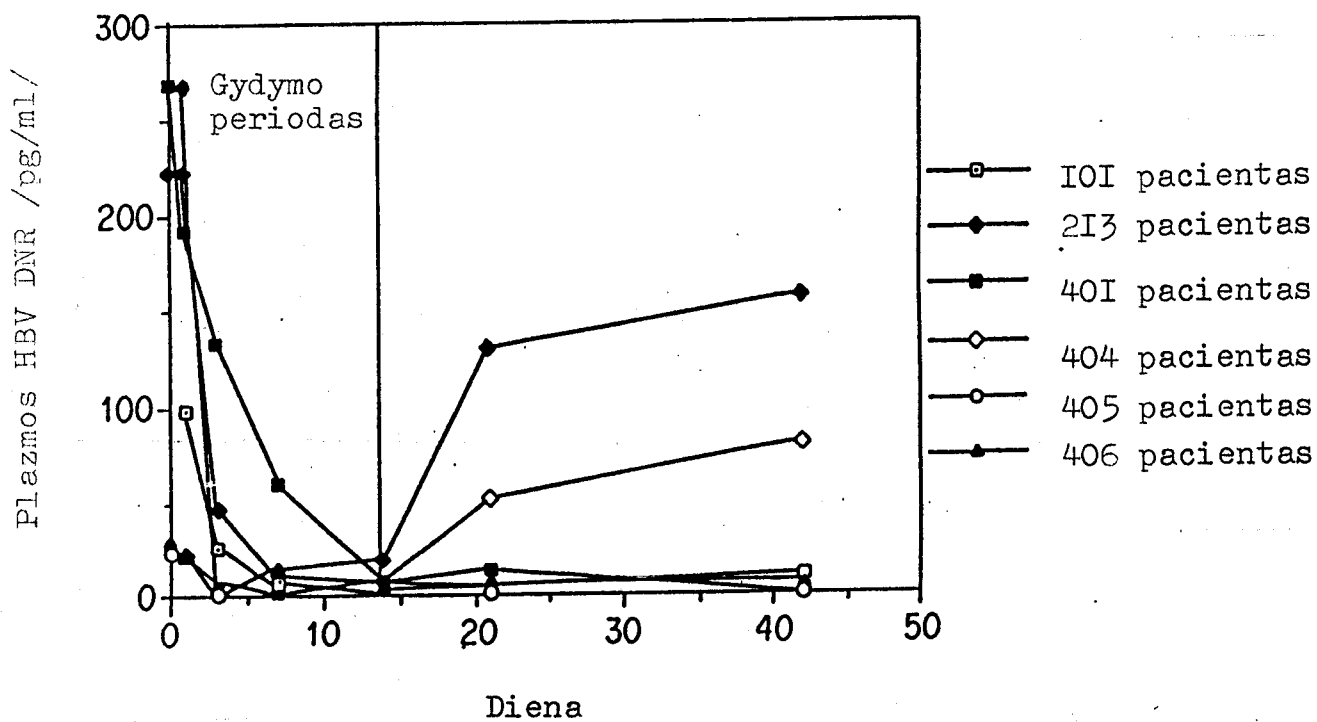
20. Panaudojimas FIAU arba jo metabolito, arba jo pirmtako formos paruošimui vaisto, sugebančio suteikti nuo 0.05 iki 1 mg/kg aktyvaus ingrediento per dieną pacientui, kenčiančiam nuo hepatito B viruso sukeltos infekcijos ar ligos.

21. Panaudojimas FIAU arba jo metabolito, arba jo pirmtako formos paruošimui vaisto, sugebančio suteikti pastovų aktyvaus ingrediento koncentracijos plazmos būvį diapazone apytiksliai nuo 0.1 iki 1 $\mu\text{g/ml}$ pacientui, kenčiančiam nuo hepatito B viruso sukeltos infekcijos.

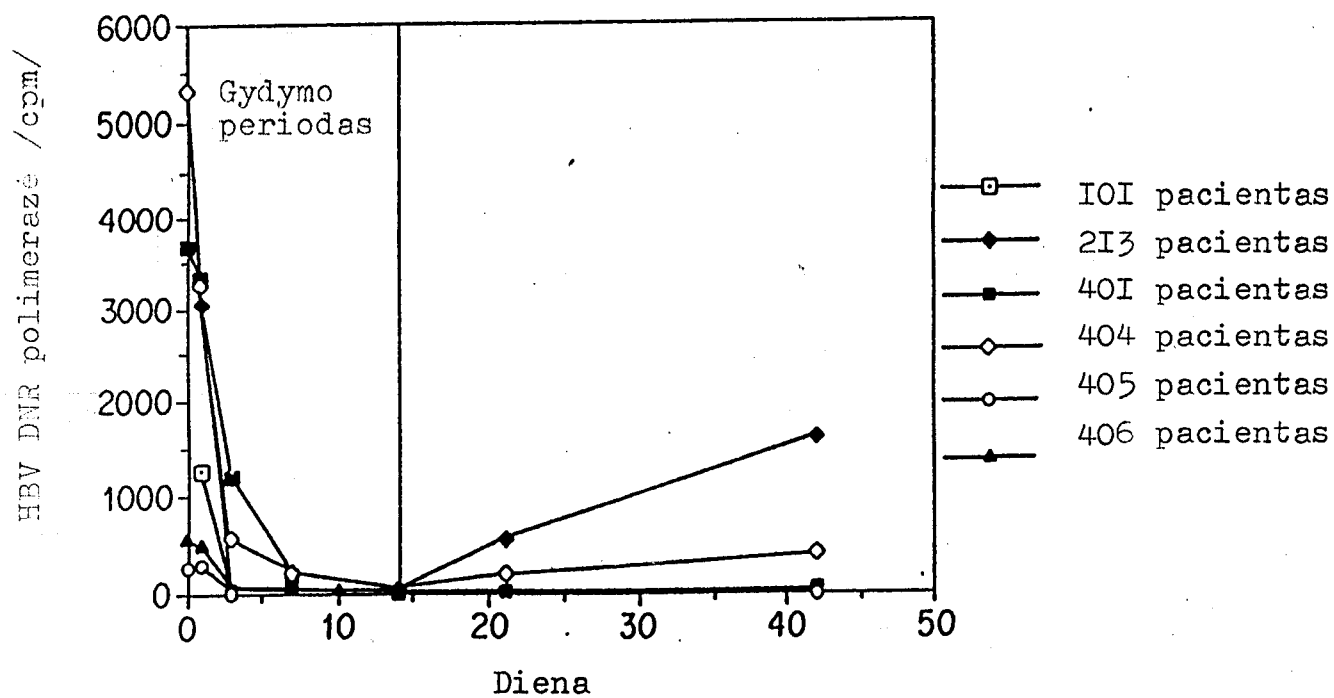
22. Panaudojimas FIAU arba jo pirmtako, arba metabolito, kaip aktyvaus ingrediento, farmacinės kompozicijos paruošimo procese, susidedančiame iš FIAU arba jo pirmtako, arba jo metabolito sumaišymo su farmacijoje priimtiniu užpildu; minėta farmacinė kompozicija efektyvi suteikti apytiksliai nuo 0.05 iki apytiksliai 1 mg/kg aktyvaus ingrediento per dieną pacientui, kenčiančiam nuo hepatito B viruso sukeltos infekcijos ar ligos.

23. Panaudojimas FIAU arba jo pirmtako, arba metabolito, kaip aktyvaus ingrediento, farmacinės kompozicijos paruošimo procese, susidedančiame iš FIAU arba jo pirmtako, arba jo metabolito sumaišymo su farmacijoje priimtiniu užpildu; minėta farmacinė kompozicija efektyvi suteikti pastovų aktyvaus ingrediento koncentracijos plazmos piko būvį diapazone apytiksliai nuo 0.1 iki apytiksliai 1 $\mu\text{g/ml}$ pacientui, kenčiančiam nuo hepatito B viruso sukeltos infekcijos ar ligos.

