



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104069108 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 01

(21) 申请号 201410249622. 8

(22) 申请日 2006. 12. 29

(30) 优先权数据

60/755, 039 2005. 12. 30 US

60/756, 631 2006. 01. 06 US

60/763, 901 2006. 02. 01 US

(62) 分案原申请数据

200680052014. 1 2006. 12. 29

(71) 申请人 吉里德科学公司

地址 美国加利福尼亚

申请人 日本烟草产业株式会社

(72) 发明人 B·P·卡尼 A·凯基 川口功

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51) Int. Cl.

A61K 31/47(2006. 01)

A61P 31/18(2006. 01)

A61K 31/427(2006. 01)

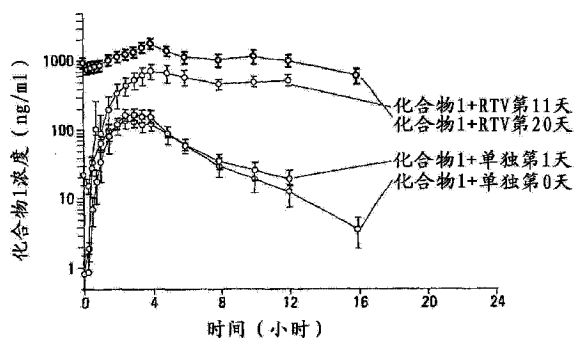
权利要求书1页 说明书31页 附图4页

(54) 发明名称

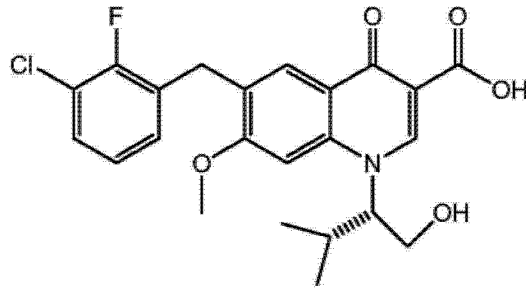
改善 HIV 整合酶抑制剂的药物动力学的方法

(57) 摘要

本发明涉及改善 HIV 整合酶抑制剂的药物动力学的方法,具体提供了通过与 HIV 整合酶抑制剂一起给予食物和 / 或利托那韦或其药学上可接受的盐改善 HIV 整合酶抑制性化合物的药物动力学的方法。



1. 利托那韦,即化合物 (2S, 3S, 5S)-5-(N-(N-((N-甲基-N-((2-异丙基-4-噻唑基)甲基)氨基)-羰基)-L-缬氨酰基)氨基)-2-(N-((5-噻唑基)甲氧羰基)氨基)-1,6-二苯基-3-羟基己烷,或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途,该药剂用于提高 HIV 整合酶抑制剂或其药学上可接受的盐在患者中的生物利用度或吸收,其中所述的 HIV 整合酶抑制剂为具有下式的化合物 1:



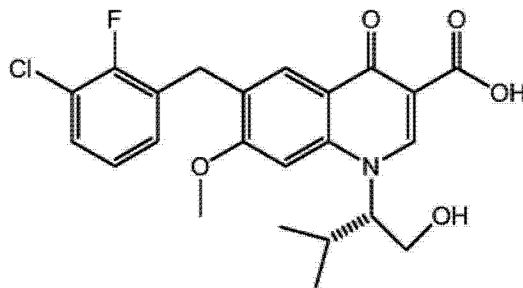
并且其中利托那韦每天给药一次,剂量为 20 毫克至约 200 毫克,所述化合物 1 每天给药一次,剂量为 20 毫克至约 500 毫克。

2. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述的患者还接受一种或多种药物,该药物选自司他夫定、恩曲他滨、替诺福韦、恩曲他滨、阿巴卡韦、拉米夫定、齐多夫定、去羟肌苷、扎昔他滨、叠氮脒、依法韦仑、奈韦拉平、地拉韦定、替拉那韦、沙奎那韦、茚地那韦、阿扎那韦、奈芬那韦、氨普那韦、samprenavir、映山那韦、洛匹那韦、利托那韦、恩夫韦地、福齐夫定替酯、阿洛夫定、右艾夫西他滨、阿立他滨、氨多索韦、艾夫西他滨、拉西韦、MIV-210、KP-1461、磷夫定酯、AVX756、二氧戊环胸腺嘧啶、TMC-254072、INK-20、4'-Ed4T、依曲韦林、卡普韦林、利匹韦林、GW-695634、胡桐素 A、BILR 355 BS 和 VRX 840773,及其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途,其中所述药剂与食物一起对患者给药。

