

PROFÁRMACOS ANTIVIRALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
DE LOS MISMOS

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. de Serie 62/898.679, presentada el 11 de septiembre de 2019, la cual se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

10

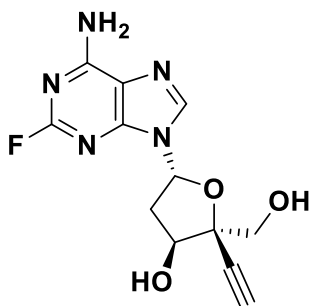
Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones antivirales útiles para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

15

Antecedentes de la invención

La 4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA) (MK-8591) representada por la Fórmula I:



(I)

20

es un análogo de nucleósido efectivo como inhibidor de la triptasa inversa de los nucleósidos

(Opinión actual sobre VIH y SIDA 2018, 13, 294-299) y es útil como un antirretroviral en el tratamiento y la profilaxis previa a la exposición de una infección por VIH-1. La EFdA se metaboliza en células en un
5 anabolito de trifosfato activo (EFdA-TP) que inhibe la transcriptasa inversa del VIH.

Sin embargo, la EFdA tiene una solubilidad en agua relativamente alta y un curso temporal de la concentración en plasma relativamente corto. Como
10 resultado, la EFdA puede proporcionar solo una duración limitada de la supresión viral cuando se administra a un paciente para el tratamiento de una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o por la profilaxis previa a la exposición. Por
15 consiguiente, existe la necesidad de formulaciones que puedan extender la duración de la supresión viral después de su administración. Los compuestos y preparaciones farmacéuticas de la presente invención satisfacen esa necesidad.

20

Compendio de la invención

Los compuestos antivirales de la presente invención son diésteres de EFdA y tienen solubilidad limitada en agua. Mientras que la EFdA tiene una
25 solubilidad acuosa de 0,877 mg/mL a pH fisiológico, los presentes diésteres de EFdA tienen una solubilidad

acuosa de menos de 0,03 mg/mL a pH fisiológico, preferiblemente de menos de 0,002 mg/mL. Estos diésteres de EFdA son cristalinos, son útiles para proporcionar una duración extendida de supresión del VIH, y pueden administrarse parenteralmente como una suspensión en un portador farmacéuticamente aceptable. Una dosis profiláctica preferida para un sujeto humano está en el rango de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 800 mg del diéster de EFdA administrado parenteralmente a intervalos de aproximadamente seis meses en un volumen de dosis de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mililitros por dosis. Una dosis de tratamiento preferida para un sujeto humano está en el rango de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 800 mg del diéster de EFdA administrado parenteralmente a intervalos de aproximadamente tres meses en un volumen de dosis de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mililitros por dosis.

Las formulaciones parenterales que contienen el compuesto antiviral de la presente invención pueden ser formulaciones secas que comprenden el compuesto antiviral junto con excipientes farmacéuticamente aceptables o suspensiones estables del compuesto antiviral en un medio acuoso o en base a aceite.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos:

La Figura 1 muestra un Difractograma de polvo de rayos X (XPRD) de EFdA.

5 La Figura 2 muestra datos proporcionados por la Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) y el Análisis termogravimétrico (TGA) de EFdA.

La Figura 3 muestra los datos de la DSC y el TGA para el Compuesto 2.

10 La Figura 4 muestra los datos del XPRD para el Compuesto 3.

La Figura 5 muestra los datos de la DSC para el Compuesto 3.

15 La Figura 6 muestra los datos del TGA para el Compuesto 3.

La Figura 7 muestra los datos del XPRD para el Compuesto 5.

La Figura 8 muestra los datos de la DSC para el Compuesto 5.

20 La Figura 9 muestra los datos del TGA para el Compuesto 5.

La Figura 10 muestra en forma gráfica los datos proporcionados en la Tabla 2.

25 La Figura 11 muestra en forma gráfica los datos proporcionados en la Tabla 3.

La Figura 12 muestra en forma gráfica los datos

en la Tabla 4.

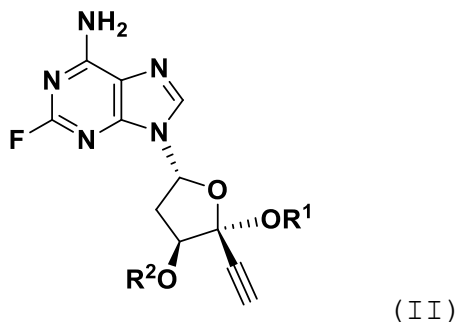
La Figura 13 muestra en forma gráfica los datos del Ejemplo 10.

La Figura 14 muestra los datos del XPRD para el
5 Compuesto 2.

La Figura 15 muestra los datos del XPRD para el Compuesto 6.

Descripción de las realizaciones preferidas

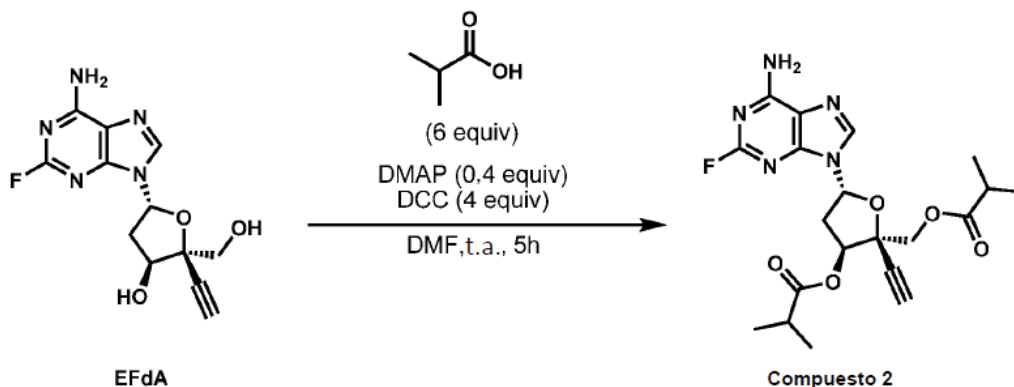
10 La supresión viral *in vivo* extendida se logra mediante diésteres representados por la Fórmula (II):



15 en donde R^1 y R^2 son independientemente $-C(=O)R^3$ y R^3 es un miembro del grupo que consiste en isopropilo, 3-pentilo, ciclopentilo y fenilmetilo. Los diésteres precedentes se preparan al hacer reaccionar la EFdA con el ácido o anhídrido ácido deseado y recuperando
20 el diéster como un compuesto cristalino. Los Ejemplos a continuación ilustran la preparación de los diésteres preferidos.

Preparación de isobutirato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-yl)-2-etinil-2-((isobutiriloxi)metil) tetrahidrofuran-3-ilo

5



Se agregó ácido isobutírico (8,4 g, 27,3 mmol, 6 equiv.) por goteo a una mezcla de EFdA (Compuesto 1) (3 g, 6,8 mmol, 1 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (499 mg, 2,73 mmol, 0,4 equiv.) en dimetilformamida (DMF) anhidra (100 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante LC-MS debido a la alquilación ocasional del grupo NH₂ observada por un tiempo de reacción prolongado. La mezcla de reacción se filtró entonces para quitar urea derivada. Se usó acetonitrilo para enjuagar la mezcla de reacción. Luego, la mezcla de reacción se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera y luego el disolvente se secó, filtró y

10

15

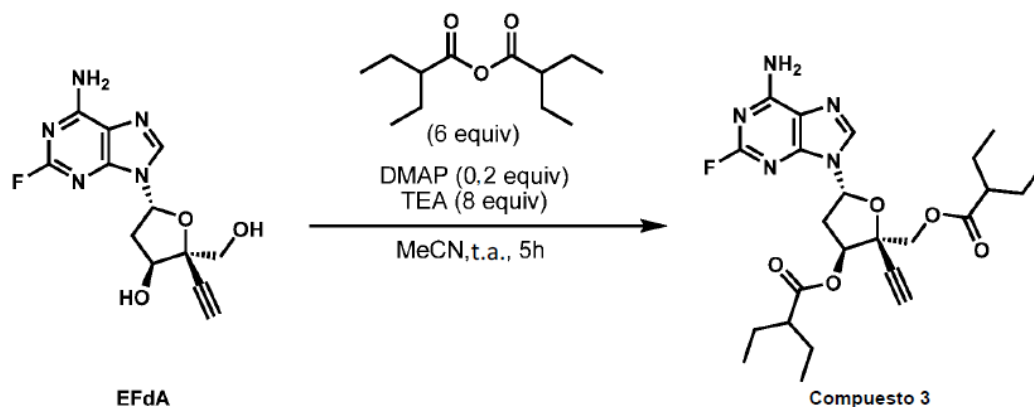
20

evaporó a presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 60-70% acetato de etilo (EtOAc) en hexanos para obtener el Compuesto 2 como un sólido vítreo. El sólido vítreo obtenido se dispersó en una cantidad mínima de isopropanol seguido por su evaporación rotatoria para obtener el Compuesto 2 puro como un sólido blanco (2,5 g, 85% de rendimiento). LC-MS (ESI+): m/z 434,49 [M+H]⁺.

Aproximadamente 250 mg/g del Compuesto 2 se suspendieron en solución acuosa de 0,25% de CMC-Na/0,5% TWEEN-80 (jeringabilidad de calibre 26) y se sometieron a estabilidad por 2 semanas a 40°C/75% de humedad relativa. La Figura 14 proporciona datos del XPRD para el Compuesto 6 de la suspensión incubada, antes de la incubación (gráfico inferior), después de una semana (gráfico medio) y después de dos semanas (gráfico superior), mostrando que el compuesto retiene buena cristalinidad en suspensión.

20

Preparación de 2-etilbutanoato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-2-(((2-etilbutanoil)oxi)metil)-2-etiniltetrahidrofuran-3-ilo



Se agregó 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (83 mg, 0,68 mmol, 0,2 equiv.) a 0°C a una mezcla de EFdA (1 g, 3,4 mmol, 1 equiv.), anhídrido 2-etilbutanoico (4,4 g, 20,4 mmol, 6 equiv.), trietanolamina (TEA) (3,8 mL, 27,2 mmol, 8 equiv.) en acetonitrilo anhidro (MeCN) (43 mL) y se enfrió hasta alcanzar 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a 0°C y luego durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se

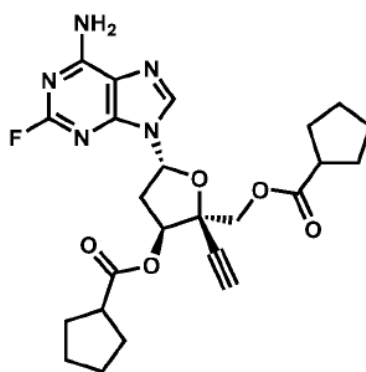
10 monitoreó mediante LC-MS debido a la alquilación ocasional del grupo NH₂ observada por un tiempo de reacción prolongado. La mezcla de reacción se aplacó con metanol y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material crudo resultante se purificó

15 mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 60-70% acetato de etilo (EtOAc) en hexanos para obtener el Compuesto 3 como un sólido vítreo. El sólido vítreo obtenido se dispersó en una cantidad mínima de isopropanol seguido por su evaporación

20 rotatoria para obtener el Compuesto 3 puro como un

sólido blanco (1,33 g, 80% de rendimiento). LC-MS (ESI+): m/z 490,56 $[M+H]^+$.

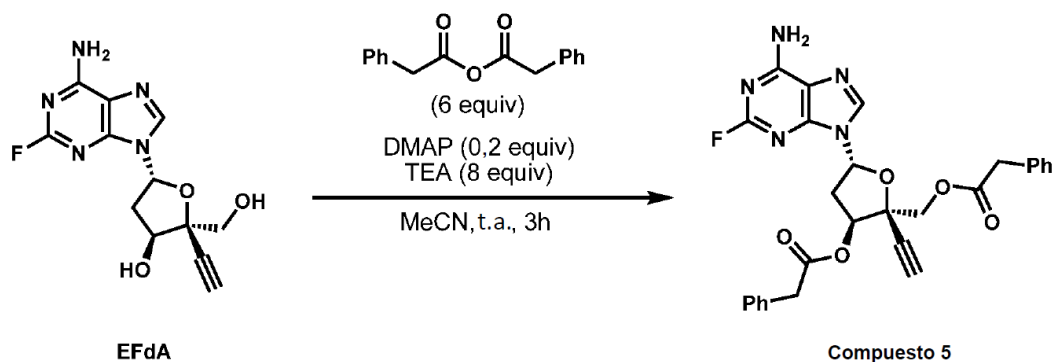
Preparación de ciclopentanocarboxilato de
5 (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-yl)-2-
(((ciclopentanocarbonil)oxi)metil)-2-
etiniltetrahidrofuran-3-ilo



Compuesto 4

10 El Compuesto 4 se preparó al usar el
procedimiento seguido por el Compuesto 2 pero usando
ácido ciclopentanoico en lugar de ácido isobutírico.
LC-MS (ESI+): m/z 486,44 $[M+H]^+$.