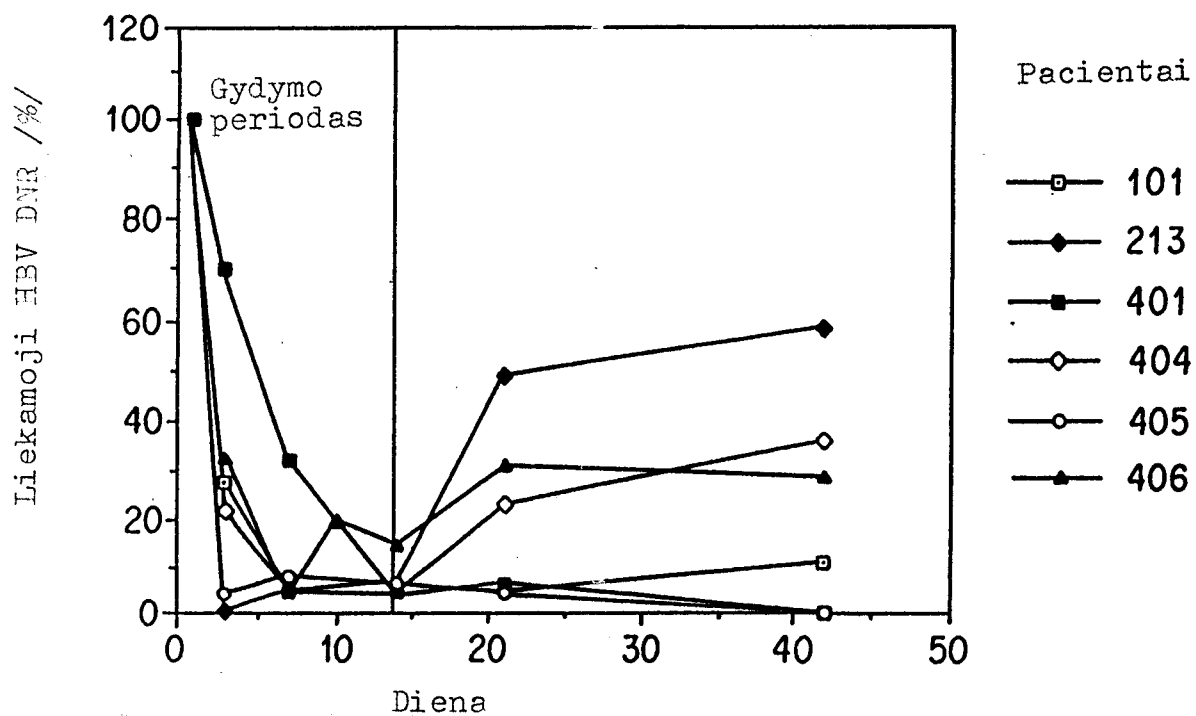
1/16



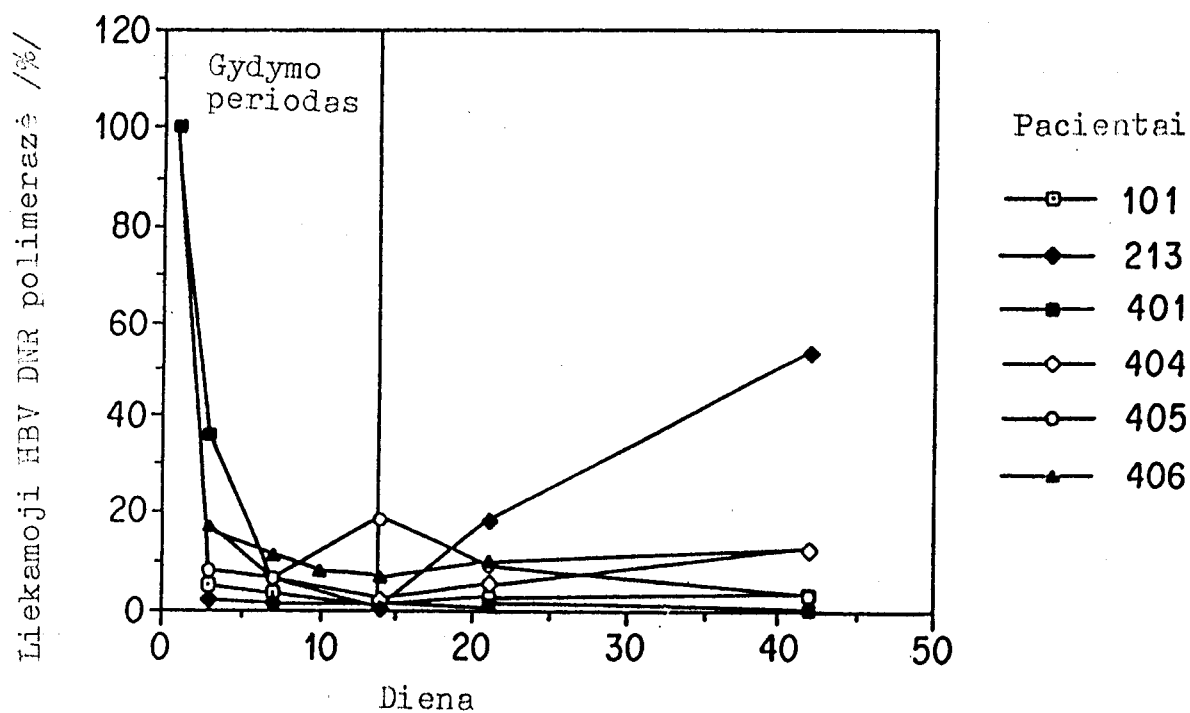
I PAV. FIAU/I.0 mg/kg dienai/ poveikis į plazmos HBV DNR lygius