4. 药剂盒,它包含:

(i) 具有下式的化合物 1 或其药学上可接受的盐;



(ii) 利托那韦或其药学上可接受的盐;

(iii) 开处方的信息;以及

(iv) 一个或多个容器;

其中,所述开处方的信息包括与利托那韦或其药学上可接受的盐一起给予所述化合物 1 或其药学上可接受的盐以便改善所述化合物 1 或其药学上可接受的盐的药物动力学。

改善 HIV 整合酶抑制剂的药物动力学的方法

[0001] 本申请是申请号为 200680052014.1、申请日为 2006 年 12 月 29 日、发明名称为“改善 HIV 整合酶抑制剂的药物动力学的方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 发明的优先权

[0003] 本申请请求 2005 年 12 月 30 日提交的美国临时专利申请 60/755,039 ;2006 年 1 月 6 日提交的 60/756,631 ;和 2006 年 2 月 1 日提交的 60/763,901 的优先权。

技术领域

[0004] 本发明涉及改善 4- 氧代喹啉类化合物的药物动力学的方法。本发明进一步涉及抑制逆转录病毒整合酶,特别是抑制人免疫缺陷病毒 (HIV) 整合酶的方法和抑制逆转录病毒感染,特别是 HIV 感染的方法。

背景技术

[0005] 称作人免疫缺陷病毒 (HIV) 的逆转录病毒感染持续成为严重的人体健康问题。治疗 HIV 感染的方法包括给予抑制对病毒生命周期而言必需的病毒酶活性的药剂。

[0006] 利托那韦 ((2S, 3S, 5S)-5-(N-(N-((N- 甲基 -N-((2- 异丙基 -4- 噻唑基) 甲基) 氨基)- 羰基)-L- 缬氨酰基) 氨基)-2-(N-((5- 噻唑基) 甲氧羰基) 氨基)-1, 6- 二苯基 -3- 羟基己烷) 为 HIV 蛋白酶抑制剂,其可以通过国际专利申请公开号 WO 1994/14436 和美国专利号 5567823 中公开的方法合成。作为蛋白酶抑制剂,利托那韦可以有效地抑制人体 HIV 感染。还显示利托那韦为涉及许多药物代谢途径的代谢酶细胞色素 P450 单加氧酶,特别是 3A4 同种型 (CYP 3A4) 的抑制剂。参见美国专利第 5541206, 5635523, 5648497, 5674882, 5846987 和 5886036 号。

[0007] 蛋白酶抑制剂被细胞色素 P450 单加氧酶代谢,从而导致不良药物动力学和需要比所需的更频繁和更高的剂量。将抑制细胞色素 P450 单加氧酶代谢的药剂和这类药物联合给予可以改善药物的药物动力学 (例如半衰期和达到血浆浓度峰值所需时间的延长,以及血药浓度增加)。

[0008] 利托那韦可以用于改善细胞色素 P450 单加氧酶代谢的某些 HIV 蛋白酶抑制剂的药物动力学。参见美国专利第 6,037,157 和 6,703,403 号。共同给予利托那韦与细胞色素 P450 单加氧酶,尤其是 P450 3A4 同种型 (同工酶) 代谢的药物可能导致这类药物的药物动力学改善。更具体地说,共同给予利托那韦与另一种由细胞色素 P450 单加氧酶代谢的 HIV 蛋白酶抑制剂可能导致 HIV 蛋白酶抑制剂的药物动力学改善。在这类联合疗法中,利托那韦可以用亚治疗剂量,即低于有意义地抑制病毒复制的剂量使用,但也可以高至足以抑制细胞色素 P450 单加氧酶和加强其它 HIV 蛋白酶抑制剂的药物动力学的剂量使用。

[0009] 已经将一系列 4- 氧代喹啉类,包括化合物 6-(3- 氯 -2- 氟苄基)-1-[(2S)-1- 羟基 -3- 甲基丁 -2- 基]-7- 甲氧基 -4- 氧代 -1, 4- 二氢喹啉 -3- 甲酸鉴定为抗人免疫缺陷病毒 (HIV) 药剂。参见 2003 年 11 月 20 日提交的顺序号为 10/492,833 的美国专利申请,其以美国专利申请公布号 2005/0239819 公布。特别地,将 6-(3- 氯 -2- 氟苄基)-1-[(2S)-1- 羟基