15 Preparación de 2-fenilacetato de (2R,3S,5R)-5-(6-
amino-2-fluoro-9H-purin-9-yl)-2-etinil-2-((2-
fenilacetoxi)metil)tetrahidrofuran-3-ilo



Se agregó 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (42 mg, 0,34 mmol, 0,2 equiv.) a 0°C a una mezcla de EFdA (499 mg, 1,7 mmol, 1 equiv.), anhídrido 2-fenilacético (2,6 g, 10,2 mmol, 6 equiv.), trietanolamina (TEA) (1,9 mL, 13,6 mmol, 8 equiv.) en acetonitrilo anhidro (MeCN) (22 mL) y se enfrió hasta alcanzar 0°C. La reacción se agitó durante 0,5 h a 0°C y luego hasta 3 h a temperatura ambiente. La reacción se monitorea mediante LC-MS debido a la alquilación ocasional del grupo NH₂ observada por un tiempo de reacción prolongado. La mezcla de reacción se aplacó con metanol y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 60-70% acetato de etilo (EtOAc) en hexanos para obtener el Compuesto 5 como un sólido vítreo. El sólido vítreo obtenido se dispersó en una cantidad mínima de isopropanol seguido por su evaporación rotatoria para obtener el Compuesto 5 puro como un sólido blanco (694 mg, 77% de rendimiento). LC-MS (ESI+): *m/z* 530,52

[M+H]⁺.

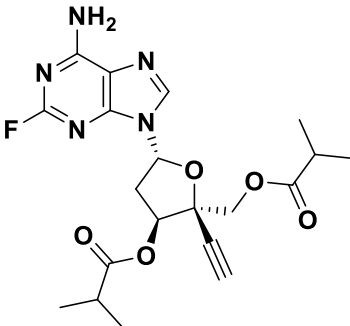
La Tabla 1 presenta los datos de caracterización del compuesto obtenidos mediante resonancia magnética nuclear (NMR) y cromatografía líquida - espectrometría de masas (LC-MS).

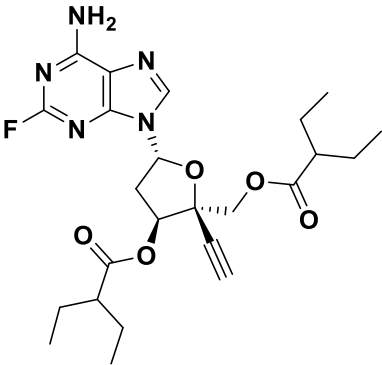
Benzoato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-2-((benzoiloxi)metil)-2-etiniltetrahidrofuran-3-ilo, Compuesto 6

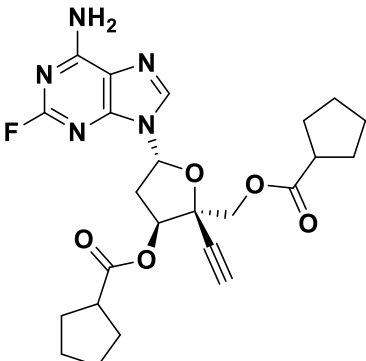
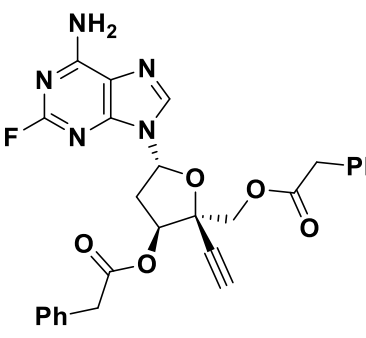
El Compuesto 6 se preparó usando el procedimiento similar al usado para el Compuesto 2 usando 4,5 equiv de ácido correspondiente. LC-MS (ESI⁺): *m/z* 502,41 [M+H]⁺. Aproximadamente 275 mg/g del Compuesto 6 se suspendieron en solución acuosa de 0,25% de CMC-Na/0,5% TWEEN-80 (jeringabilidad de calibre 26) y se sometieron a estabilidad por 2 semanas a 40°C/75% de humedad relativa. La Figura 15 proporciona datos del XPRD para el Compuesto 6 de la suspensión incubada, antes de la incubación (gráfico inferior), después de una semana (gráfico medio) y después de dos semanas (gráfico superior), mostrando que el compuesto retiene buena cristalinidad en suspensión.

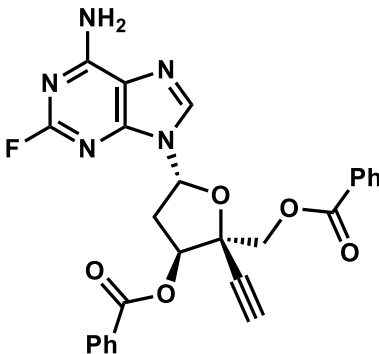
Tabla 1: Compuestos preferidos

Comp. No.	Estructura	Datos de caracterización (NMR y LC-MS)
-----------	------------	--

Comp. No.	Estructura	Datos de caracterización (NMR y LC-MS)
2		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,34 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,35 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,68 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 11,9, 1,5$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,18 (dt, $J = 13,6, 6,8$ Hz, 1H), 2,69 – 2,57 (m, 2H), 1,2 – 1,1 (m, 6H), 1,08 – 0,98 (m, 6H). MS-ESI: m/z 434,49 observada $(\text{M}+\text{H})^+$ Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_5$: C, 55,42; H, 5,58; N, 16,16. Encontrado: C, 55,48; H, 5,73; N, 15,94 Solubilidad acuosa (pH 7,4): 0,028 mg/mL

Comp. No.	Estructura	Datos de caracterización (NMR y LC-MS)
3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 39,8 Hz, 2H), 6,35 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,73 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 4,38 (dd, <i>J</i> = 11,8, 2,5 Hz, 1H), 4,24 (dd, <i>J</i> = 11,7, 2,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,20 (dt, <i>J</i> = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 2,61 (dt, <i>J</i> = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 2,29 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 5,6, 2,6 Hz, 1H), 2,13 (tt, <i>J</i> = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 1,72 – 1,31 (m, 8H), 0,88 (td, <i>J</i> = 7,5, 2,3 Hz, 6H), 0,80 – 0,66 (m, 6H). MS-ESI: m/z 490,56 observada (M+H) ⁺ Solubilidad acuosa (pH 7,4): <0,002 mg/mL

Comp. No.	Estructura	Datos de caracterización (NMR y LC-MS)
4		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,34 (s, 1H), 7,92 (d, J = 36,1 Hz, 2H), 6,34 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,68 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 11,6, 1,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,18 (dt, J = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,74 – 2,57 (m, 2H), 1,93 – 1,44 (m, 16H). MS-ESI: m/z 486,44 observada $(\text{M}+\text{H})^+$ Solubilidad acuosa (pH 7,4): <0,001 mg/mL
5		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, J = 37,3 Hz, 2H), 7,39 – 7,12 (m, 10H), 6,35 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,71 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,25 (d, J

Comp. No.	Estructura	Datos de caracterización (NMR y LC-MS)
		= 11,3 Hz, 1H), 3,88 - 3,71 (m, 3H), 3,63 (q, J = 15,8 Hz, 2H), 3,11 (dt, J = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 2,63 (dt, J = 12,5, 6,4 Hz, 1H). MS-ESI: m/z 530,52 observada (M+H)⁺ Solubilidad acuosa (pH 7,4): <0,002 mg/mL
6		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,09 (dt, J = 8,6, 1,4 Hz, 2H), 8,02 - 7,83 (m, 4H), 7,76 - 7,68 (m, 1H), 7,66 (td, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 7,6, 7,1, 1,7 Hz, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 6,54 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,16 - 6,08 (m, 1H), 4,72 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 2,85 (dt, J = 13,4,

Comp. No.	Estructura	Datos de caracterización (NMR y LC-MS)
		6,3 Hz, 1H). MS-ESI: m/z 502,41 observada (M+H) ⁺ Solubilidad acuosa (pH 7,4): <0,002 mg/mL

La discusión precedente y los Ejemplos son
ilustrativos y no deben considerarse limitantes. Otras
variantes en el entorno del espíritu de la presente
5 invención son posibles y estarán fácilmente presentes
para los expertos en la técnica.

Síntesis de las formas cristalinas estables

Ejemplo 1

10 El compuesto 2 (~200 mg) se disolvió
completamente en una cantidad mínima de acetona con
agitación. A continuación se evaporaron lentamente los
disolventes a temperatura ambiente. Esto resultó en
una muestra recristalizada como un polvo blanco.
15 Además pueden usarse otros disolventes incluido el
acetato de etilo, el metanol y el tetrahidrofurano.

Ejemplos generales para la formulación de compuestos de la invención

Todos los protocolos de formulación generaron una suspensión acuosa estable con jeringabilidad de calibre 26.

5 **Formulación de la EFdA.**

La EFdA se molió y se tamizó mediante un tamiz No. 80. Se agregó una solución de 0,25% de carboximetilcelulosa de sodio (CMC de sodio) preformada y 0,1% de monooleato de sorbitán polioxietilenado (20) (TWEEN-80) a aproximadamente 300 mg de EFdA (Compuesto 1) para proporcionar una suspensión de aproximadamente 1 gramo (300 mg de 1 + ~700 mg de solución de polímero) de la formulación final (aproximadamente 300 mg/g). Luego la suspensión se sometió a un baño de sonicación durante 10 min en un baño de hielo. La densidad de la formulación fue 1,064 g/mL y proporcionó una concentración de 319,2 mg/mL de EFdA.

20 **Ejemplo 2**

El compuesto 2 recristalizado se molió y tamizó mediante un tamiz No. 80, Serie de tamices estándar de los Estados Unidos para Paneles de tejido metálico (abertura de tamiz nominal 0,180 mm). Se tomaron 250 mg del Compuesto 2 en un recipiente adecuado y se agregó una solución de 0,25% de carboximetilcelulosa

de sodio (CMC) preformada y 0,1% de TWEEN-80 para
obtener 1 gramo (250 mg de Compuesto 2 + ~750 mg de
solución de polímero) de la formulación final (~250
mg/g). Luego la suspensión se sometió a sonicación con
5 sonda durante 5 min en un baño de hielo (Tiempo de
sonicación: 5 min; Amplitud del pulso: 20; Tiempo de
aplicación del pulso: 30 seg; Tiempo de pausa del
pulso: 20 seg).

10 **Ejemplo 3**

El compuesto 3 se molió y tamizó mediante tamices
No. 80, Serie de tamices estándar de los Estados
Unidos para Paneles de tejido metálico (abertura de
tamiz nominal 0,180 mm). Se tomaron 250 mg del
15 Compuesto 3 en un recipiente adecuado y se agregó una
solución de 0,25% de CMC de sodio preformada y 0,5% de
TWEEN-80 para obtener 1 gramo (250 mg de Compuesto 3 +
~750 mg de solución de polímero) de la suspensión
final (~250 mg/g). Luego la suspensión se sometió a
20 sonicación con sonda durante 5 min en un baño de hielo
(Tiempo de sonicación: 5 min; Amplitud del pulso: 20;
Tiempo de aplicación del pulso: 30 seg; Tiempo de
pausa del pulso: 20 seg). La densidad de la suspensión
fue de 1,004 g/mL. La suspensión anterior contenía
25 250,88 mg/mL del Compuesto 3 (~150 mg/mL de EFdA).

Ejemplo 4

El compuesto 5 se molió y tamizó mediante un tamiz No. 80, Serie de tamices estándar de los Estados Unidos para Paneles de tejido metálico (abertura de tamiz nominal 0,180 mm). Se colocaron 200 mg del Compuesto 5 en un recipiente adecuado y se agregó una solución de 0,25% de CMC de sodio preformada y 0,5% de TWEEN-80 para obtener 1 gramo (200 mg de Compuesto 5 + ~800 mg de solución de polímero) de la suspensión final (~200 mg/g). Luego la suspensión se sometió a sonicación con sonda durante 5 min en un baño de hielo (Tiempo de sonicación: 5 min; Amplitud del pulso: 20; Tiempo de aplicación del pulso: 30 seg; Tiempo de pausa del pulso: 20 seg). La densidad de la suspensión fue de 1,047 g/mL. La suspensión anterior contenía 209,4 mg/mL del Compuesto 5 (~115,97 mg/mL de EFdA).

Estudios farmacocinéticos (PK)

Animales: Los animales (ratas SD machos ~200-250 g y macacos Rhesus machos ~2-3 kg) se obtuvieron de un proveedor aprobado (SLAC Laboratory Animal Co. Ltd., Shanghái, China y/o Topgene Biotechnology, Wuhan, Provincia Hubei, China).

Aclimatación/Cuarentena: Después de su llegada, la salud general de los animales fue evaluada por un miembro del personal veterinario u otro personal

autorizado. Los animales fueron aclimatados por al menos 3 días antes de ser colocados en el estudio.

Alojamiento de los animales: Los animales fueron alojados en grupos durante su aclimatación y fueron
5 alojados individualmente durante el estudio. Se controlará el ambiente de la habitación de los animales (condiciones objetivo: temperatura 18 a 26°C, humedad relativa 30 a 70%, 12 horas de luz artificial y 12 horas de oscuridad). La temperatura y la humedad
10 relativa fueron monitoreadas diariamente.