2 PAV. FIAU/I.0 mg/kg dienai/ poveikis į plazmos HBV DNR polimerazės lygius

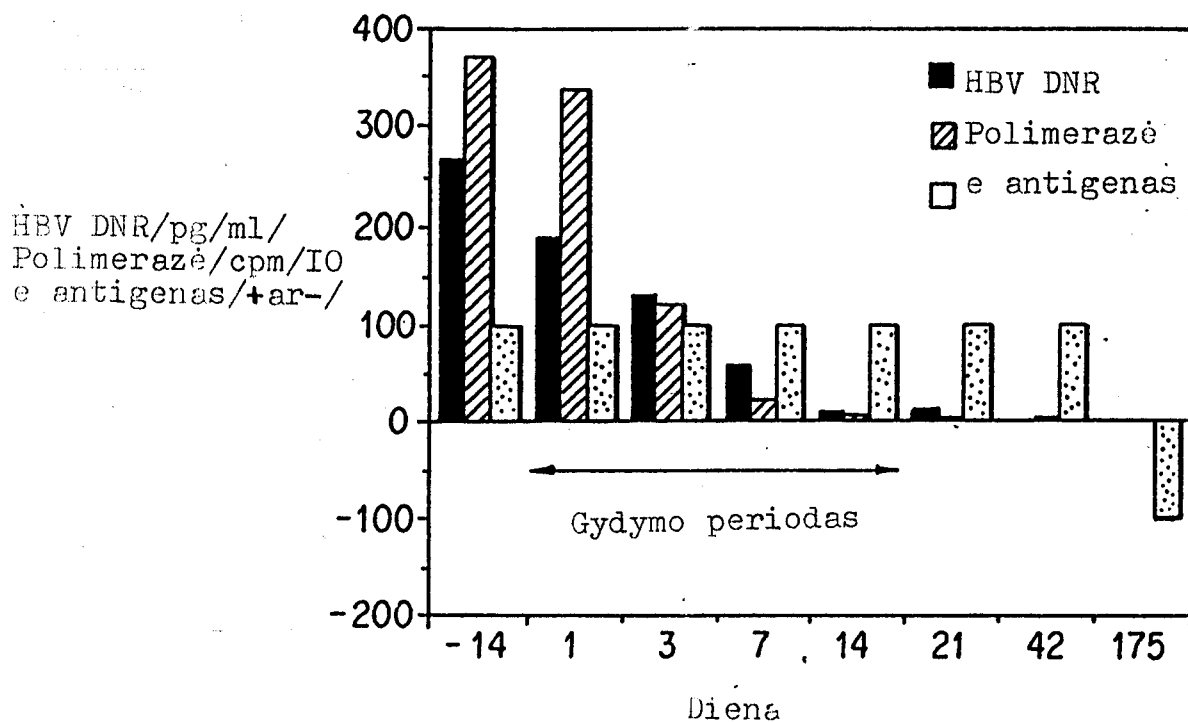


3 PAV. FIAU/I.0 mg/kg dienai/ poveikis į plazmos HBV DNR

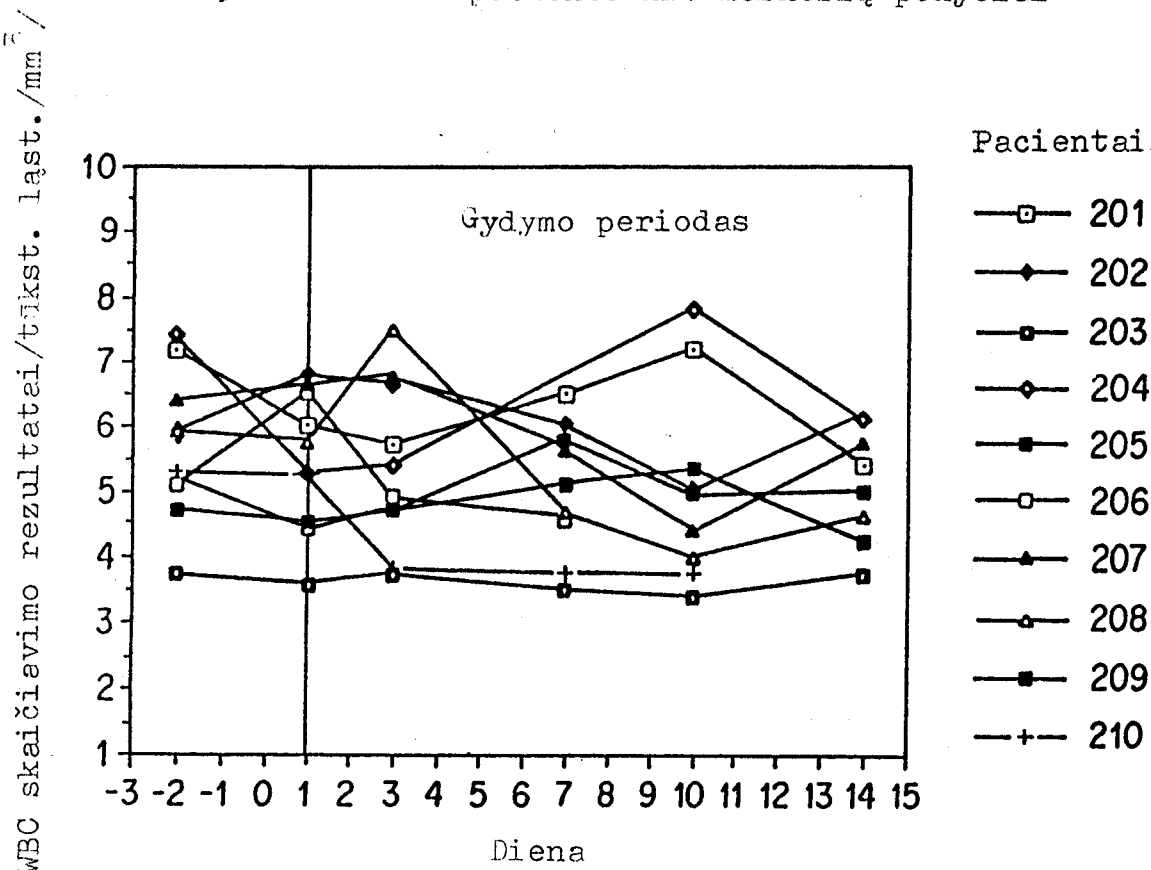


4 PAV. FIAU/I.0 mg/kg dienai/ poveikis į plazmos HBV DNR polimerazę

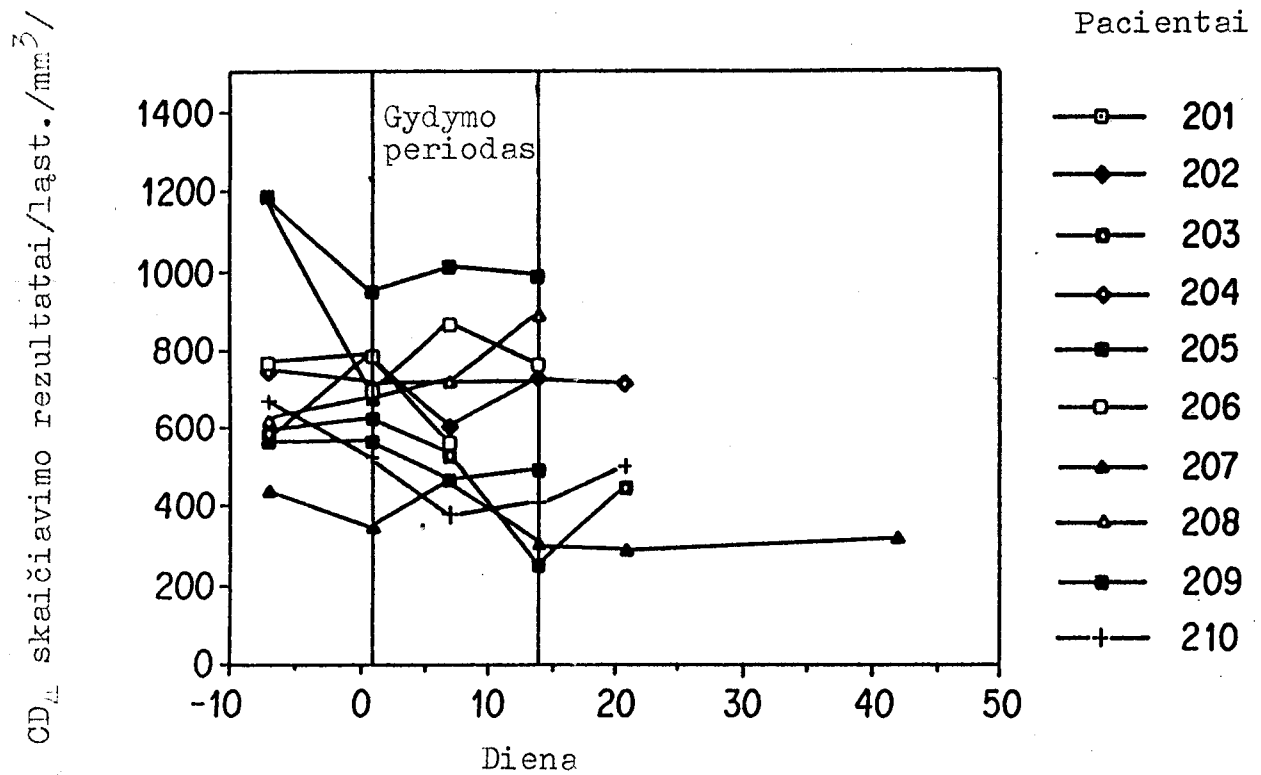
3/16



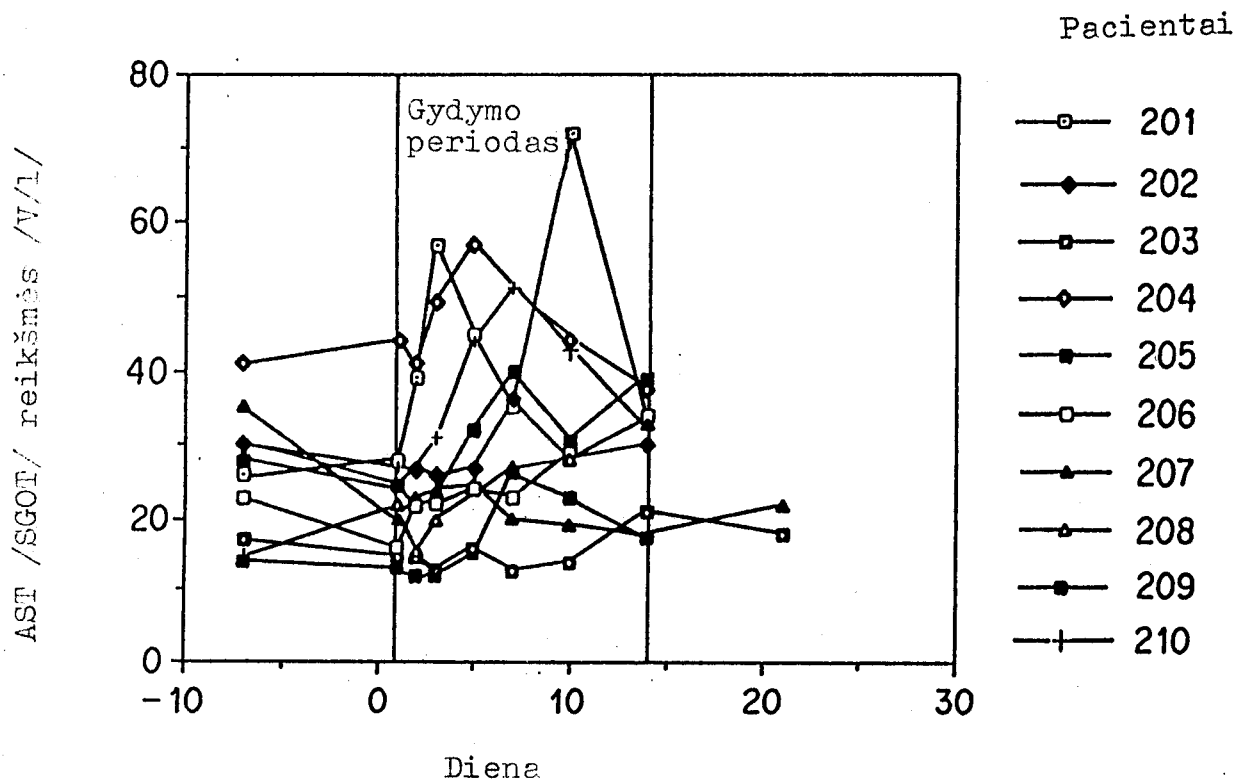
5 PAV. 40I paciento HBV markerių pokyčiai