基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸描述为对 HIV 的整合酶蛋白具有抑制活性。文献同上。HIV 属于逆转录病毒家族并且为获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 的病原体。因此,减少体内病毒荷载,病毒基因组或 HIV 复制的药用物质可以有效治疗或预防 AIDS。

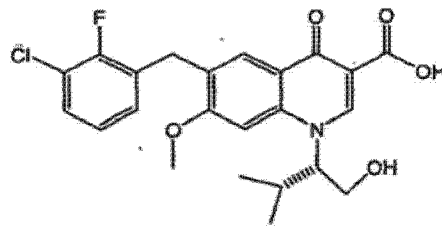
[0010] 目前,对可用于提高整合酶抑制剂,诸如 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸的生物利用度或吸收以增加其在患者中的治疗作用的药剂和方法存在需求。特别地,对改善这类整合酶抑制剂的药物动力学以便可以通过每日一次给药获得可接受的治疗作用的药剂和方法存在需求。还普遍存在对改善可用于治疗 HIV 感染的药物(例如整合酶抑制剂)的药物动力学的需求。

发明内容

[0011] 本发明涉及改善 4-氧代喹啉类化合物的药物动力学的方法。本发明进一步涉及抑制逆转录病毒整合酶,特别是抑制人免疫缺陷病毒 (HIV) 整合酶的方法和抑制逆转录病毒感染,特别是 HIV 感染的方法。

[0012] 本发明在一个实施方案中提供了可用于提高整合酶抑制剂,诸如 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸(化合物 1)的生物利用度或吸收以便增加其在患者中的治疗作用的药剂和方法:

[0013]

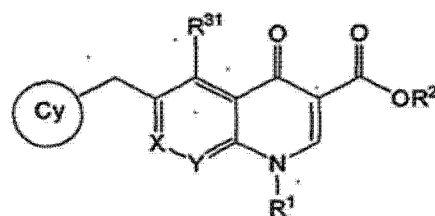


[0014] 本发明在一个实施方案中提供了通过对患者给予所述的整合酶抑制剂与利托那韦或其药学上可接受的盐改善整合酶抑制剂,诸如化合物 1 的药物动力学的方法。

[0015] 本发明在一个实施方案中提供了改善 HIV 整合酶抑制剂的药物动力学的方法,它包括对需要该抑制剂的患者给予有效加强量的利托那韦或其药学上可接受的盐,使得该抑制剂具有比在不添加利托那韦情况下更有效的药物动力学特性。

[0016] 本发明在另一个实施方案中提供了用于改善式 (I) 所示的 4-氧代喹啉类化合物的药物动力学的方法:

[0017]



(I)