Canulación de los animales: No

Los animales ayunaron al menos 12 horas antes de la administración. Todos los animales tuvieron acceso a la Dieta certificada para roedores y no roedores (No.
15 de Catálogo M01-F, SLAC Laboratory Animal Cl. Ltd., Shanghai, China) *ad libitum* 4 horas después de la dosificación.

El agua se sometió a autoclave antes de ser proporcionada a los animales *ad libitum*. Se realizaron
20 análisis periódicos del agua y se archivaron los resultados. No hubo contaminantes conocidos en la dieta o el agua que se esperara que, a los niveles de detección, interfirieran con el propósito, la realización o el resultado del estudio.

25 1. **Formulación de la dosis**

Formulación SC: Las suspensiones se prepararon el

día de la dosificación de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 2-5 anteriores, y las Tablas 2-4. Los animales fueron dosificados dentro de las cuatro horas posteriores a la preparación de la
5 suspensión. Se transfirieron dos alícuotas de 20 µL de cada suspensión preparada a 1,5 mL de tubos de microcentrifugación de polipropileno y la validación de la dosis se realizó mediante LC/UV o LC-MS/MS.

2. Administración de la dosis

10 Las suspensiones se administraron mediante inyección subcutánea (SC) siguiendo los procedimientos operativos estándar (SOP) de las instalaciones.

3. Recolección de muestras

Se recolectaron aproximadamente 200 µL de sangre
15 de la vena safena en cada punto de tiempo para ratas y 0,5 mL para macacos Rhesus. Todas las muestras de sangre se transfirieron a tubos de microcentrifugación que contenían 4 µL de K₂EDTA (0,5M) como anticoagulante y se colocaron sobre hielo húmedo hasta que se
20 procesaron para obtener plasma.

4. Procesamiento de sangre/plasma

Sangre: Las muestra de sangre se procesaron para obtener plasma mediante centrifugación a aproximadamente 4°C, 3000 g 15 min dentro de la media
25 hora posterior a su recolección. Las muestras de plasma se almacenaron en tubos de polipropileno, se

enfriaron rápidamente sobre hielo seco y se mantuvieron a -70 ± 10 °C hasta el análisis mediante LC/MS/MS.

5. Análisis de las muestras

5 Verificación de concentración de dosis

- Las alícuotas de la suspensión preparada se recogieron en la posición media de cada suspensión por duplicado.
- La concentración del ingrediente activo en cada alícuota se determinó mediante el método de LC/UV o LC/MS/MS.

Método bioanalítico y análisis de muestras

- Los métodos de LC-MS/MS para la determinación cuantitativa del ingrediente activo (compuesto de prueba) en una matriz biológica correspondiente no estuvieron sujetos a las BPL (Buenas Prácticas de Laboratorio).
- Se aplicó una curva de calibración con 8 estándares de calibración distintos de cero para el método que incluye un límite inferior de determinación cuantitativa (LLOQ).
- Se aplicó un conjunto de muestras de control de calidad (CC) que consistió en una concentración baja, media y alta para el método.
- El análisis de muestra del estudio se realizará simultáneamente con un conjunto de estándares de

calibración y dos conjuntos de muestras de CC usando el método de LC-MS/MS (si el número de muestras era superior a 48, se aplicaron entonces dos curvas de calibración con 2 conjuntos de muestras de CC).

▪ Criterios de aceptación:

Linealidad: se recalculó un mínimo de 6 estándares de calibración con un $\pm 20\%$ de sus valores nominales en plasma

Exactitud: Se recalculó un mínimo de 4 de 6 muestras de CC con un $\pm 20\%$ de sus valores nominales en plasma.

Especificidad: La concentración calculada media en la matriz única en blanco debería ser 0,5 veces el LLOQ.

Sensibilidad: el LLOQ tendrá como objetivo 1~3 ng/mL.

Arrastre: la concentración de arrastre calculada media en la matriz única en blanco inmediatamente después de la inyección estándar más alta debería ser LLOQ. Si el arrastre no podía cumplir con los criterios, entonces el porcentaje de arrastre debería estimarse siguiendo los SOP bioanalíticos internos.

6. Análisis de datos

Se analizaron los datos de concentración en

plasma con respecto al tiempo mediante abordajes no compartimentales usando el programa de software Phoenix WinNonlin 6.3. Se generaron $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, $T_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\text{inf})}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-\text{inf})}$, %F y gráficos de
5 concentración en plasma con respecto al perfil de tiempo.

Ejemplo 5:

Se sometieron varios profármacos incluida la EFdA
10 (1) como testigo a estudios PK de rata de única dosis a través de la vía de administración subcutánea. Todos los animales se inyectaron con dosis equivalentes de 10 mg/kg y una concentración de 4 mg/mL de EFdA como una suspensión acuosa en 0,5% de CMC-Na y 0,5% de
15 TWEEN-80. Aunque se observó una exposición similar, los compuestos 2, 3 y 5 exhibieron niveles en plasma de EFdA por encima del límite inferior de determinación cuantitativa (LLOQ) durante más de una semana con una $C_{\text{máx}}$ mucho más baja que para la EFdA.

20 La Tabla 2 muestra los datos de PK de rata para los Compuestos 1, 2, 3 y 5 después de la administración subcutánea (SC) a una dosis equivalente de 10 mg/kg de la EFdA. Los datos en forma gráfica se muestran en la Figura 10.

25

Tabla 2: PK de ratas SC: los niveles de EFdA para

EFdA, Compuestos 1, 2, 3 y 5

	SC Comp 1 (EFdA)	SC Comp 2	SC Comp 3	SC Comp 5
Dosis de EFdA (mg/kg)	10	10	10	10
Concentración de EFdA (mg/kg)	4	4	4	4
Excipientes	0,5% CMC-Na / 0,5% TWEEN-80			
T_{1/2} (h)	1,3 ± 0,2	17 ± 4	NC	12 ± 4
MRT_{0-último} (h)	1,6 ± 0,1	12 ± 1,2	20 ± 4	13 ± 3
T_{máx} (h)	0,5	2 ± 1,1	4 ± 2,3	7 ± 0
C_{máx} (nM)	11.548 ± 3.173	1.795 ± 337	287 ± 177	968 ± 374
AUC_{0-último} (nM*h)	22.528 ± 1.680	19.771 ± 1.219	6.475 ± 2.909	18.516 ± 4.409
AUC_{0-inf} (nM*h)	23.235 ± 2.000	22.745 ± 748	NC	19.993 ± 3.525

Ejemplo 6:

Después de la optimización, los estudios PK en ratas SC se realizaron nuevamente con una dosis equivalente alta de 100 mg/kg a una concentración equivalente de 120 mg/mL para el Compuesto 3, 116 mg/mL para el Compuesto 5 y 319 mg/mL de EFdA, respectivamente. El Compuesto 3 proporcionó una $C_{\text{máx}}$ retrasada y 100 veces inferior que la EFdA. Además, se observó una semivida y una vida de residencia media mejoradas, lo que hace que el Compuesto 3 y el Compuesto 5 sean adecuados para la profilaxis.

La Tabla 3A y la Tabla 3B muestran los datos PK de ratas para los Compuestos 1, 3 y 5 luego de la administración SC. Los datos para el Compuesto 3 se muestran en forma gráfica en la Figura 11.

15

Tabla 3A: PK de rata SC: Niveles de la EFdA para la EFdA y el Compuesto 3

	SC Comp 3	SC Comp 3	SC Comp 1 (EFdA)	SC Comp 1 (EFdA)
Dosis de EFdA (mg/kg)	10	100	100	10
Excipientes	0,5% CMC-Na /	0,25% CMC- Na / 0,1%	0,25% CMC- Na / 0,1%	0,5% CMC- Na

	0,5% TWEEN-80	TWEEN-80	TWEEN-80	/ 0,5% TWEEN-80
Conc. de EFdA (mg/mL)	4	120	319	4
T_{1/2} (h)	NC	474 ± 168	99 ± 13	1,3 ± 0,2
MRT_{0-último} (h)	20 ± 4	456 ± 17	67 ± 24	1,6 ± 0,1
T_{máx} (h)	4 ± 2,3	312 ± 0	1 ± 0	0,5
C_{máx} (nM)	287 ± 177	66 ± 21	7.429 ± 1.584	11.548 ± 3.173
AUC_{0-último} (nM*h)	6.475 ± 2909	38.306 ± 101	158.500 ± 17	22.528 ± 1.680
AUC_{0-inf} (nM*h)	NC	52.531 ± 39	159.373 ± 16	23.235 ± 2.000

Tabla 3B: PK de rata SC: Niveles de EFdA para la EFdA y el Compuesto 5

	SC Comp 5	SC Comp 1 (EFdA)
Dosis de EFdA (mg/kg)	100	100

Excipientes	0,25% CMC-Na / 0,1% TWEEN-80	
Conc. de EFdA (mg/mL)	116	319
T_{1/2} (h)	363 ± 411	99 ± 13
MRT_{0-último} (h)	225 ± 64	67 ± 24
C_{máx} (nM)	244 ± 54	7.429 ± 1.584
AUC_{0-último} (nM*h)	68.848 ± 16.728	158.500 ± 17
AUC_{0-inf} (nM*h)	129.209 ± 117.423	159.373 ± 16

Ejemplo 7:

Después del análisis PK de rata, el abordaje se cambió a no roedores, es decir, al macaco Rhesus. El

5 Compuesto 5 y la EFdA se sometieron a estudios PK de macacos Rhesus de única dosis a través de la ruta subcutánea de administración con una dosis equivalente de 50 mg/kg de EFdA. Las suspensiones acuosas contenían 0,25% de CMC-Na y 0,1%/0,5% de TWEEN-80 con

10 concentración equivalente de 116 mg/mL y 319 mg/mL de EFdA para el Compuesto 5 y la EFdA respectivamente. Con el Compuesto 5 se observaron niveles en plasma de EFdA por encima del LLOQ por más de un mes con una C_{máx}

24 veces inferior que la EFdA.

La Tabla 4 muestra los datos de PK de Rhesus para los Compuestos 1 y 5 después de la administración SC a una dosis equivalente de 50 mg/kg de EFdA. Los datos se muestran en forma gráfica en la Figura 12.

Tabla 4: PK de Rhesus SC: Niveles en plasma de EFdA después de la dosificación de EFdA o el Compuesto 5 en plasma

	EFdA SC EFdA (Plasma)	Compuesto 5 SC EFdA (Plasma)
Dosis de EFdA (mg/kg)	50	50
Excipientes	0,25% CMC-Na 0,1% TWEEN-80	0,25% CMC-Na 0,5% TWEEN-80
Conc. de EFdA (mg/mL)	319	116
T_{1/2} (h)	165 ± 56	1.063 ± 608
MRT_{0-último} (h)	79 ± 37	1.449 ± 517
T_{máx} (h)	4 ± 3,6	264 ± 125
C_{máx} (nM)	3.060 ± 1.058	128 ± 52
C_{42días} (nM)	0,6 ± 0,3	60 ± 16
AUC_{0-último} (nM*h)	135.691 ±	143.330 ±

	22.574	33.727
AUC_{0-inf} (nM*h)	135.748 ± 22.594	145.643 ± 32.180

El medio de suspensión para los compuestos de la presente puede ser un vehículo acuoso tal como agua para la inyección (WFI) o un vehículo de aceite vegetal tal como aceite de sésamo, aceite de oliva y
5 similar. El medio de suspensión también puede contener excipientes farmacéuticamente aceptables tales como tensioactivos no iónicos, agente de suspensión o floculación, conservantes, soluciones amortiguadoras, ajustadores de toxicidad, agentes quelantes,
10 antioxidantes y similares.

Para la profilaxis, una dosis profiláctica preferida para un sujeto humano está en el rango de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 800 mg del compuesto antiviral administrado parenteralmente a
15 intervalos de aproximadamente seis meses (semestral) en un volumen de dosis de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mililitros (mL) por dosis.

Para el tratamiento de un paciente humano, la cantidad efectiva del compuesto antiviral de la presente invención varía preferiblemente de
20 aproximadamente 80 mg a aproximadamente 800 mg a un volumen de dosis de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mL por dosis, más preferiblemente

una cantidad efectiva en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg, para un régimen de dosificación de tres meses. Sin embargo, el régimen de dosificación puede variar, dependiendo del intervalo
5 de tiempo entre las dosis administradas en un régimen de dosificación particular.

La expresión "cantidad efectiva" tal como se usa en la presente y en las reivindicaciones significa una cantidad del compuesto antiviral suficiente para
10 inhibir la transcriptasa inversa del VIH, inhibir la replicación del VIH, ejercer un efecto profiláctico y/o ejercer un efecto terapéutico después de la administración.

El término "administración" y sus variantes, por ejemplo, la expresión "administrar un compuesto", con
15 referencia al método de tratamiento reivindicado significa proporcionar el compuesto antiviral al paciente e incluye la auto-administración así como la administración al paciente por otra persona.