6 PAV. Nehepatitinių pacientų, gavusių I mg/kg dienai, WBC skaičiavimo rezultatų pokyčiai

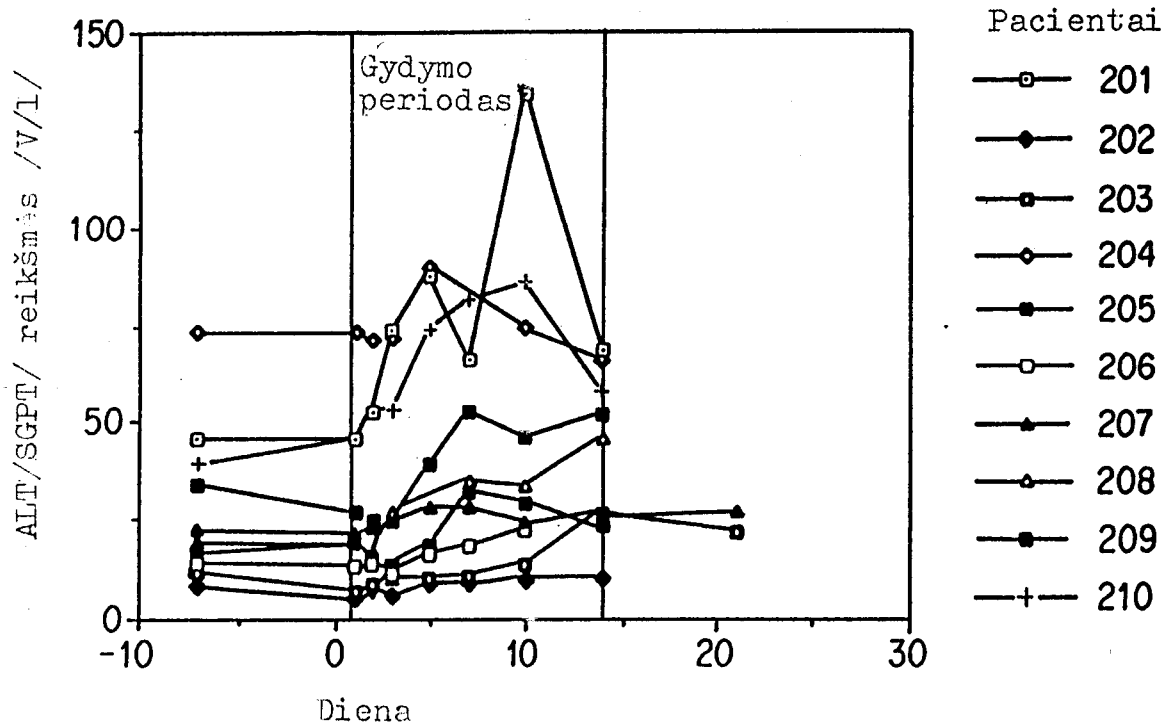


7 PAV. Nehepatitinių pacientų, gavusių I mg/kg dienai, CD₄ skaičiavimo rezultatų pokyčiai

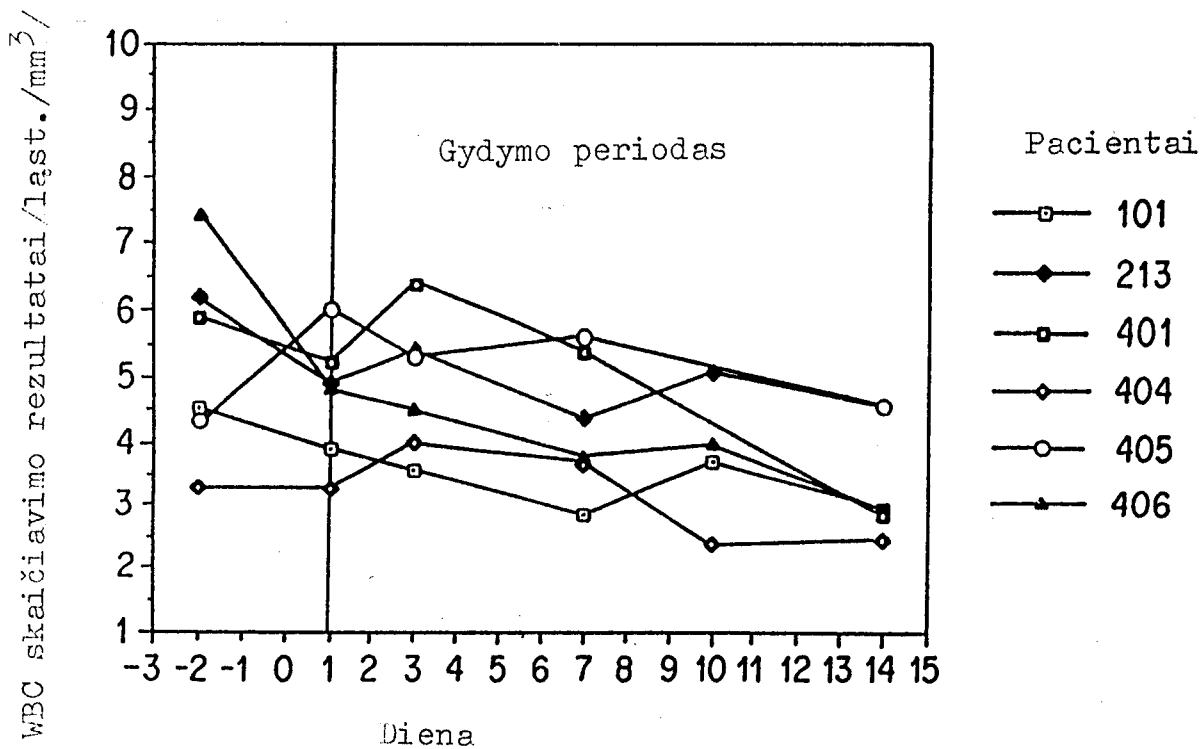


8 PAV. FIAU/I mg/kg dienai/ poveikis į nehepatitinių pacientų AST

5/16

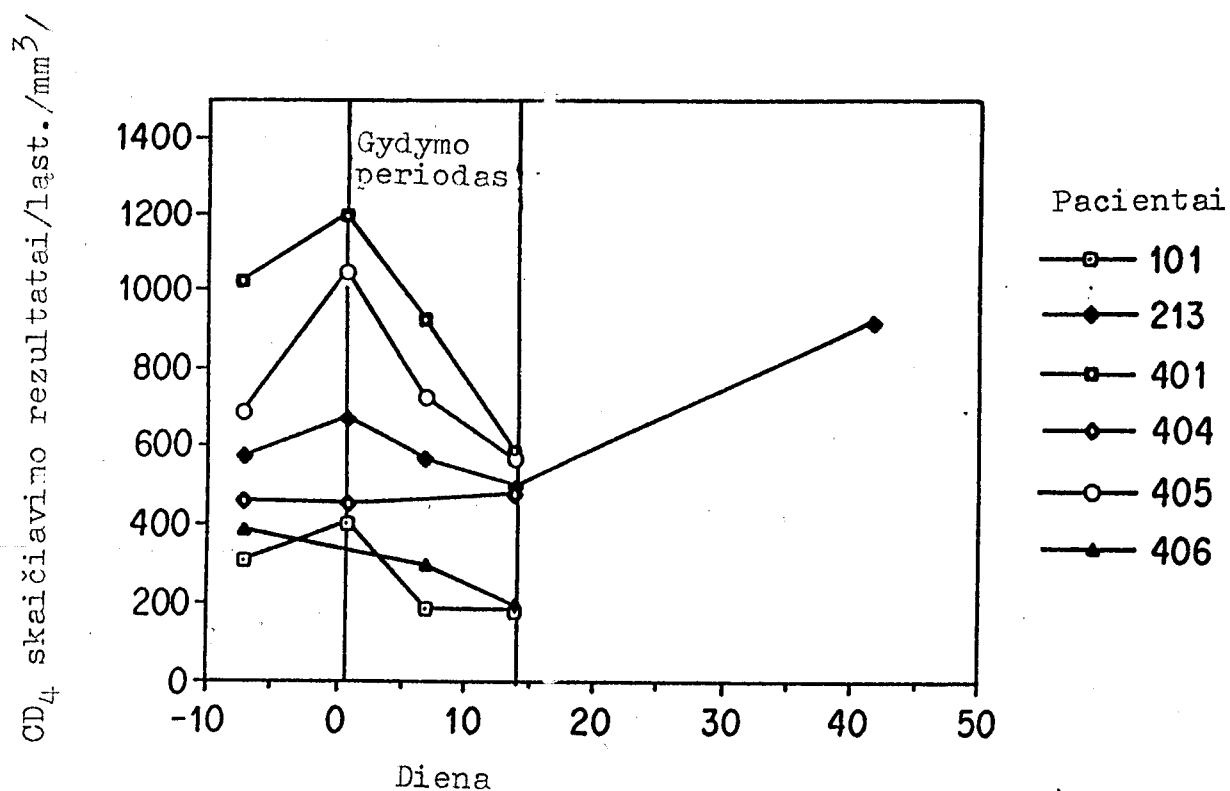


9 PAV. FIAU /Img/kg dienai/ poveikis į nehepatitinių pacientų ALT

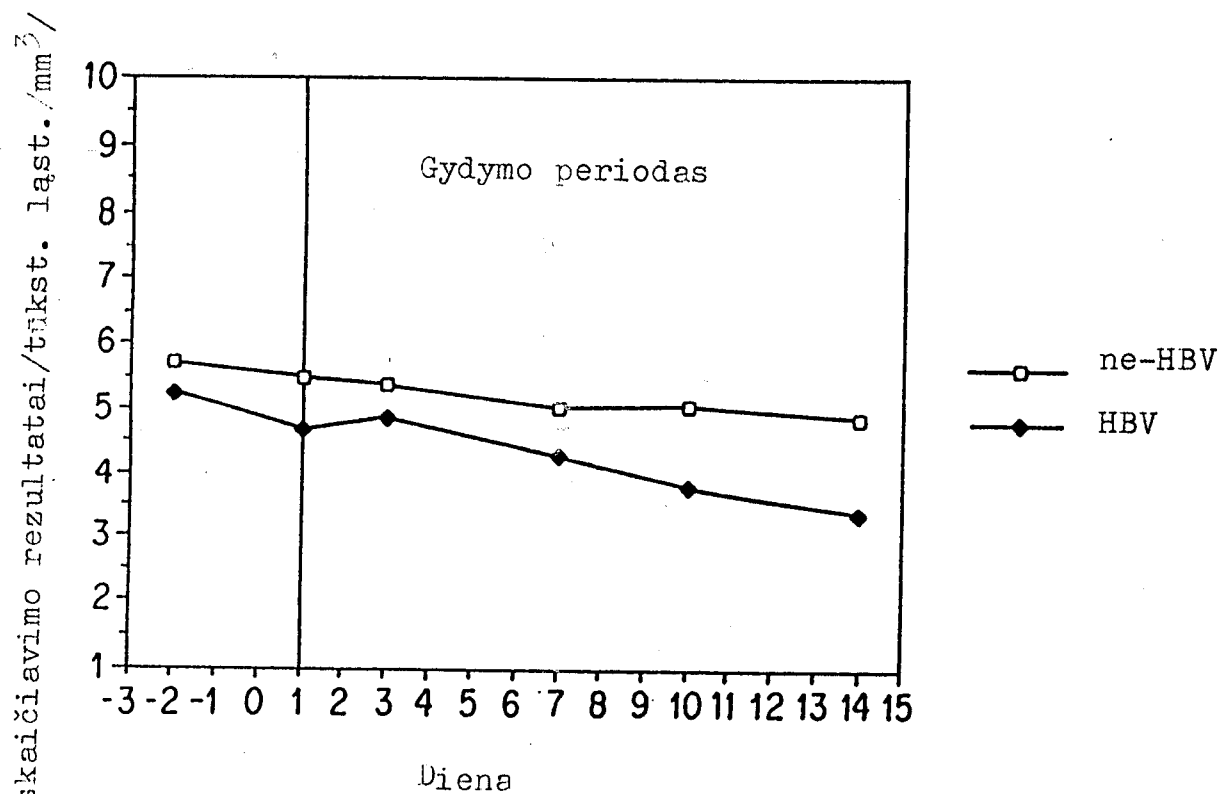


10 PAV. Hepatitinių pacientų, gavusių 1.0 mg/kg dienai, WBC skaičiavimo rezultatų pokyčiai

6/16



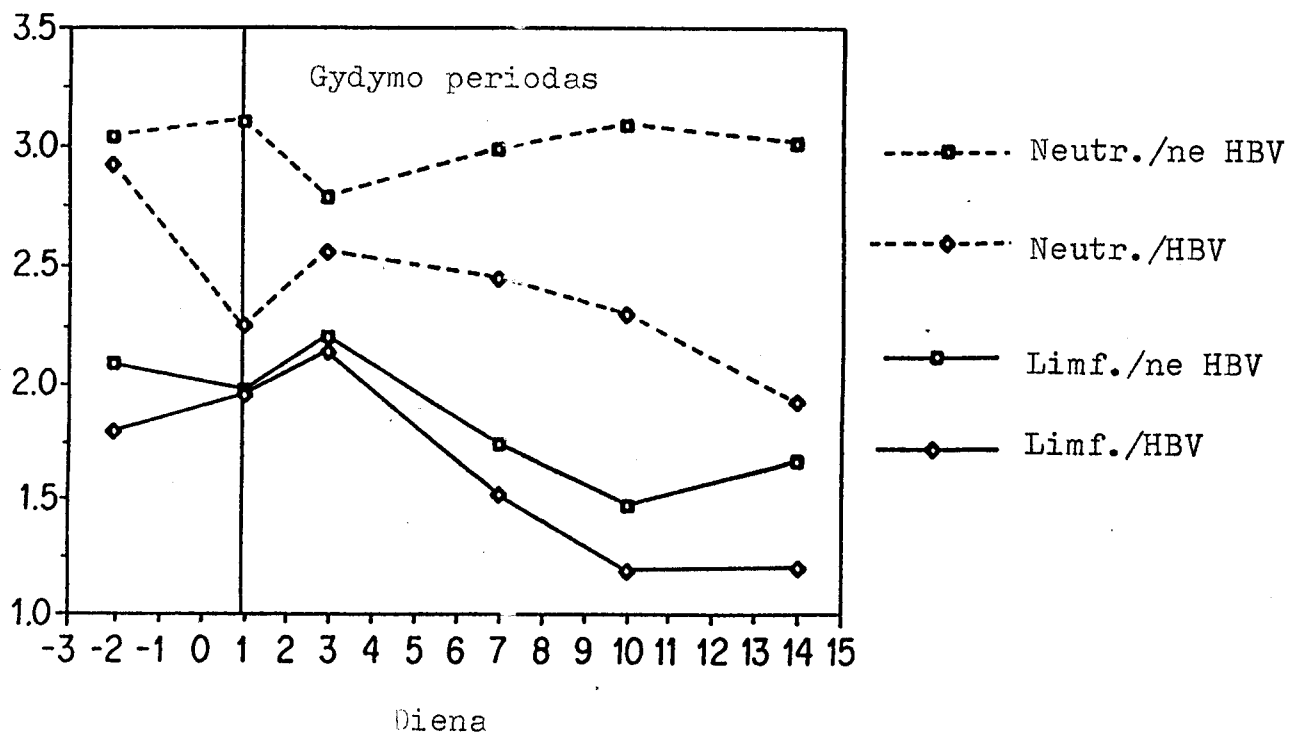
II PAV. Hepatitinių pacientų, gavusių 1.0 mg/kg dienai dozę, CD₄ skaičiavimo rezultatų pokyčiai