[0018] 其中

- [0019] 环 Cy 为 C_{3-10} 碳环基或杂环基, 每个基团任选被 1 — 5 个选自基团 A 的取代基取代;
- [0020] 所述的杂环基为包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和或不饱和杂环;
- [0021] 基团 A 为氰基, 苯基, 硝基, 卤素, C_{1-4} 烷基, 卤代 C_{1-4} 烷基, 卤代 C_{1-4} 烷氧基, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-NR^{a1}R^{a2}$, $-CONR^{a1}R^{a2}$, $-SO_2NR^{a1}R^{a2}$, $-COR^{a3}$, $-NR^{a1}COR^{a3}$, $-SO_2R^{a3}$, $-NR^{a1}SO_2R^{a3}$, $-COOR^{a1}$ 或 $-NR^{a2}COOR^{a3}$;
- [0022] R^{a1} 和 R^{a2} 相同或不同, 并且各自为 H, C_{1-4} 烷基或苄基;
- [0023] R^{a3} 为 C_{1-4} 烷基;
- [0024] R^1 选自基团 B 或为任选被 1-3 个选自卤素或基团 B 的取代基取代的 C_{1-10} 烷基;
- [0025] 基团 B 为:
- [0026] 任选被 1 — 5 个选自基团 A 的取代基取代的 C_{3-10} 碳环;
- [0027] 任选被 1 — 5 个选自基团 A 的取代基取代的杂环基;
- [0028] $-OR^{a4}$;
- [0029] $-SR^{a4}$;
- [0030] $-NR^{a4}R^{a5}$;
- [0031] $-CONR^{a4}R^{a5}$;
- [0032] $-SO_2NR^{a4}R^{a5}$;
- [0033] $-COR^{a6}$;
- [0034] $-NR^{a4}COR^{a6}$;
- [0035] $-SO_2R^{a6}$;
- [0036] $-NR^{a4}SO_2R^{a6}$;
- [0037] $-COOR^{a4}$; 或
- [0038] $-NR^{a5}COOR^{a6}$;
- [0039] R^{a4} 和 R^{a5} 相同或不同, 并且各自为:
- [0040] H;
- [0041] C_{1-4} 烷基;
- [0042] 任选被 1 — 5 个选自基团 A 的取代基取代的 C_{3-10} 碳环基; 或
- [0043] 任选被 1 — 5 个选自基团 A 的取代基取代的杂环基;
- [0044] R^{a6} 为:
- [0045] C_{1-4} 烷基;
- [0046] 任选被 1 — 5 个选自基团 A 的取代基取代的 C_{3-10} 碳环基; 或
- [0047] 任选被 1 — 5 个选自基团 A 的取代基取代的杂环基;
- [0048] R^2 为 H 或 C_{1-4} 烷基;
- [0049] R^{31} 为 H, 氰基, 羟基, 氨基, 硝基, 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基硫烷基, 卤代 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷氧基;
- [0050] X 为 C- R^{32} 或 N;
- [0051] Y 为 C- R^{33} 或 N;
- [0052] R^{32} 和 R^{33} 相同或不同, 并且各自为:
- [0053] H;

- [0054] 氰基；
- [0055] 硝基；
- [0056] 卤素；
- [0057] 任选被 1 — 5 个选自基团 A 的取代基取代的 C_{3-10} 碳环基；
- [0058] 任选被 1 — 5 个选自基团 A 的取代基取代的杂环基；任选被 1 — 3 个选自卤素或基团 B 的取代基取代的 C_{1-10} 烷基；
- [0059] $-OR^{a7}$ ；
- [0060] $-SR^{a7}$ ；
- [0061] $-NR^{a7}R^{a8}$ ；
- [0062] $-NR^{a7}COR^{a9}$ ；
- [0063] $-COOR^{a10}$ ；或
- [0064] $-N = CH-NR^{a10}R^{a11}$ ；
- [0065] R^{a7} 和 R^{a8} 相同或不同并且各自选自 H, 基团 B 或任选被 1 — 3 个选自卤素或基团 B 的取代基取代的 C_{1-10} 烷基；
- [0066] R^{a9} 为 C_{1-4} 烷基；且
- [0067] R^{a10} 和 R^{a11} 相同或不同, 并且各自为 H 或 C_{1-4} 烷基；
- [0068] 该方法包括对此需要的患者给予式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和利托那韦或其药学上可接受的盐。
- [0069] 本发明在一个实施方案中提供了改善式 (I) 的化合物的药物动力学的方法, 它包括对需要该化合物或其药学上可接受的盐的患者给予有效量的利托那韦或其药学上可接受的盐。
- [0070] 本发明在一个实施方案中提供了提高使用式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐治疗的患者的该化合物的血药浓度的方法, 它包括对需要该化合物或其药学上可接受的盐的患者给予有效量的利托那韦或其药学上可接受的盐。
- [0071] 本发明在一个实施方案中提供了在需要这类治疗的患者中抑制 HIV 整合酶的方法, 它包括给予式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐和有效量的利托那韦或其药学上可接受的盐。
- [0072] 本发明在一个实施方案中提供了提高患者中化合物 1 的生物利用度的方法。该方法包括对所述的患者与食物一起给予治疗上有效量的化合物 1。可以通过与如果不与食物一起给予所述化合物相比最大血浆浓度的增加或血浆浓度时间曲线下的面积 (AUC) 的增加, 观察化合物生物利用度的提高。
- [0073] 本发明在一个实施方案中提供了提高化合物 1 在患者体内吸收的方法, 它包括对该患者与食物一起给予治疗上有效量的化合物 1。可以通过在给予所述化合物后在血流中获得的浓度测定该化合物的吸收。可以根据与如果不与食物一起给予所述化合物相比最大血浆浓度的增加或血浆浓度时间曲线下的面积 (AUC) 的增加, 观察吸收的提高。
- [0074] 本发明在一个实施方案中提供了用于抑制患者逆转录病毒整合酶活性的方法, 包括对该患者与食物一起给予治疗上有效量的化合物 1。
- [0075] 本发明在一个实施方案中提供了用于治疗或预防患者逆转录病毒感染的方法, 包括对该患者与食物一起给予治疗上有效量的化合物 1。