20 Preferiblemente, las suspensiones parenterales adecuadas para su inyección contienen el presente compuesto antiviral en una cantidad en el rango de aproximadamente 3 a 45 por ciento en peso, en base al peso de la suspensión. El tamaño de partícula
25 preferido es no mayor que aproximadamente 50 micrómetros (μm), más preferiblemente un tamaño de

partícula promedio en el rango de aproximadamente 6 μm a aproximadamente 15 μm .

Los agentes de floculación o de suspensión preferidos son los polímeros lineales, particularmente
5 las celulosas sustituidas tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y similares.

Los tensioactivos preferidos son los tensioactivos no iónicos. El tensioactivo
10 particularmente preferido es monooleato de sorbitán polioxietilenado (20) (TWEEN-80).

Además de las formas de dosificación parenterales, los compuestos de la presente también pueden administrarse en formas de dosificación oral y como
15 implantes.

Las formas de dosificación que contienen los compuestos de la presente también pueden incluir agentes anti-VIH y/o anti-HBV adicionales tales como cabotegravir, dolutegravir, doravirina, evilegravir,
20 lesiverina, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida fumarato, lamivudina y similares.

La invención proporciona además, en varias realizaciones, un método de profilaxis de viremia o un tratamiento de una infección viral en un paciente en
25 donde se indica médicamente la inhibición de una transcriptasa inversa que comprende la administración

al paciente de una cantidad o concentración efectiva de un compuesto de la Fórmula (II). Más específicamente, el compuesto de la Fórmula (II) puede administrarse en una formulación que proporciona una liberación lenta o controlada o sostenida de EFdA de estos profármacos. Más específicamente, el compuesto de la Fórmula (II) puede formularse como una suspensión acuosa, soluciones y puede encapsularse en partículas para liberación incluido el PLGA y otros materiales conocidos en la técnica. Más específicamente, la infección viral puede ser causada por VIH o VHB. Las rutas de administración para estos profármacos pueden incluir, a modo no taxativo, oral, parenteral y liberación de implantes (composición y dispositivo de entrega de fármaco). En el método para el tratamiento o prevención de la infección viral, el método puede comprender además un agente anti-VIH y/o anti-VHB adicional que incluye a modo no taxativo, cabotegravir, dolutegravir, doravirina, elvitegravir, lersiverina, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida fumarato, lamivudina, y similares.

Ejemplo 8

La concentración de tensioactivo se optimizó con 0,3% y 0,5% de metilcelulosa en una formación que contenía 400 mg/gm del Compuesto 5 micronizado. Se

prepararon formulaciones con diferentes concentraciones de TWEEN-80 (0,1, 0,2 y 0,3%). No se observó un efecto significativo de la concentración de tensioactivo en viscosidad, flujo y tiempo de redispersión en las formulaciones después de 10 días de almacenamiento. Las observaciones se indican en la Tabla 5.

Tabla 5: Optimización de la concentración de tensioactivo con 400 mg/gm del Compuesto 5

Composición	Concen. de tensioactivo TWEEN-80	Jeringabilidad (26G)	Viscosidad	Flujo	Tiempo que demora en resuspenderse
0,3% de metilcelulosa	0,1 %	✓	++++	++++	2,2 Min.
	0,2 %	✓	++++	++++	2,5 Min.
	0,3 %	✓	++++	++++	2,3 Min.
0,5% de metilcelulosa	0,1 %	✓	++++	++++	2,5 Min.
	0,2 %	✓	++++	++++	2,5 Min.
	0,3 %	✓	++++	++++	3,0 Min.

Viscosidad: ++++ Levemente viscoso, +++ Viscoso, ++ Muy viscoso, + Semisólido

Flujo: + Sin flujo, ++ Menos flujo, +++ Buen flujo, ++++ Muy buen flujo ✓: Aplicable con jeringa

15 Ejemplo 9

Se preparó un lote a granel (40 gm) de la suspensión del Compuesto 5 con una concentración de

0,3% de metilcelulosa y 0,2% de TWEEN-80. Aunque las concentraciones de polímero y tensioactivo se optimizaron con 40 % en peso de concentración de fármaco, también se preparó un lote a granel con 35 % en peso de concentración de fármaco durante los estudios de estabilidad acelerados y de largo plazo. La composición de la formulación cargada en una cámara de estabilidad se proporciona en la Tabla 6. A continuación se proporciona un procedimiento de manufactura detallado de la preparación y composición de la formulación.

Tabla 6: Composición de la formulación

Ingrediente	Cantidad (mg/g)	Cantidad, g/40 g
Compuesto 5	350	14
Metilcelulosa	3	0,120
TWEEN-80	2	0,08
Agua para inyección (WFI)	645	25,8

Se añadió metilcelulosa lentamente a la cantidad necesaria de agua para la inyección (WFI) en un frasco de vidrio con agitación continua. La mezcla resultante se agitó hasta que la solución fue clara y no tuvo grumos usando un agitador magnético. Se agregó TWEEN-

80 (0,08 g) a la solución obtenida y se agitó bien.

El Compuesto 5 micronizado (14 g; tamaño de partícula promedio 11 μm) se añadió lentamente al polímero preparado, la solución tensioactiva en 5 agitación vigorosa a 1400 rpm usando un agitador magnético. Después de la adición completa del Compuesto 5, la suspensión obtenida se agitó (600 rpm) durante 20 minutos para dispersar uniformemente las partículas.

10 La formulación preparada se caracterizó por diversas propiedades fisicoquímicas tales como ensayo, pH, % de pureza, redispersabilidad, inyectabilidad, forma polimórfica y tamaño de partícula. Los resultados se presentan en la Tabla 7.

15

Tabla 7: Caracterización fisicoquímica de la formulación en preparación

Parámetro de prueba	
Apariencia	Dispersión blanca
pH	5,78
Ensayo por HPLC (% indicado en la etiqueta)	108,8 %
% de pureza	99,34 %
Redispersabilidad	Sí

Inyectabilidad	Sí
Forma polimórfica	Igual a API
Tamaño de partícula promedio	14 µm

La formulación que se muestra en la Tabla 6 se consideró aceptable en base a las características que se muestran en la Tabla 7.

5

Ejemplo 10

Las suspensiones acuosas de EFdA y de los Compuestos 3 y 5 se administraron subcutáneamente al macaco Rhesus, se evaluaron las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) periódicamente recuperadas y los datos farmacocinéticos. Los resultados observados se presentan en las Tablas 8, 9 y 10, para ambos compuestos y en la Figura 13 para el Compuesto 5.

15 **Tabla 8: PK de Rhesus SC: Niveles de PBMC de EFdA-TP después de la dosificación del Compuesto 5 o EFdA**

	Compuesto 5 SC: EFdA-TP (PBMC)	EFdA SC: EFdA-TP (PBMC)
Dosis nominal de EFdA (mg/kg)	50	50
Formulación	0,25% CMC-Na / 0,5% TWEEN-80	0,25% CMC-Na / 0,1% TWEEN-80

Conc. de EFdA (mg/mL)	116	319
Volumen de dosis (mL/kg)	0,43 (vol. tot. 1,39 mL)	0,16 (vol. tot. 0,47 mL)
T_{1/2} (d)	31 ± 17	12 ± 5
MRT_{0-último} (d)	72 ± 19	6 ± 1
MRT_{0-inf} (d)	73 ± 21	6 ± 1
T_{máx} (d)	21 ± 13	2 ± 0
C_{máx} (μM)	192 ± 96	789 ± 154
C_{último} (μM)	0,71	0,03
AUC_{0-último} (μM*h)	233.2743 ± 37.553	127.176 ± 29.205
AUC_{0-inf} (μM*h)	234.062 ± 37.077	127.201 ± 29.225

Tabla 9: PK de Rhesus SC: Niveles en plasma de EFdA y PBMC de EFdA-TP después de la dosificación del Compuesto 3

	Compuesto 3 SC: EFdA (Plasma)	Compuesto 3 SC: EFdA-TP (PBMC)
Dosis nominal de EFdA (mg/kg)	50	
Formulación	0,25% CMC-Na / 0,5%TWEEN80	
Conc. de EFdA (mg/mL)	150	
Volumen de dosis	0,335 (vol. tot. 1,57 mL)	

(mL/kg)		
T_{1/2} (h)	566 ± 344	1,022 ± 463
MRT_{0-último} (h)	1.071 ± 488	394 ± 36
T_{máx} (h)	440 ± 270	784 ± 485
C_{máx} (nM)	40 ± 28	627 ± 60
AUC_{0-último} (nM*h)	35.385 ± 18.522	807.473 ± 519.381
AUC_{0-inf} (nM*h)	45.293 ± 14.840	1.447.998 ± 576.163

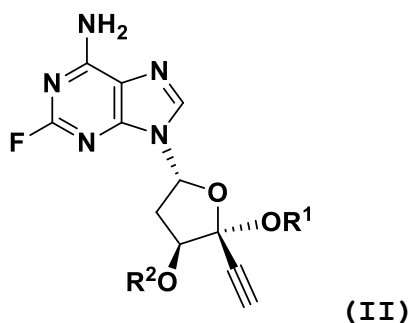
Tabla 10: PK de Rhesus SC: Niveles de EFdA para los Compuestos 3 y 5 en Plasma

	EFdA SC EFdA (Plasma)	Compuesto 5 SC: EFdA (Plasma)	Compuesto 3 SC: EFdA (Plasma)
Dosis nominal de EFdA (mg/kg)	50	50	50
Formulación	0,25% CMC-Na / 0,1% Tween 80	0,25% CMC-Na / 0,5% Tween 80	0,25% CMC-Na / 0,5% Tween 80

Conc. de EFdA (mg/mL)	319	116	150
T_{1/2} (h)	165 ± 56	1.063 ± 608	566 ± 344
MRT_{0-último} (h)	79 ± 37	1.449 ± 517	1.071 ± 488
T_{máx} (h)	4 ± 3,6	264 ± 125	440 ± 270
C_{máx} (nM)	3060 ± 1058	128 ± 52	40 ± 28
AUC_{0-último} (nM*h)	135.691 ± 22.574	143.330 ± 33.727	35.385 ± 18.522
AUC_{0-inf} (nM*h)	135.748 ± 22.594	145.643 ± 32.180	45.293 ± 14.840

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de la Fórmula (II):



5

en donde R^1 y R^2 son independientemente $-C(=O)R^3$ y R^3 se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, 3-pentilo, ciclopentilo, fenilo y fenilmetilo.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, que es isobutirato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-2-etinil-2-((isobutiriloxi)metil) tetrahidrofuran-3-ilo cristalino.

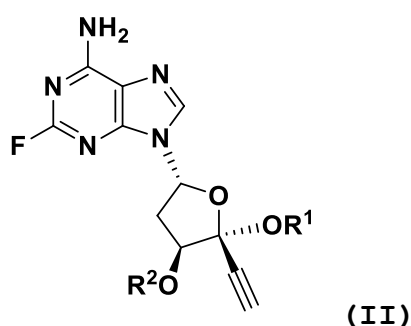
15 3. El compuesto de la reivindicación 1, que es 2-etilbutanoato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-2-((2-etilbutanoil)oxi)metil)-2-etiniltetrahidrofuran-3-ilo cristalino.

20 4. El compuesto de la reivindicación 1, que es ciclopentanocarboxilato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-2-

((ciclopentanocarbonil)oxi)metil)-2-etinil-tetrahidrofuran-3-ilo cristalino.

5 El compuesto de la reivindicación 1, que es 2-fenilacetato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-2-etinil-2-((2-fenilacetoxi)metil)tetrahidrofuran-3-ilo cristalino.

6. Una suspensión parenteral acuosa que comprende
10 un compuesto de la Fórmula (II):



en donde R^1 y R^2 son independientemente $-C(=O)R^3$ y R^3 se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, 3-pentilo (1-etoxipropilo, ciclopentilo y fenilmetilo;
15 un tensioactivo no iónico;
un agente de suspensión; y agua.

7. La suspensión parenteral acuosa de la
20 reivindicación 6, en donde dicho compuesto está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 3 a 4,5 por ciento en peso de la

suspensión, dicho tensioactivo no iónico está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la suspensión y dicho agente de suspensión está presente
5 en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la suspensión.

8. La suspensión parenteral acuosa de la
10 reivindicación 6, en donde el tensioactivo no iónico es monooleato de sorbitán polioxietilenado (20).

9. La suspensión parenteral acuosa de la reivindicación 6, en donde el agente de suspensión se
15 selecciona del grupo que consiste en metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

10. La suspensión parenteral acuosa de la
20 reivindicación 6, en donde el compuesto es 2-fenilacetato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-2-etinil-2-((2-fenilacetoxi)metil)tetrahidrofuran-3-ilo cristalino.

25 11. La suspensión parenteral acuosa de la reivindicación 6, en donde el compuesto es 2-

etilbutanoato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-2-(((2-etilbutanoil)oxi)metil)-2-etiniltetrahidrofuran-3-ilo cristalino.