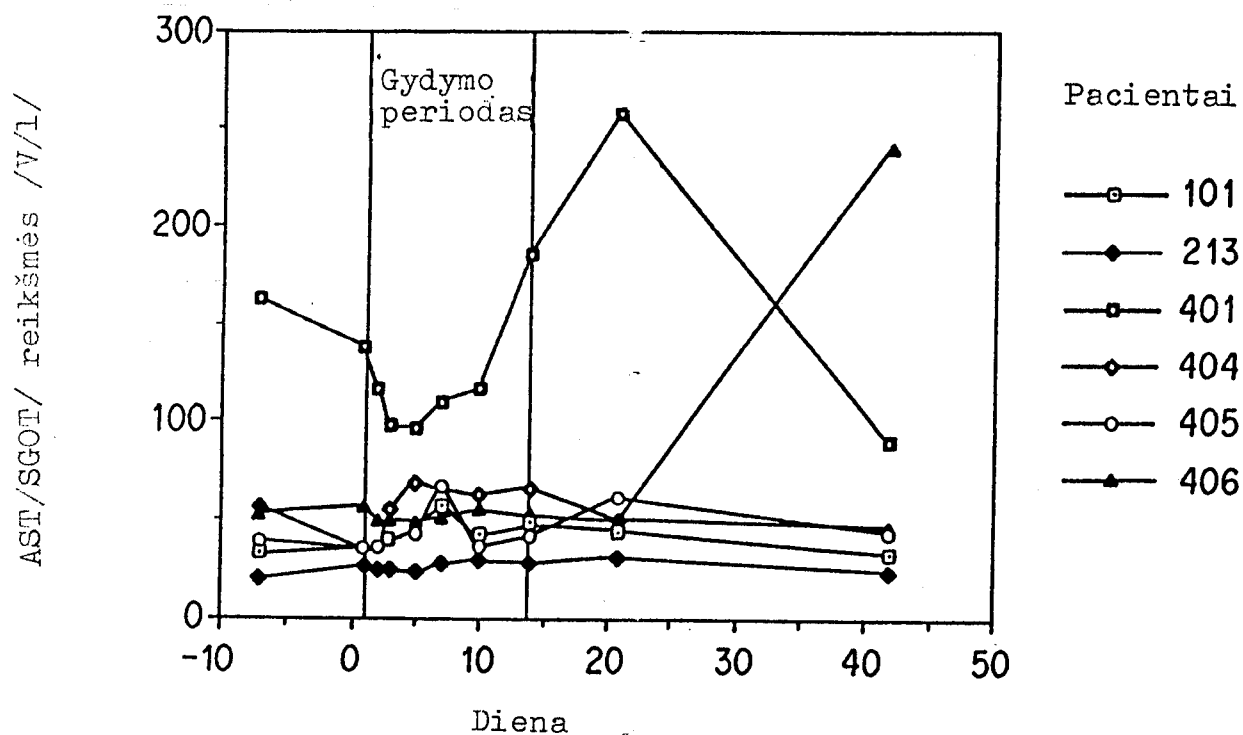
I2 PAV. Hepatitinių ir nehepatitinių pacientų WBC skaičiavimo rezultatų vidurkis

7/16

Neutrofilų ir limfocitų skaičiavimo
rezultatai/tūkst. ląst./mm³/

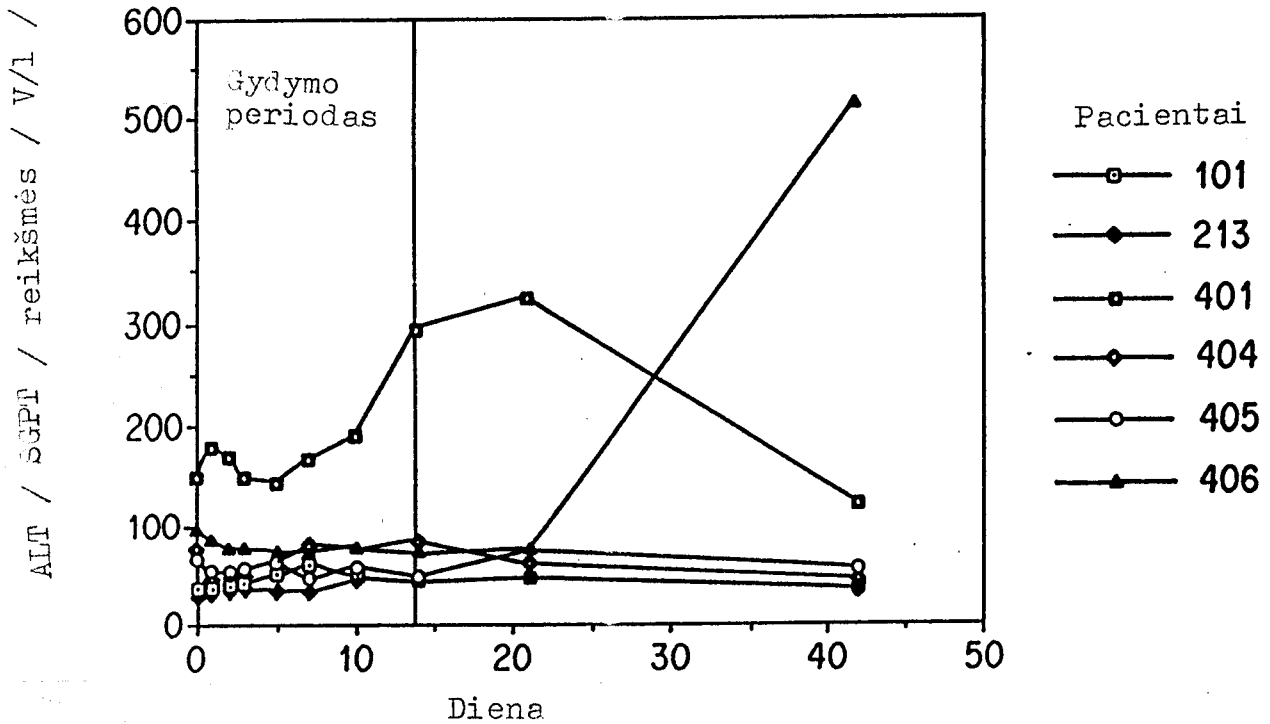


I3 PAV. Hepatitinių ir nehepatitinių pacientų neutrofilų ir limfocitų skaičiavimo rezultatai