[0076] 本发明在一个实施方案中提供了药剂盒,它包括:(1) 包含化合物 1 或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物;(2) 开处方的信息;和(3) 容器。开处方的信息包括对患者涉及与食物一起给予化合物 1 的建议忠告或说明。

[0077] 本发明在另一个实施方案中提供了药剂盒,它包括整合酶抑制剂,诸如化合物 1, 开处方的信息和容器,其中开处方的信息包括有关给予所述化合物以便改善其生物利用度的信息。

[0078] 本发明在一个实施方案中提供了通过对患者给予整合酶抑制剂与利托那韦或其药学上可接受的盐和食物,改善该整合酶抑制剂,诸如化合物 1 的药物动力学的方法。

[0079] 本发明在一个实施方案中提供了提高化合物 1 在患者体内的生物利用度的方法,它包括对该患者给予治疗上有效量的化合物 1 与利托那韦和食物。

[0080] 本发明在一个实施方案中提供了提高化合物 1 在患者中的吸收的方法,它包括对该患者给予治疗上有效量的化合物 1 与利托那韦和食物。

[0081] 本发明在一个实施方案中提供了用于抑制患者中逆转录病毒整合酶活性的方法,它包括对该患者给予治疗上有效量的化合物 1 与利托那韦和食物。

[0082] 本发明在一个实施方案中提供了用于治疗或预防患者中逆转录病毒感染的方法,它包括对该患者给予治疗上有效量的化合物 1 与利托那韦和食物。

[0083] 本发明在一个实施方案中提供了利托那韦或其药学上可接受的盐在制备用于改善 HIV 整合酶抑制剂(例如式(I)的化合物)或其药学上可接受的盐在患者中的生物利用度的药剂中的用途。

[0084] 本发明在一个实施方案中提供了利托那韦或其药学上可接受的盐和式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制患者中 HIV 整合酶的药剂中的用途。

[0085] 本发明在一个实施方案中提供了化合物 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐在制备用于提高该化合物生物利用度的药剂中的用途,它包括对患者给予与食物一起给予的治疗上有效量的所述化合物或其药学上可接受的盐。

[0086] 本发明在一个实施方案中提供了化合物 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐在制备用于提高该化合物在患者体内吸收的药剂中的应用,它包括对该患者给予与食物一起给予的治疗上有效量的所述化合物或其药学上可接受的盐。

[0087] 本发明在一个实施方案中提供了化合物 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐在制备用于抑制患者中逆转录病毒整合酶活性的药剂中的用途,它包括对该患者给予与食物一起给予的治疗上有效量的所述化合物或其药学上可接受的盐。

[0088] 本发明在一个实施方案中提供了化合物 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防患者中逆转录病毒感染的药剂中的用途,它包括对该患者给予与食物一起给予的治疗上有效量的所述化合物或其药学上可接受的盐。

[0089] 本发明在一个实施方案中提供了药剂盒,它包括:(1) 药物组合物,它包含 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二

氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体；(2) 开处方的信息；和(3) 容器；其中开处方的信息包括有关与食物一起给予 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐的建议。在一个实施方案中，该药剂盒可以任选进一步包括利托那韦或其药学上可接受的盐。

[0090] 本发明在一个实施方案中提供了化合物 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途，该药剂用于在和利托那韦或其药学上可接受的盐以及食物一起给予时提高化合物 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸在患者体内的生物利用度。

[0091] 本发明在一个实施方案中提供了化合物 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐在制备药剂中的应用，该药剂用于在和利托那韦或其药学上可接受的盐以及食物一起给予时提高化合物 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸在患者中的吸收。

[0092] 本发明在一个实施方案中提供了化合物 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途，该药剂用于在和利托那韦或其药学上可接受的盐以及食物一起给予时，抑制患者中逆转录病毒整合酶的活性。

[0093] 本发明在一个实施方案中提供了化合物 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途，该药剂用于在和利托那韦或其药学上可接受的盐以及食物一起给予时治疗或预防患者中逆转录病毒感染。