5 12. Un método para la supresión *in vivo* del virus de inmunodeficiencia humana en un paciente que comprende administrar parenteralmente al paciente una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 en una suspensión acuosa.

10

13. El método de la reivindicación 12, en donde la administración es un régimen de dosificación de tres meses.

15 14. El método de la reivindicación 12, en donde dicha cantidad efectiva es una dosis en el rango de aproximadamente 80 a aproximadamente 800 mg.

15 15. El método de la reivindicación 12, en donde
20 dicha cantidad efectiva es una dosis en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg.

16. El método de la reivindicación 12, en donde el compuesto es 2-fenilacetato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-2-etinil-2-((2-fenilacetoxi)metil)tetrahidrofuran-3-ilo cristalino.
25

17. El método de la reivindicación 12, en donde el compuesto es 2-etilbutanoato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-2-((2-
5 etilbutanoil)oxi)metil)-2-etiniltetrahidrofuran-3-ilo cristalino.

18. Un método para la profilaxis de la infección por VIH en un sujeto humano no infectado con VIH que
10 comprende administrar parenteralmente al sujeto humano una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 en una suspensión acuosa en un régimen de dosificación semestral.

15 19. El método de la reivindicación 18, en donde dicho compuesto se administra en una cantidad de dosis unitaria en el rango de aproximadamente 80 a aproximadamente 800 mg.

20 20. El método de la reivindicación 18, en donde dicho compuesto se administra en un volumen de dosis en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mL por dosis.

25 21. La suspensión parenteral acuosa de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el

tensioactivo no iónico es monooleato de sorbitán polioxietilenado (20).

22. La suspensión parenteral acuosa de cualquiera
5 de las reivindicaciones 6, 7 o 21, en donde el agente
de suspensión se selecciona del grupo que consiste en
metilcelulosa, carboximetilcelulosa,
hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

10 23. La suspensión parenteral acuosa de cualquiera
de las reivindicaciones 6, 7, 21 o 22, en donde el
compuesto es 2-fenilacetato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-
2-fluoro-9H-purin-9-il)-2-etinil-2-((2-
fenilacetoxi)metil)tetrahidrofuran-3-ilo cristalino o
15 2-etilbutanoato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-fluoro-9H-
purin-9-il)-2-(((2-etilbutanoil)oxi)metil)-2-
etiniltetrahidrofuran-3-ilo cristalino.

24. Un método para la supresión *in vivo* del virus
20 de inmunodeficiencia humana (VIH) en un paciente que
comprende administrar parenteralmente al paciente una
cantidad efectiva del compuesto de cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 5 en una suspensión acuosa.

25 25. El método de la reivindicación 24, en donde
la administración es un régimen de dosificación de

tres meses.

26. Un método para la profilaxis de la infección por VIH en un sujeto humano no infectado con VIH que
5 comprende administrar parenteralmente al sujeto humano una cantidad efectiva del compuesto de cualquiera de la reivindicaciones 1 a 5 en una suspensión acuosa en un régimen de dosificación semestral.

10 27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en donde dicha cantidad efectiva es una dosis en el rango de aproximadamente 80 a aproximadamente 800 mg.

15 28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en donde dicho compuesto se administra en un volumen de dosis en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mL por dosis.

20 29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en donde la administración del compuesto proporciona una liberación lenta o controlada o sostenida de EFdA del compuesto *in vivo*.

25 30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, en donde la ruta de

administración para el compuesto se selecciona del grupo que consiste en oral, parenteral, inyecciones subcutáneas, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal, infusión y liberación de un implante.

5

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, en donde el compuesto está formulado como una suspensión acuosa, una solución o encapsulado en partículas para una liberación lenta.

10

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31, en donde la infección viral es causada por VIH.

15

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31, en donde la infección viral es causada por VHB.

20

34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 33, que comprende además administrar un agente anti-VIH y/o anti-VHB adicional.

25

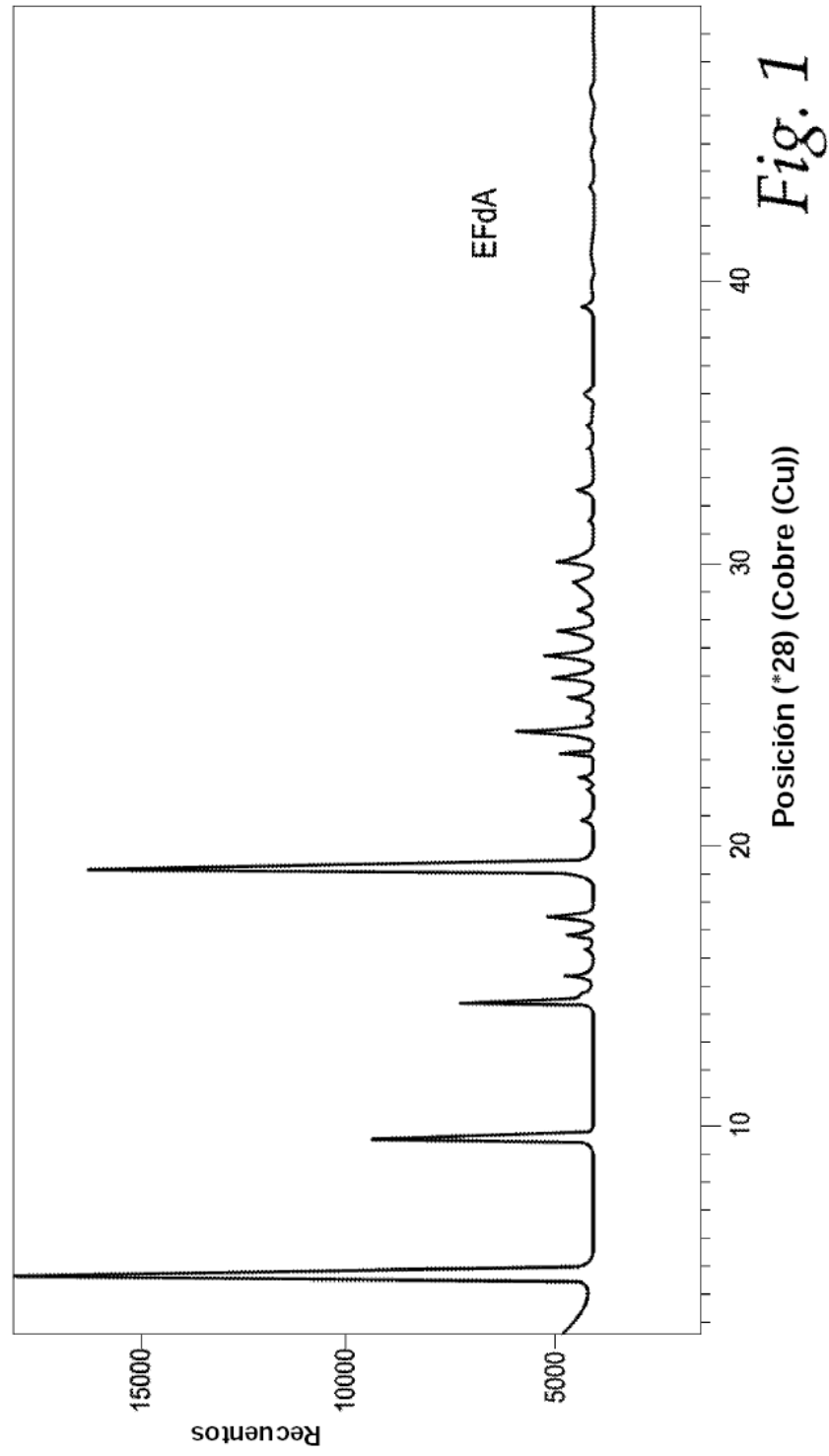
35. El método de la reivindicación 34, en donde el agente adicional se selecciona del grupo que consiste en cabotegravir, dolutegravir, doravirina, elvitegravir, lersiverina, tenofovir disoproxil

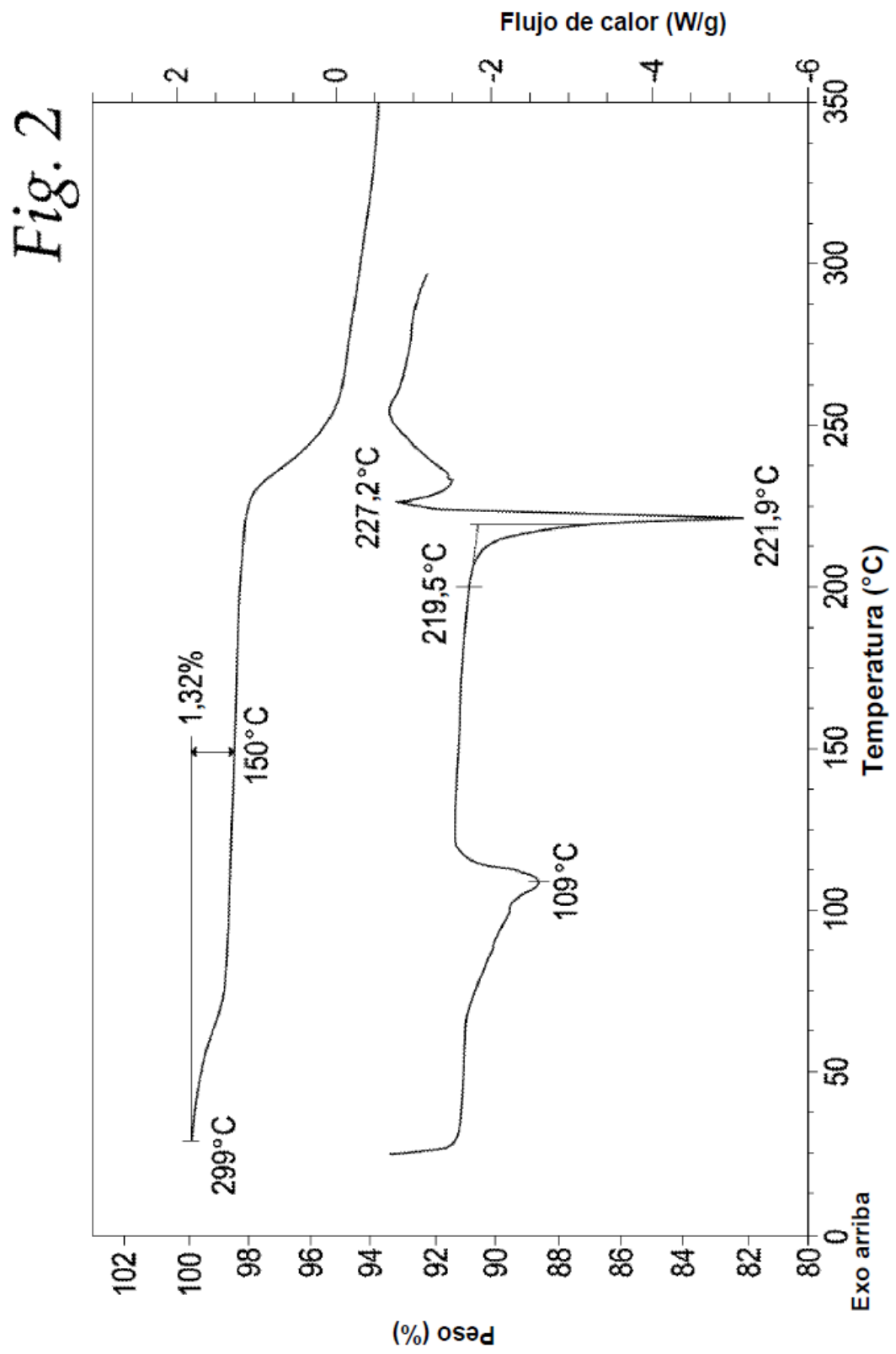
fumarato, tenofovir alafenamida fumarato y lamivudina.

36. El uso de un compuesto de cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 11 para el tratamiento y
5 prevención de una infección viral por VIH o VHB.

Resumen

Diésteres de 4'-etinil-2-fluoro-2'-
desoxiadenosina y suspensiones parenterales acuosas de
5 los mismos proporcionan una supresión viral in vivo
extendida del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).