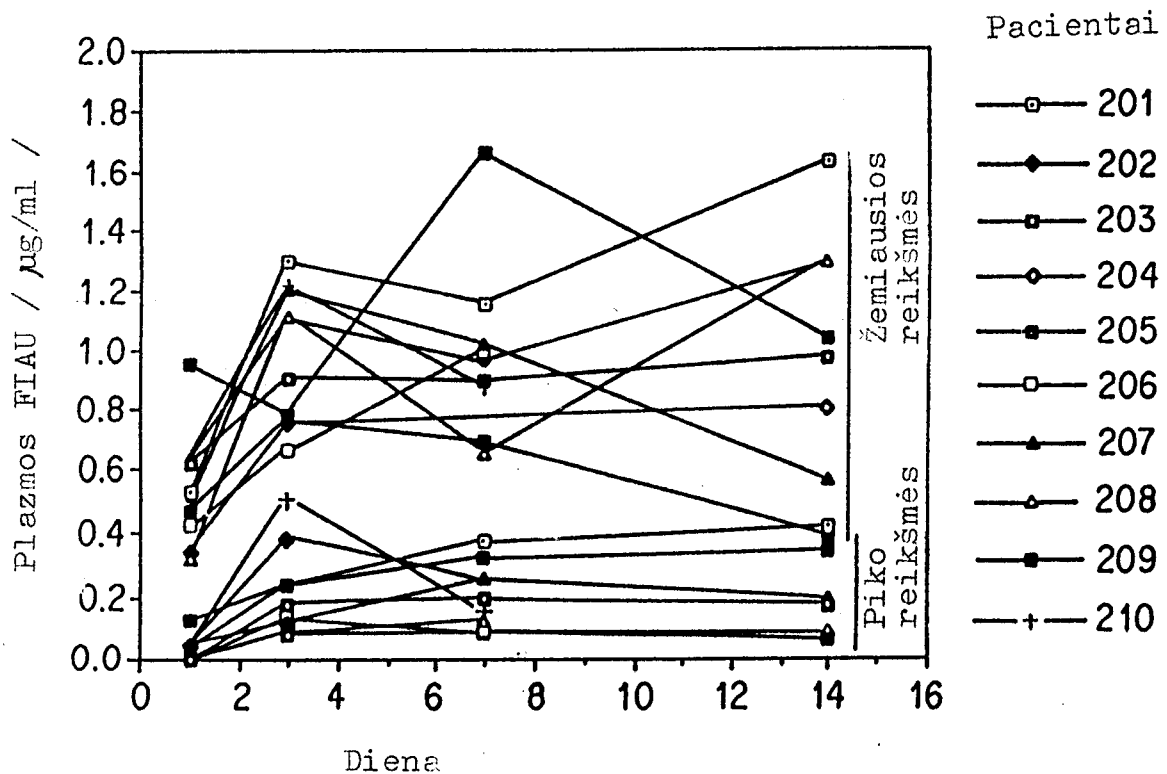


I4 PAV. FIAU /I mg/kg diena/ poveikis i hepatitinių pacientų AST

8/16

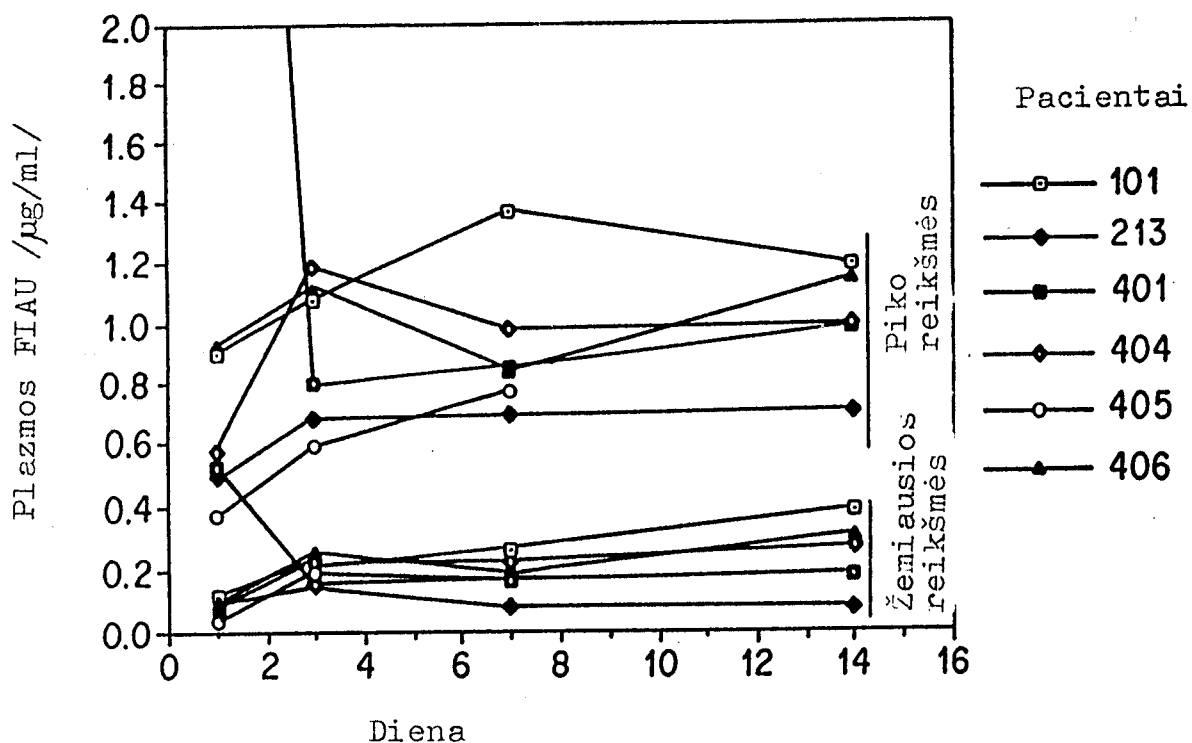


I5 PAV. FIAU /I mg/kg dienai/ poveikis į hepatitinių pacientų ALT

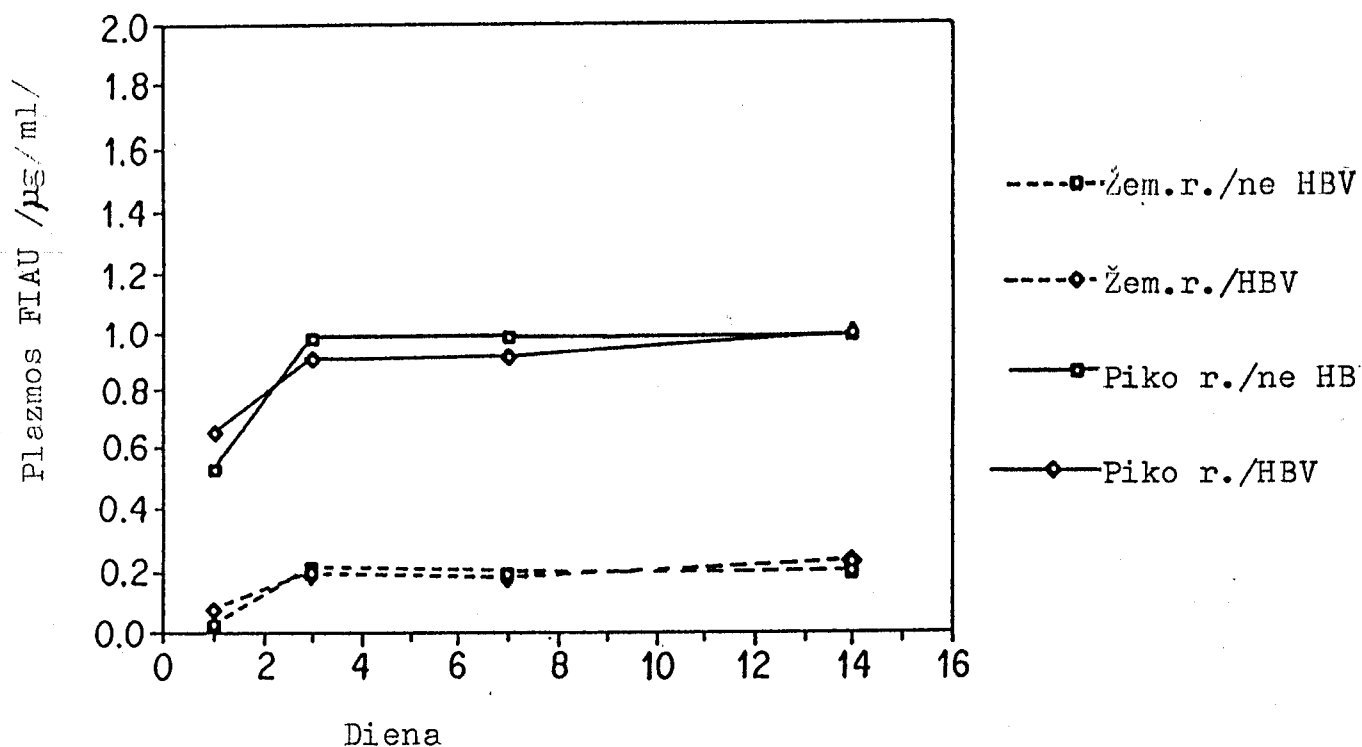


I6 PAV. Nehepatitinių pacientų, gavusių I.0 mg/kg dienai, FIAU plazmos lygiai

9/16

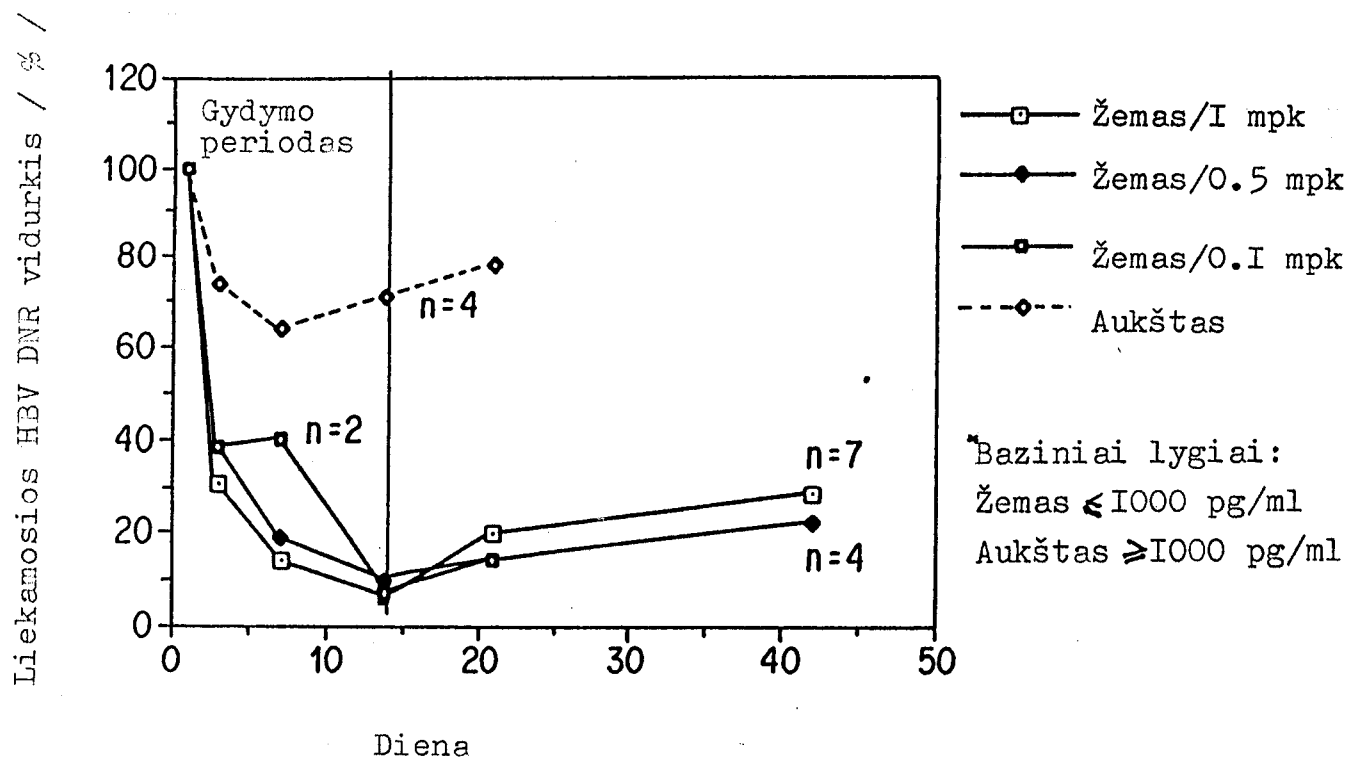


I7 PAV. Hepatitinių pacientų, gavusių 1.0 mg/kg dienos, FIAU plazmos lygiai



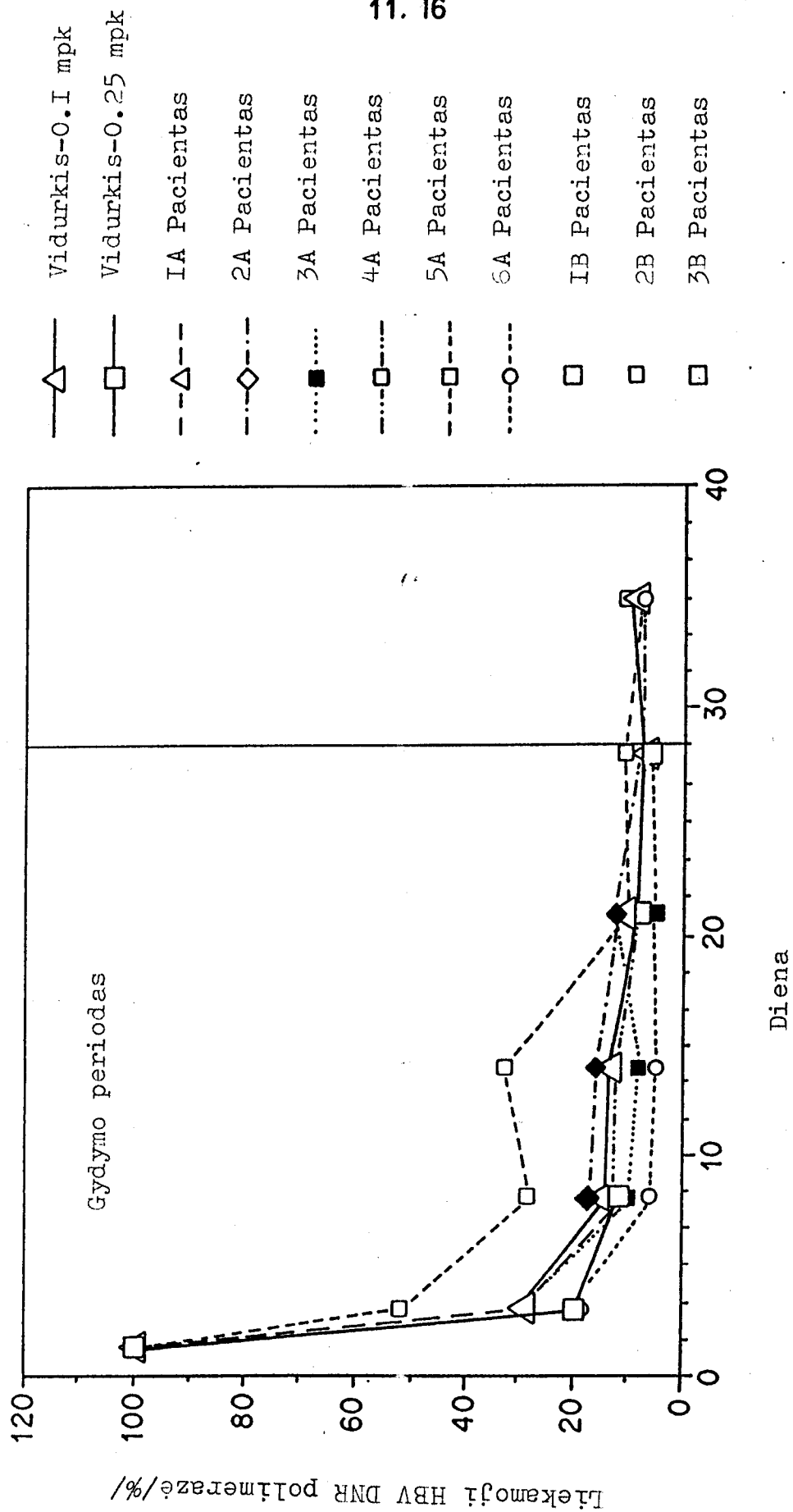
I8 PAV. Hepatitinių ir nehepatitinių pacientų FIAU koncentracijų plazmoje vidurkis