[0094] 本发明在一个实施方案中提供了药物组合物，它包含用于改善 HIV 整合酶抑制剂在患者体内的药物动力学的利托那韦或其药学上可接受的盐。

[0095] 本发明在一个实施方案中提供了药物组合物，其包含 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐，该药物组合物与食物一起给予用于提高所述化合物的生物利用度。

[0096] 本发明在一个实施方案中提供了药物组合物，其包含 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐，该药物组合物与食物一起给予用于提高所述化合物在患者体内的吸收。

[0097] 本发明在一个实施方案中提供了药物组合物，其包含 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐，该药物组合物与食物一起给予用于抑制患者中逆转录病毒整合酶的活性。

[0098] 本发明在一个实施方案中提供了药物组合物，其包含 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐，该药物组合物与食物一起给予用于治疗或预防患者中的逆转录病毒

感染。

[0099] 本发明在一个实施方案中提供了抗逆转录病毒药剂,其包含用于改善 HIV 整合酶抑制剂在患者体内的药物动力学的利托那韦或其药学上可接受的盐。

[0100] 本发明在一个实施方案中提供了抗逆转录病毒药剂组合物,其包含 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐,该药剂组合物与食物一起给予用于提高该化合物的生物利用度。

[0101] 本发明在一个实施方案中提供了抗逆转录病毒药剂,其包含 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐,该药剂与食物一起给予用于提高所述化合物在患者体内的吸收。

[0102] 本发明在一个实施方案中提供了抗逆转录病毒药剂,其包含 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐,该药剂与食物一起给予用于抑制患者中逆转录病毒整合酶的活性。

[0103] 本发明在一个实施方案中提供了抗逆转录病毒药剂,其包含 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其药学上可接受的盐,该药剂与食物一起给予用于治疗或预防患者中的逆转录病毒感染。

[0104] 本发明在一个实施方案中提供了整合酶抑制剂或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途,该药剂与食物一起口服给予用于提高该整合酶抑制剂或其药学上可接受的盐在治疗整合酶反应性疾患(例如逆转录病毒感染,诸如 HIV 感染或 AIDS)中的生物利用度。

[0105] 本发明在一个实施方案中提供了整合酶抑制剂(例如式(I)的化合物,诸如化合物 1)或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途,该药剂与食物一起口服给予用于提高该整合酶抑制剂或其药学上可接受的盐在治疗整合酶反应性疾患(例如逆转录病毒感染,诸如 HIV 感染或 AIDS)中的吸收。

[0106] 本发明在一个实施方案中提供了整合酶抑制剂(例如式(I)的化合物,诸如化合物 1)或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途,该药剂与利托那韦或其药学上可接受的盐一起给药,用于治疗整合酶反应性疾患(例如逆转录病毒感染,诸如 HIV 感染或 AIDS)。

[0107] 本发明在一个实施方案中提供了利托那韦或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途,该药剂与整合酶抑制剂(例如式(I)的化合物,诸如化合物 1)或其药学上可接受的盐一起给药,用于治疗整合酶反应性疾患(例如逆转录病毒感染,诸如 HIV 感染或 AIDS)。

[0108] 本发明在一个实施方案中提供了整合酶抑制剂(例如式(I)的化合物,诸如化合物 1)或其药学上可接受的盐和利托那韦或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途,该药剂用于治疗整合酶反应性疾患(例如逆转录病毒感染,诸如 HIV 感染或 AIDS)。

[0109] 本发明在一个实施方案中提供了利托那韦或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途,该药剂与整合酶抑制剂(例如式(I)的化合物,诸如化合物 1)或其药学上可接受的盐一起给药,用于治疗整合酶反应性疾患(例如逆转录病毒感染,诸如 HIV 感染或 AIDS)。

[0110] 本发明在一个实施方案中提供了整合酶抑制剂(例如式(I)的化合物,诸如化合物 1)或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途,该药剂与利托那韦或其药学上可接受的盐和食物一起给予,用于治疗整合酶反应性疾患(例如逆转录病毒感染,诸如 HIV 感染或 AIDS)。

[0111] 本发明在一个实施方案中提供了利托那韦或其药学上可接受的盐在制备药剂中的用途,该药剂与整合酶抑制剂(例如式(I)的化合物,诸如化合物1)或其药学上可接受的盐和食物一起给予,用于治疗整合酶反应性疾患(例如逆转录病毒感染,诸如HIV感染或AIDS)。