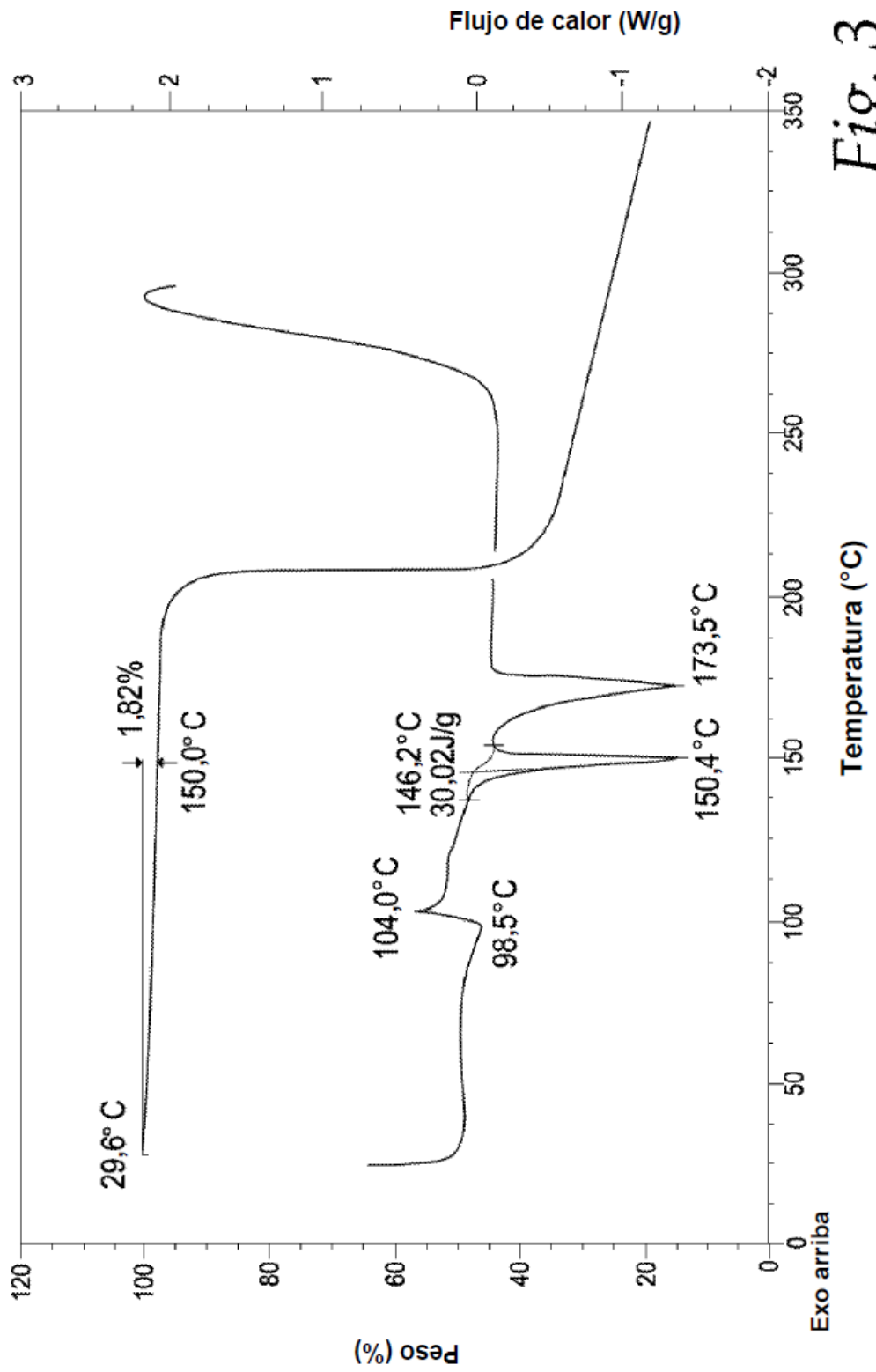
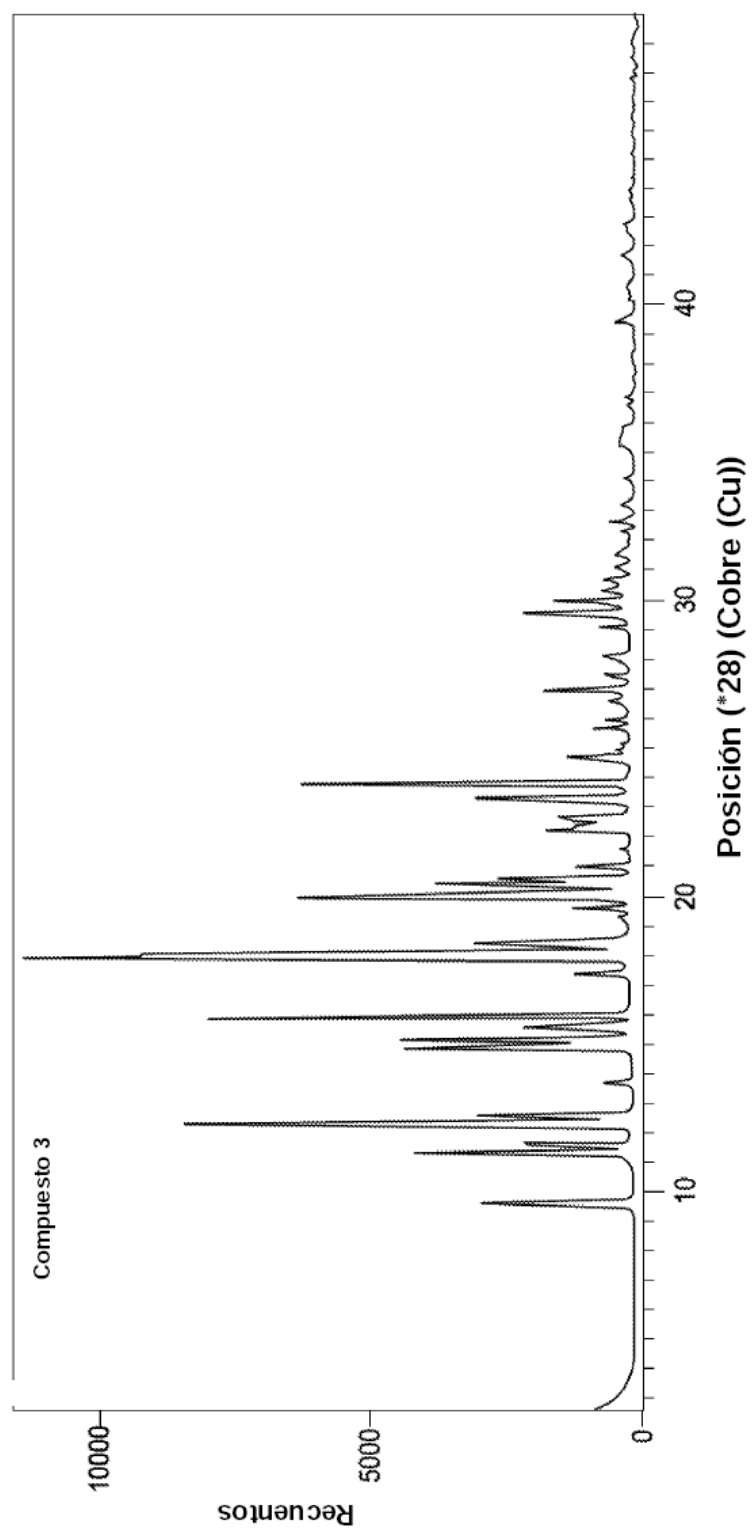
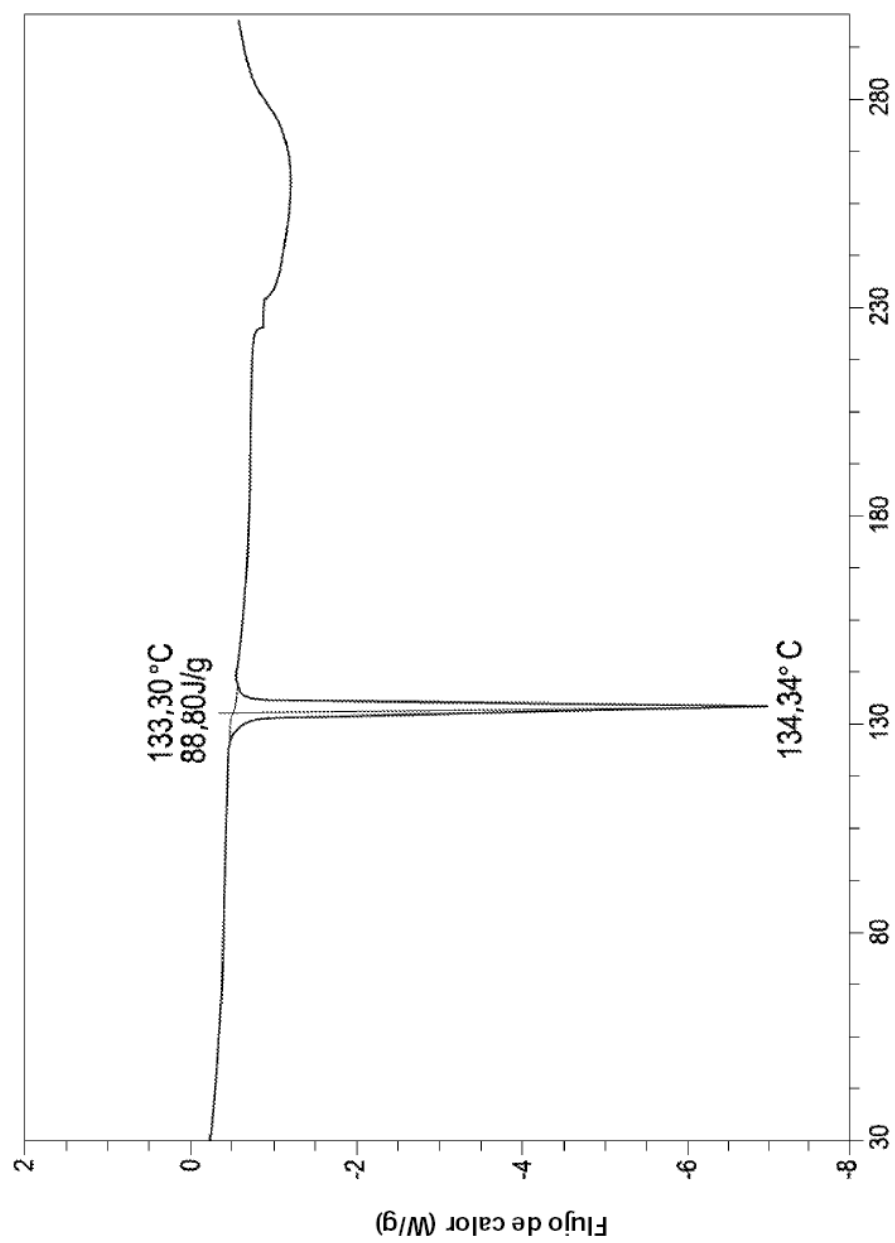