10/16

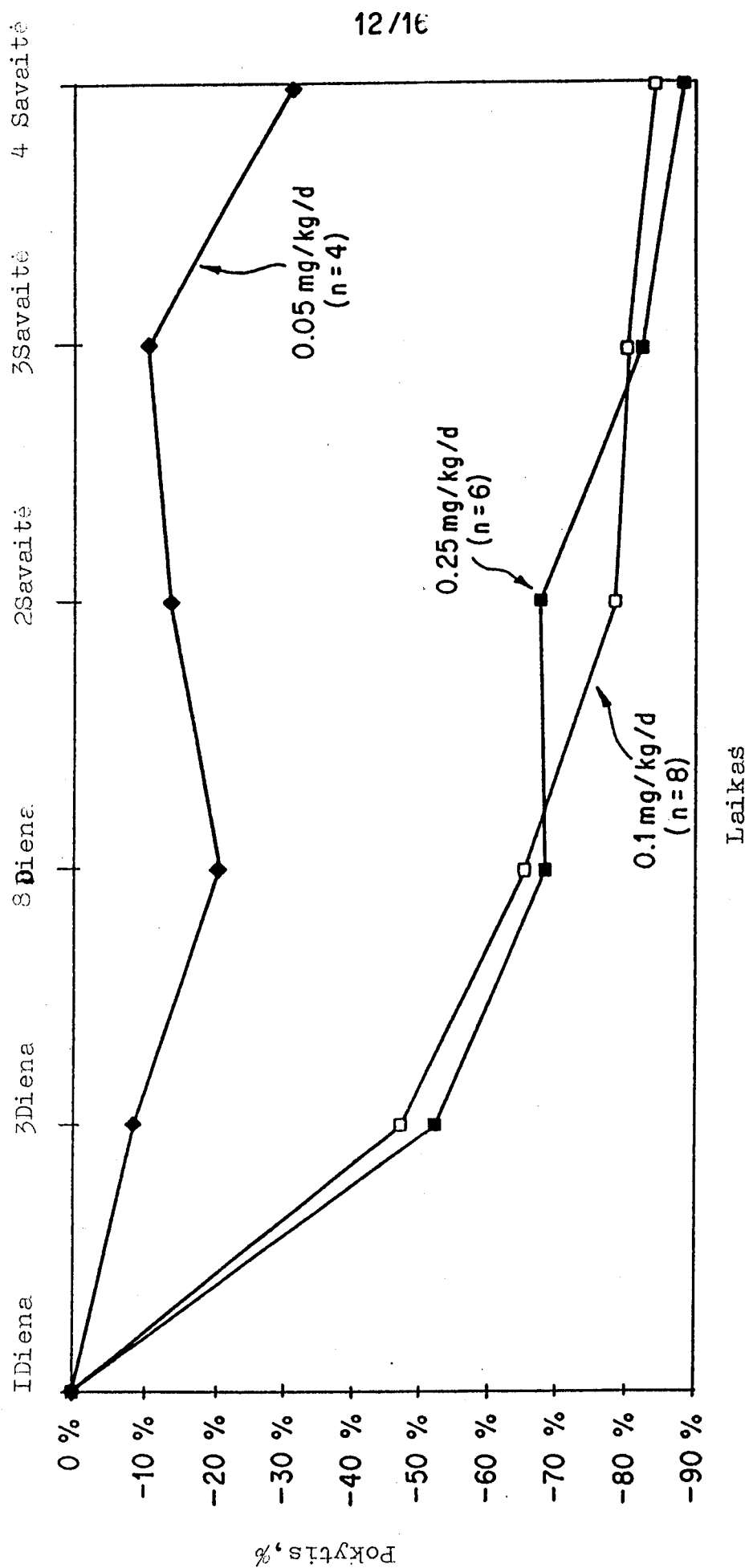


I9 PAV. Plazmos HBV DNR reakcijos į oralinį FIAU skirtumo priklausomybė nuo HBV DNR bazinio lygio*