Fig. 3

*Fig. 4*

*Fig. 5*

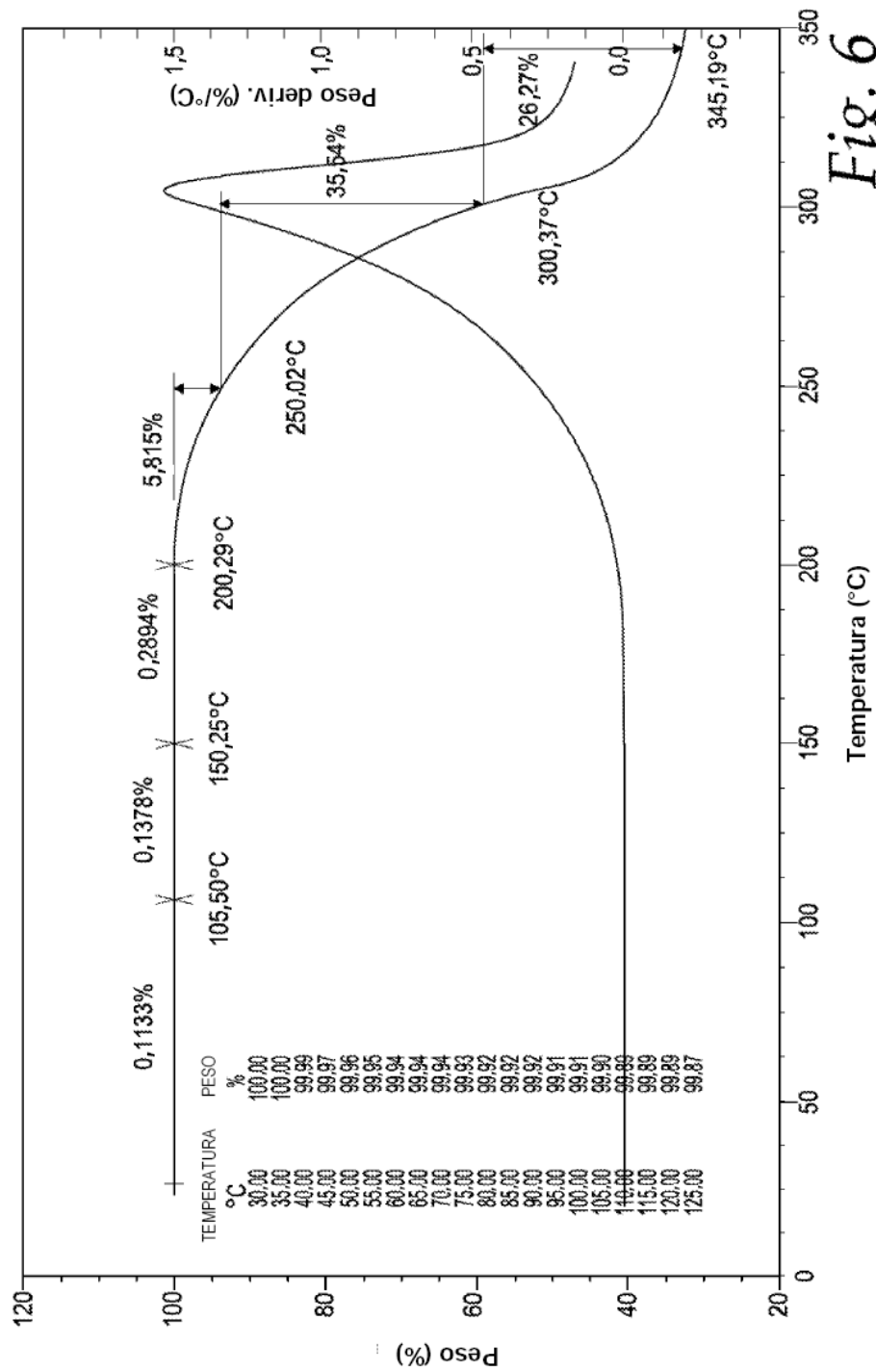
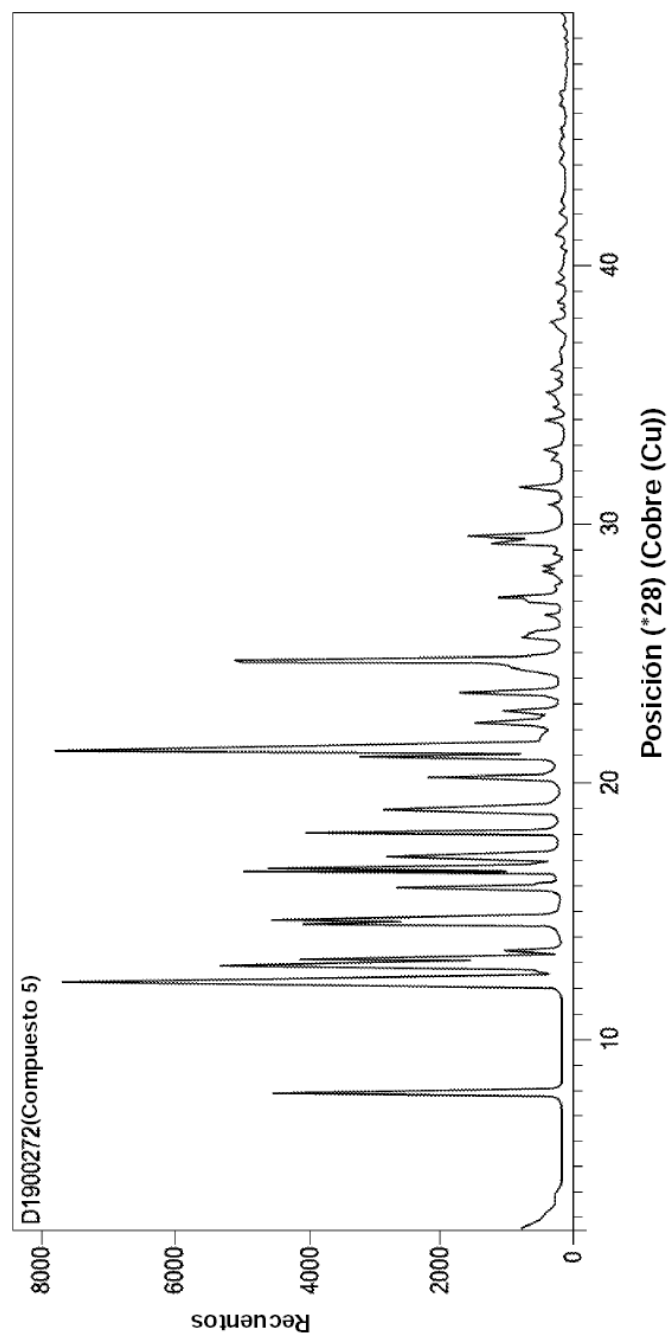


Fig. 6

Fig. 7



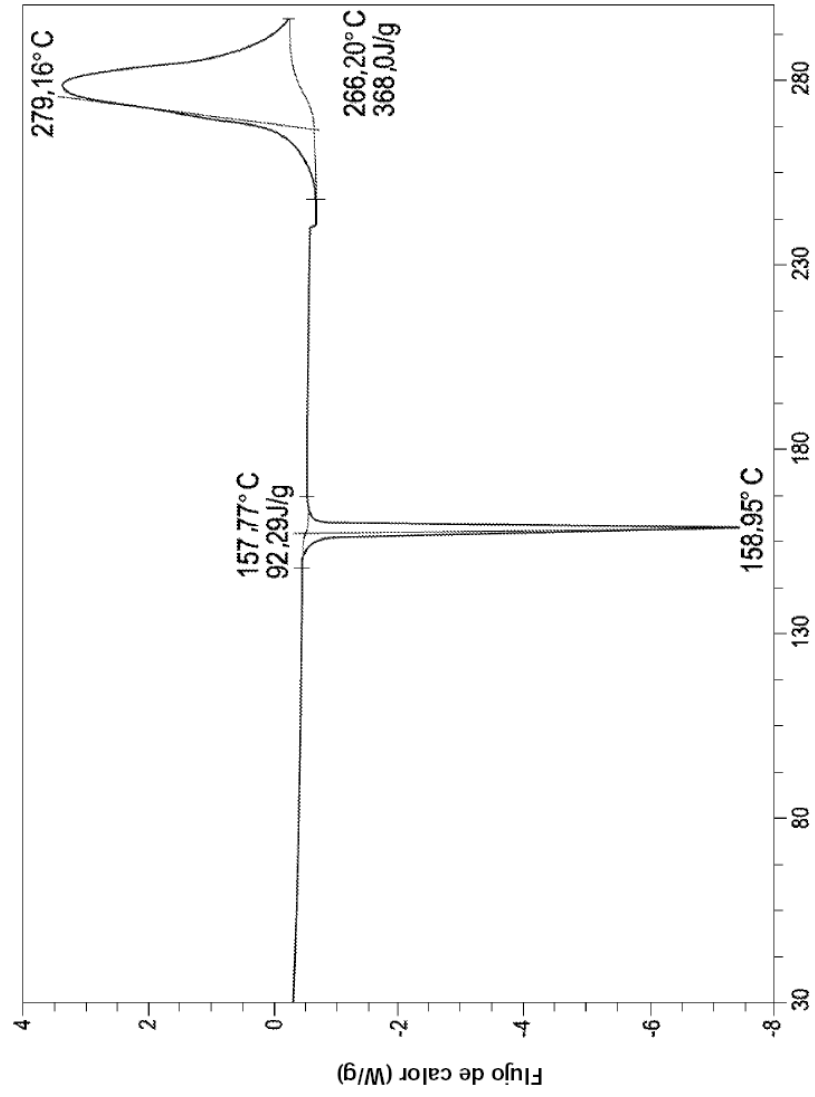


Fig. 8

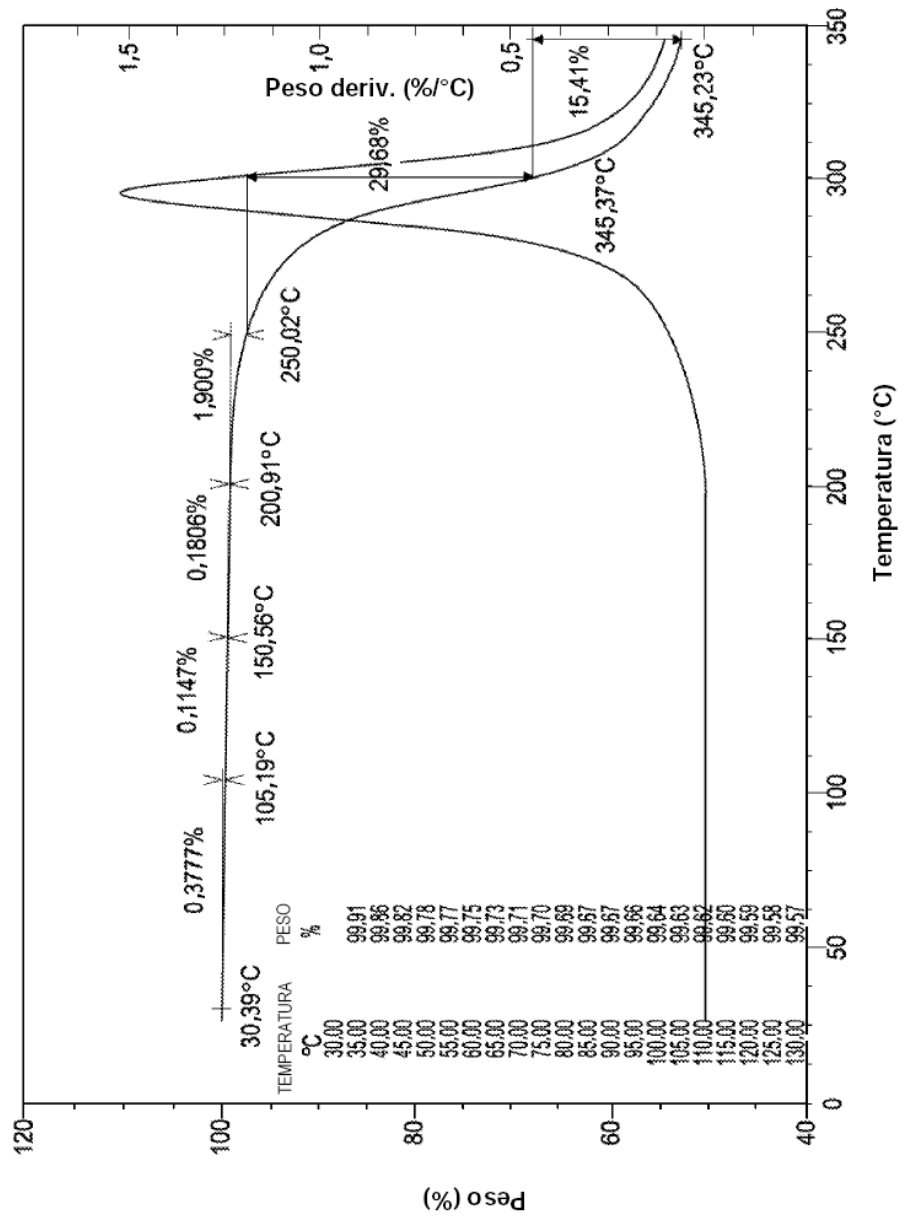


Fig. 9

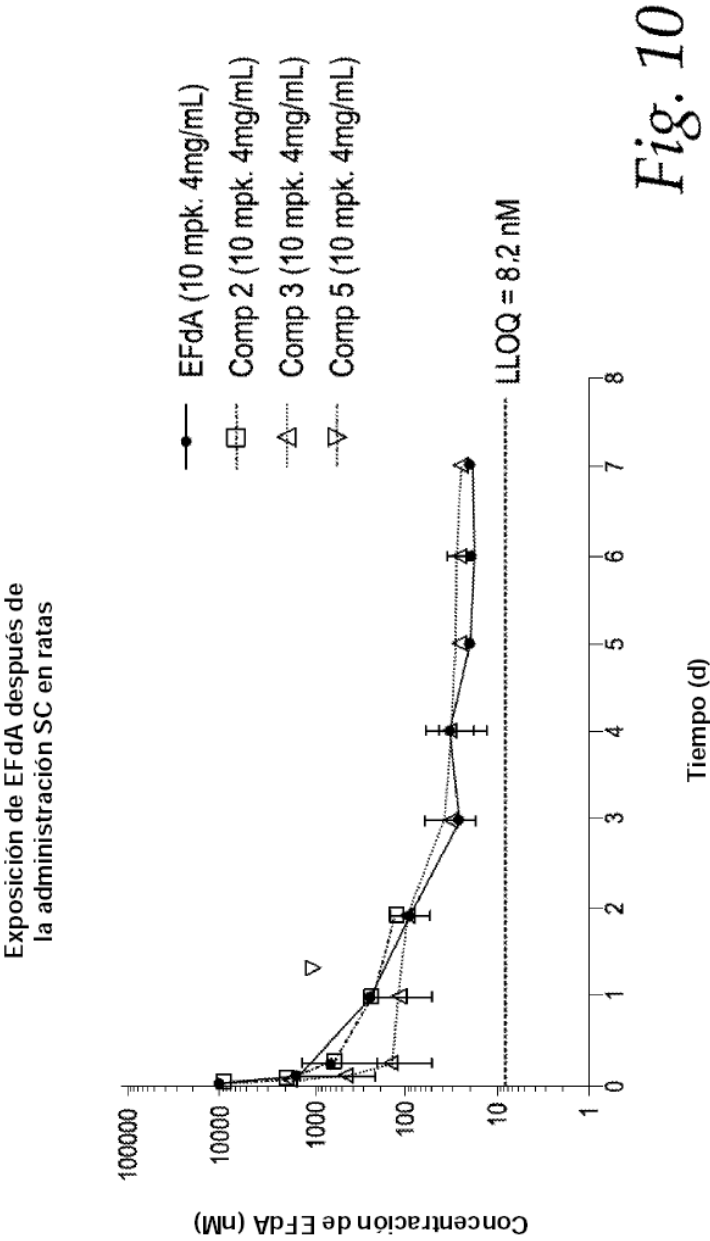


Fig. 10

Exposición de EFdA después de
la administración SC en ratas

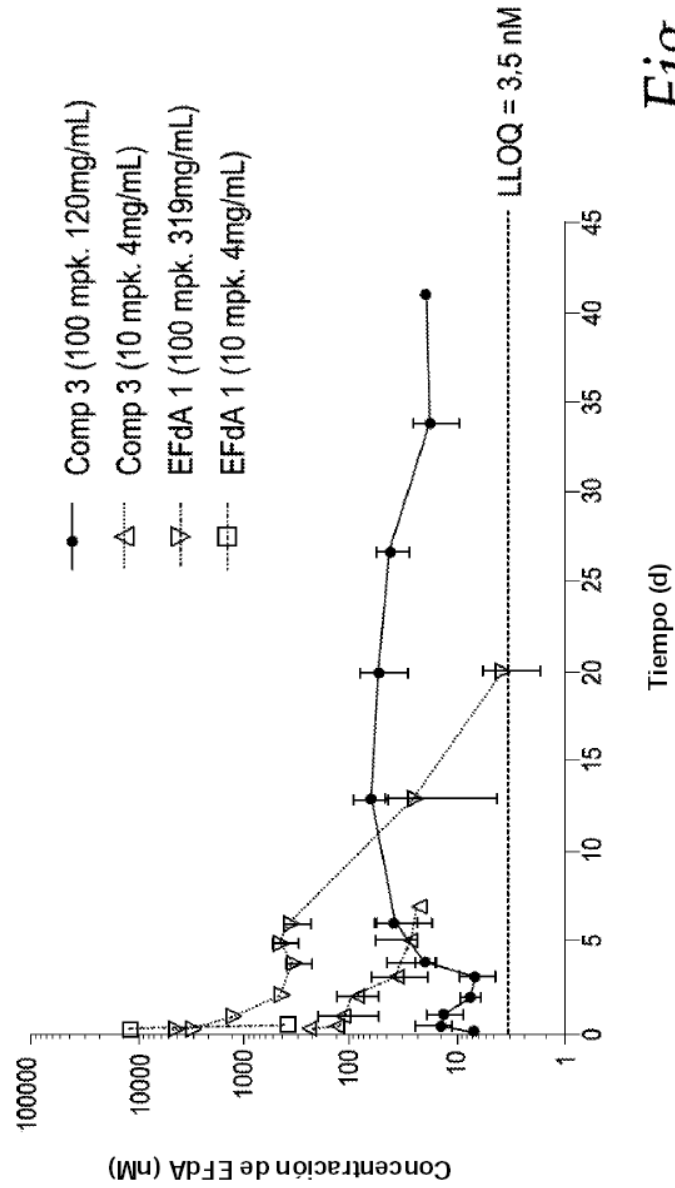


Fig. 11

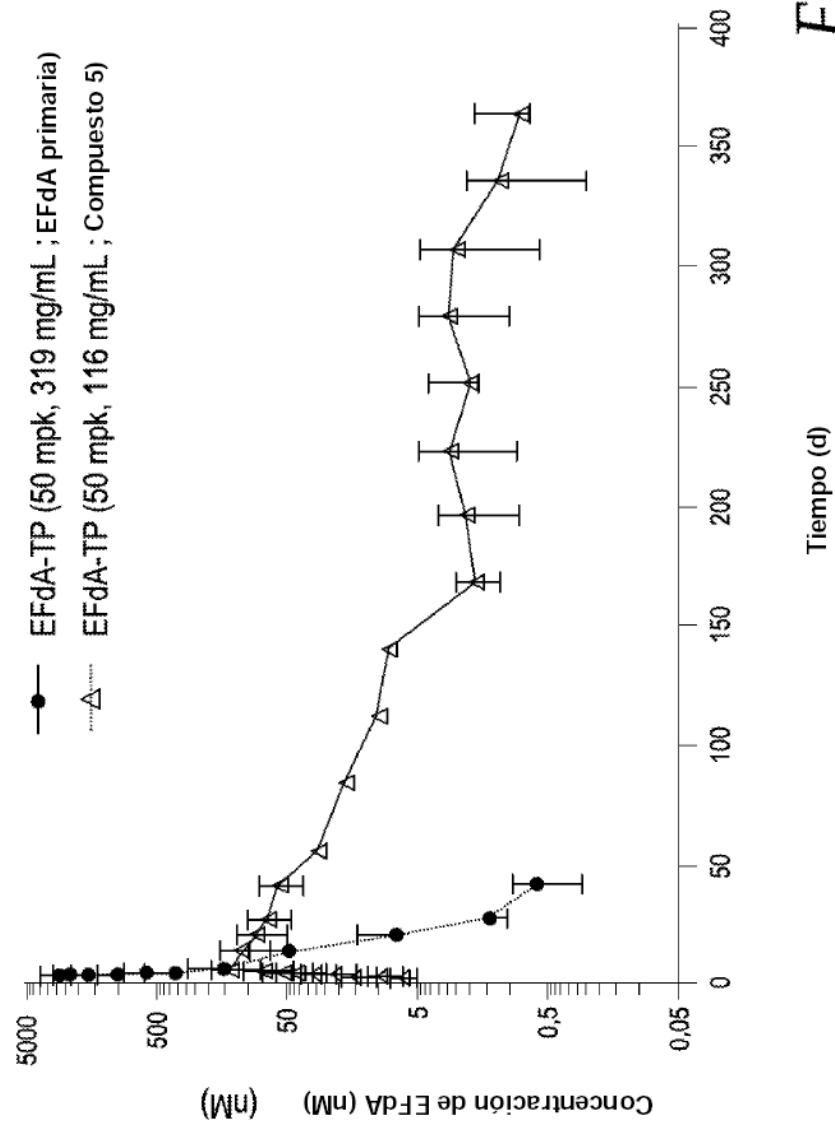


Fig. 12

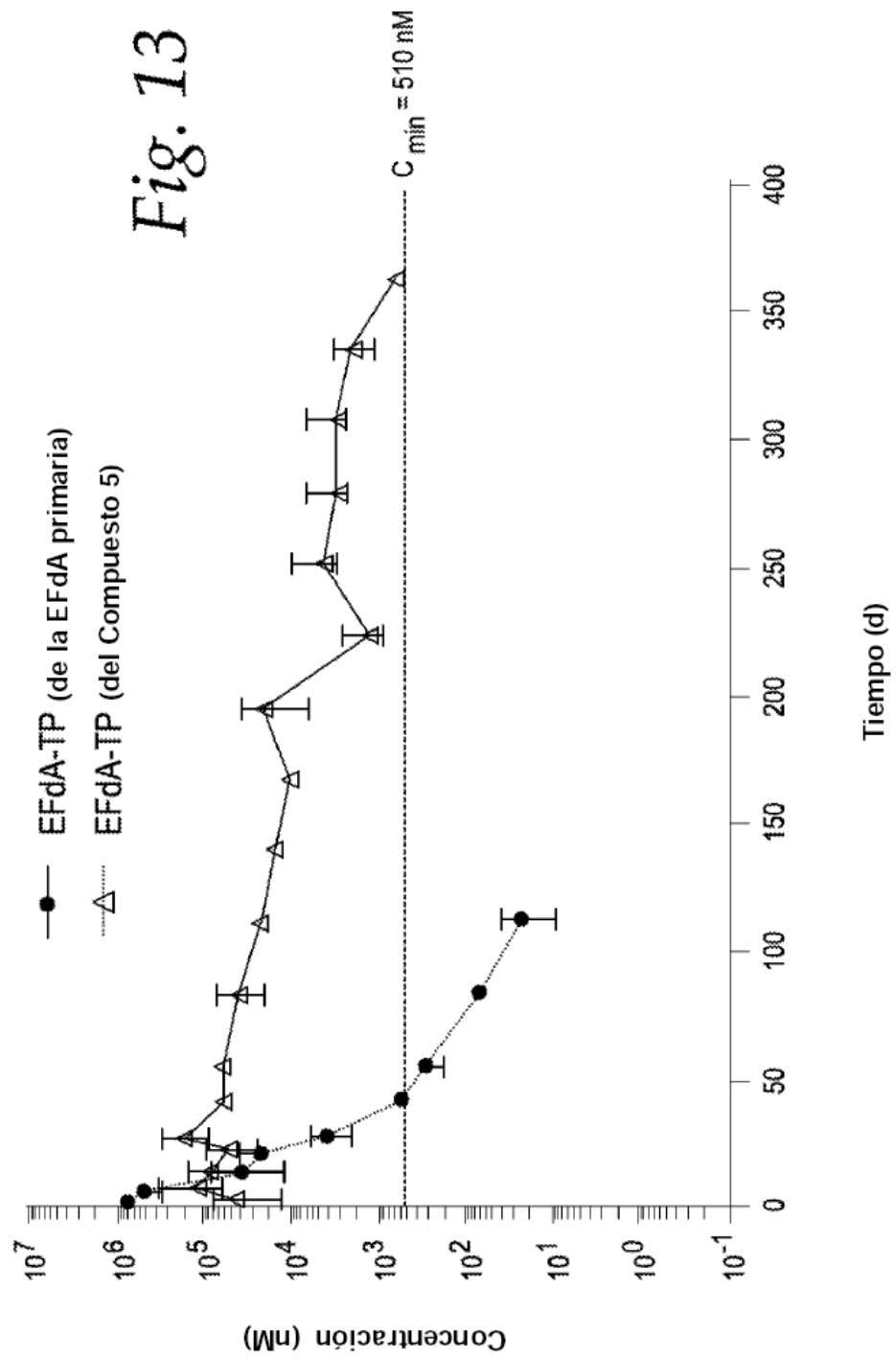


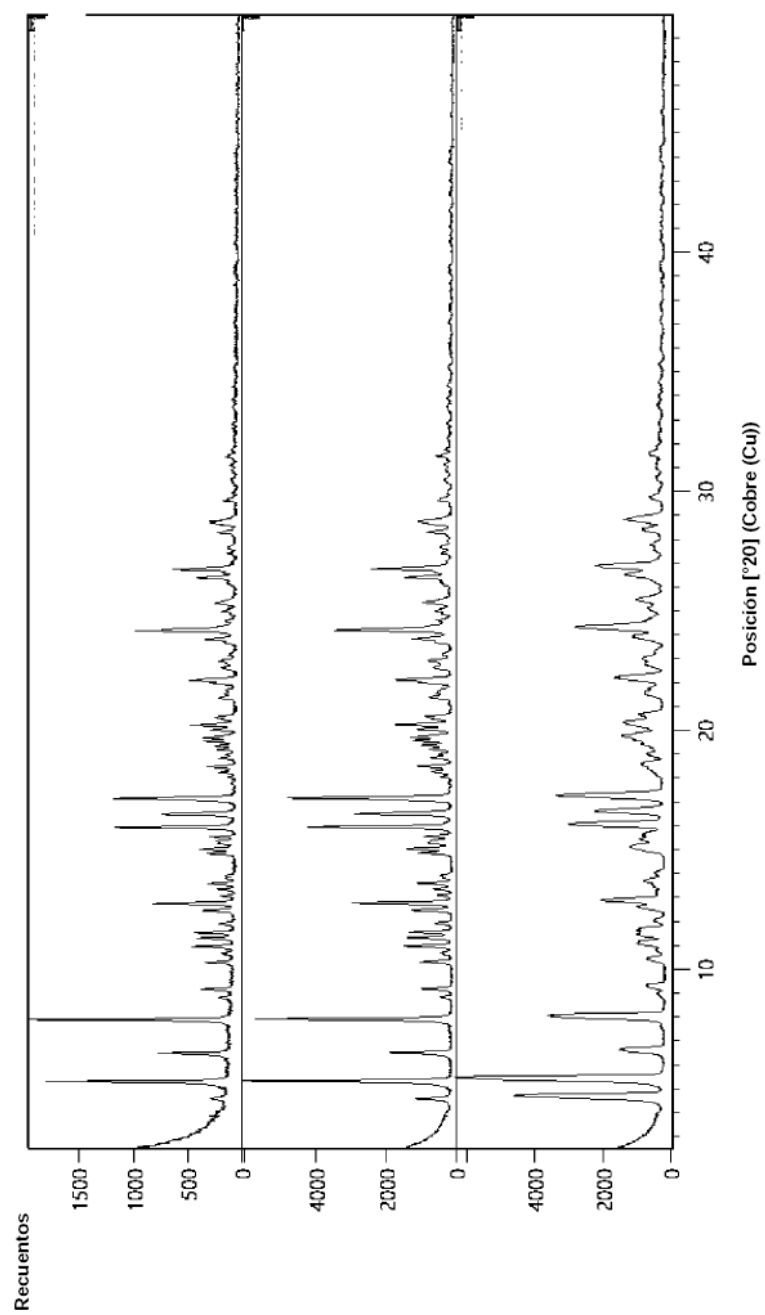
Fig. 14

Fig. 15