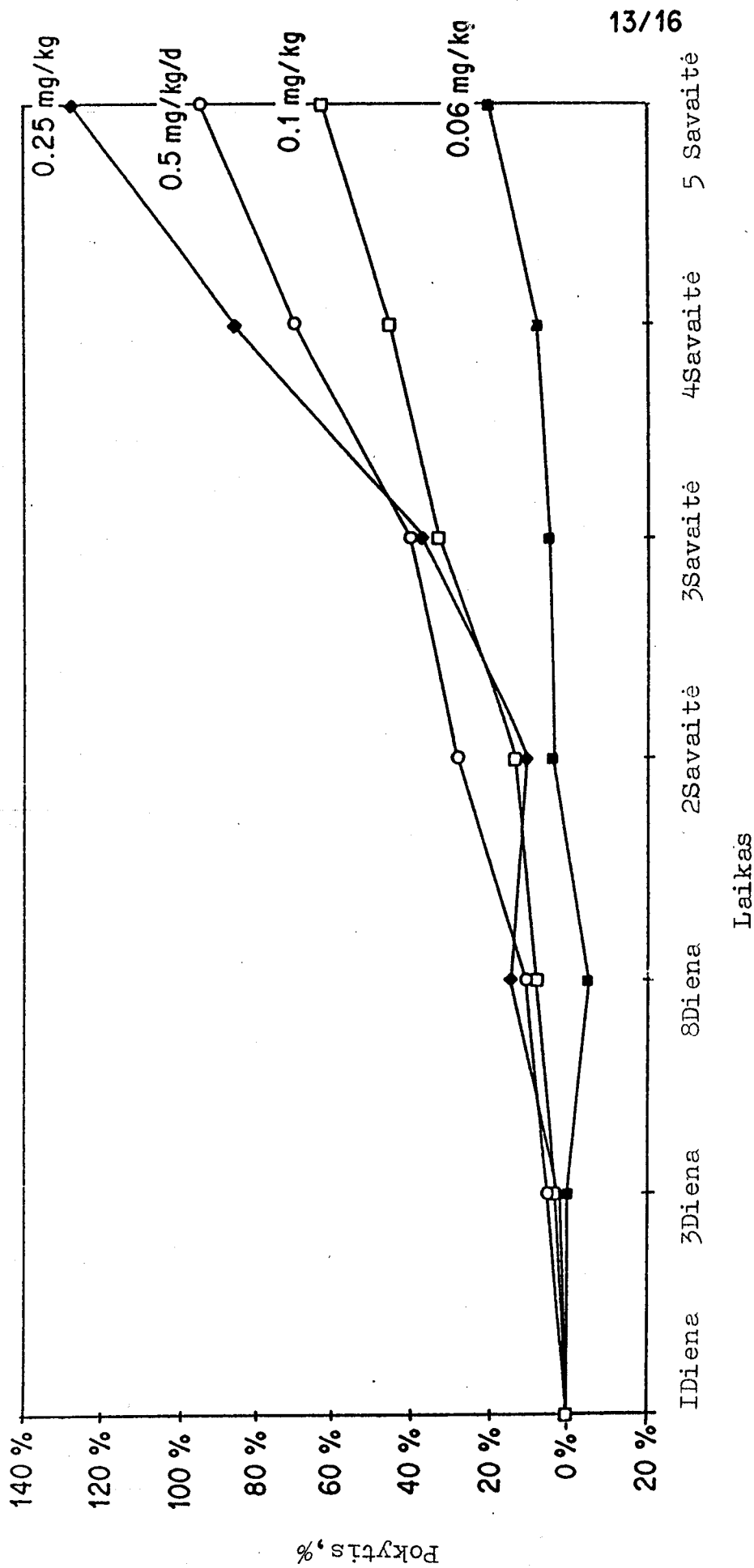
11. 16



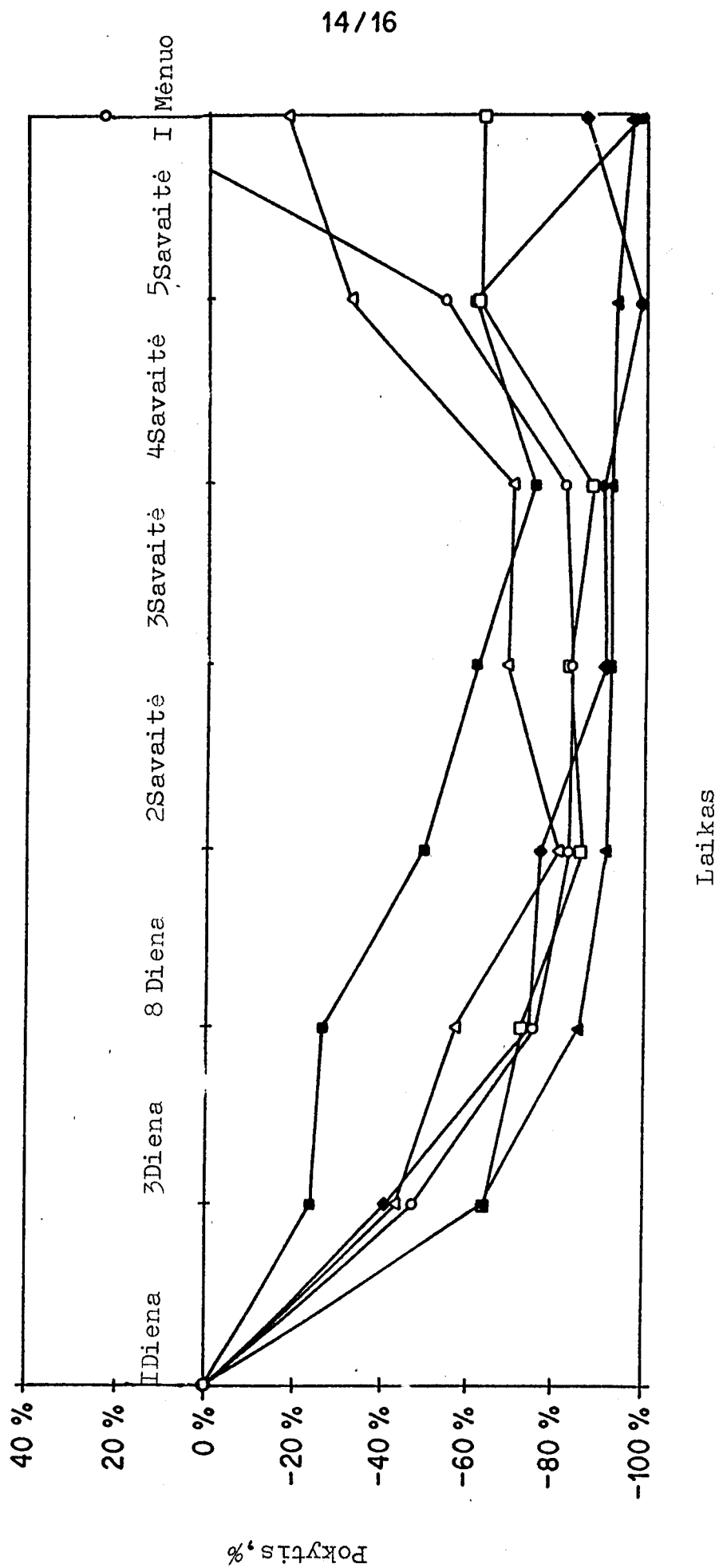
20 PAV. Oralinio FIAU / 0.1 & 0.25 mpk / povei-
kis į plazmos HBV DNR polimerazės lygius



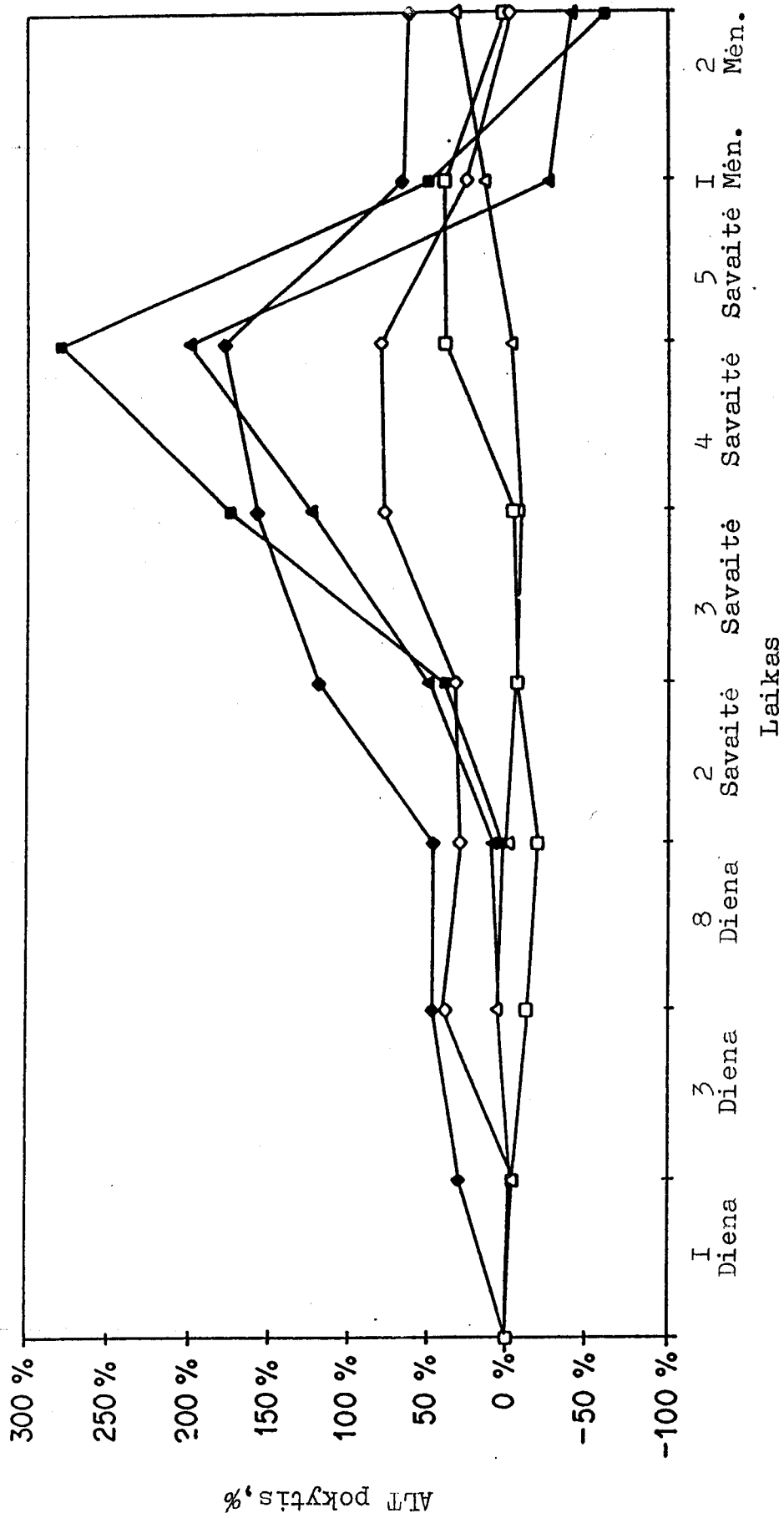
2I PAV. HBV DNR procentinio pokyčio vidurkio pri-
klausomybė nuo dozės



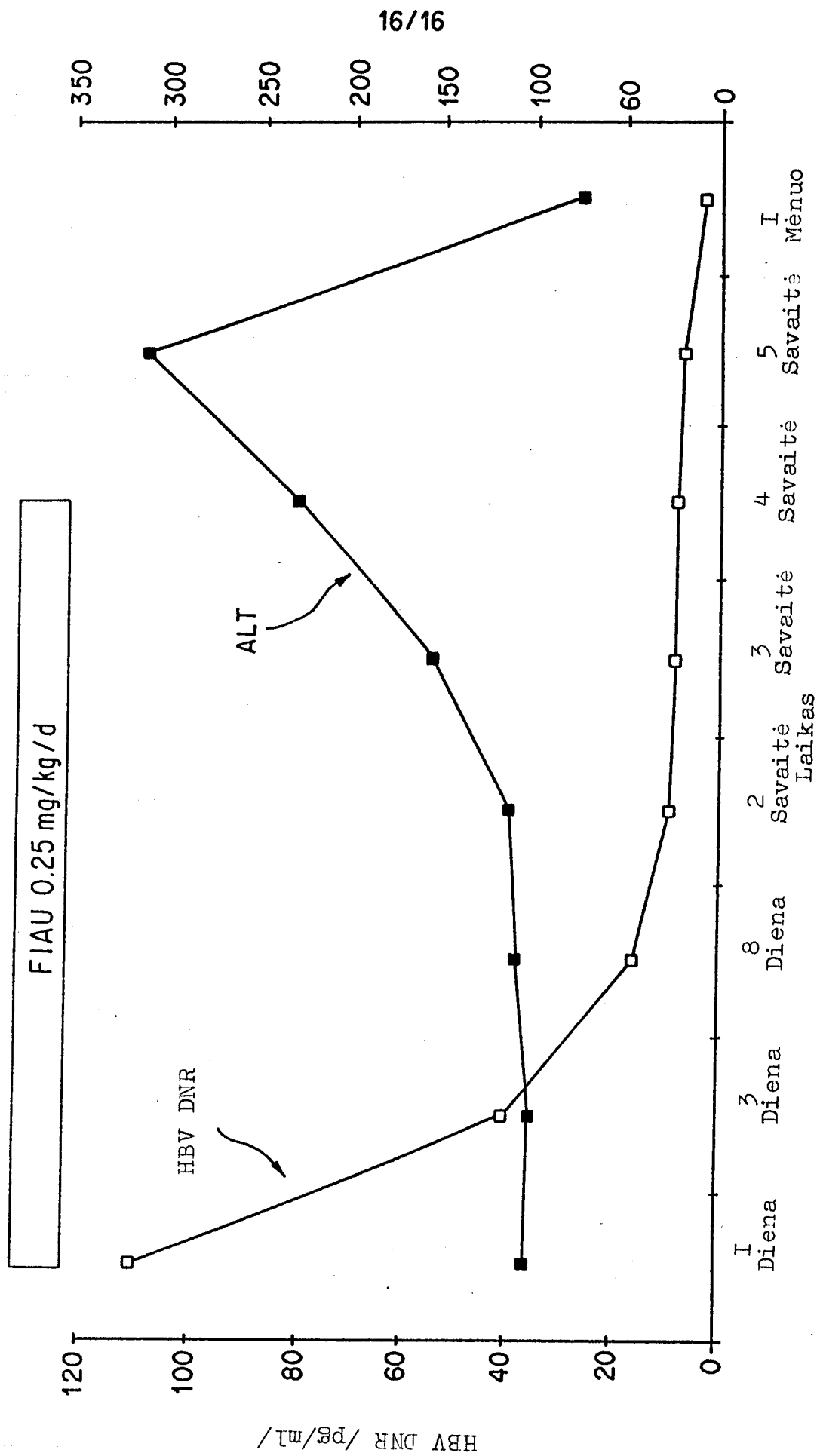
22 PAV. ALT procentinio pokyčio vidurkio priklausomybė nuo dozės



23 PAV. HBV DNR procentinis pokytis-0.25 mg/kg/d



24 PAV. ALT procentinis pokytis-0.25 mg/kg/d



25 PAV.