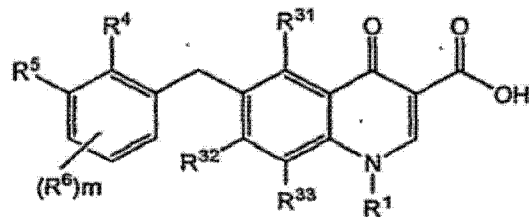
[0112] 本文提供的本发明的描述明显体现了本发明的这些和其它优点以及附加的发明特征。

[0113] 发明详述

[0114] 利托那韦作用

[0115] 式(I)的化合物为HIV整合酶抑制剂。式(II)的化合物为特定的一组式(I)的化合物:

[0116]



(II)

[0117] 其中:

[0118] R^4 和 R^6 相同或不同且各自选自基团 A;

[0119] R^5 选自 H 或基团 A;

[0120] 或 R^4 和 R^5 一起构成与键合它们的苯环稠合的环;

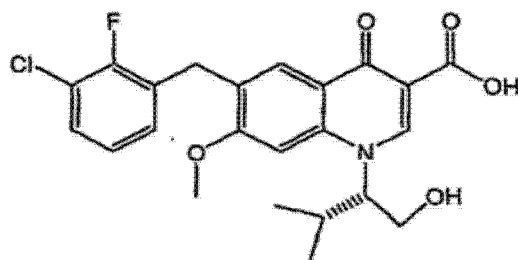
[0121] m 为 0 - 3;且

[0122] R^1 , R^{31} , R^{32} 和 R^{33} 各自的定义与式(I)中的相同;

[0123] 条件是当 m 为 2 或 3 时,每个 m 的 R^6 任选相同或不同。

[0124] 优选的式(I)的化合物为化合物 1:

[0125]



1.

[0126] 美国专利申请公开第 US 2005/0239819 号描述了式(I)的化合物,本文将该申请完整地引入。在该文件的第 76 页上的实施例 4-32 中可以找到化合物 1。该文件中也描述了该化合物和式(I)和(II)的其它化合物的制备和使用方法。

[0127] 根据本发明的一个实施方案,公开了一种通过与药物一起给予利托那韦或其药学上可接受的盐,改善该药物(或其药学上可接受的盐)的药物动力学的方法。该药物优选为 HIV 整合酶抑制剂。此外,该药物优选被细胞色素 P450 单加氧酶代谢。当给药时,可以

将两种制剂配制成单独的组合物,它们同时或在不同时间(例如同时,连续或依次)给药或可以将它们配制成单一组合物并且给药。

[0128] 美国专利第 6,037,157 和 6,703,403 号描述了被细胞色素 P450 单加氧酶代谢并且可以得益于与利托那韦一起给药的某些 HIV 蛋白酶抑制剂,将这些文献完整地引入本文作为参考。这些专利中描述了可以与利托那韦联用的配制和给药方案。

[0129] 在美国专利申请公开第 US2004/0167124 号中可找到 HIV 整合酶抑制剂的配制和给药方案,将该文献完整地引入本文作为参考。上述方案可以应用于本文所述的本发明。就联合疗法而言,例如,可以每天将约 20mg 至约 500mg 的式 (I) 或 (II) 的化合物,诸如化合物 1,与约 10mg 至约 1200mg 的利托那韦联合给药。在本发明的一个具体的实施方案中,可以每天将约 20mg 至约 500mg 的式 (I) 或 (II) 的化合物,诸如化合物 1,与约 10mg 至约 600mg 的利托那韦联合给药。在本发明的一个实施方案中,化合物 1 的适当剂量为约 20mg,50mg,75mg,85mg,100mg,125mg,150mg,175mg 或 200mg,更特别为约 85mg,约 125mg 或约 150mg。在本发明的一个实施方案中,利托那韦的适当剂量为约 20mg 至约 200mg,特别是约 50mg 至约 125mg,更具体地说约 100mg。不过,每种药剂的更高和更低剂量可能是有效的。

[0130] 在每日给药的一个实施方案中,化合物 1 和利托那韦的优选用量是可以在 24 小时期间维持化合物 1 的血浓度在 IC_{95} 之上(即蛋白质结合调节的体外 IC_{95} 100nM)的剂量。

[0131] 在每日给药的一个实施方案中,化合物 1 和利托那韦的优选用量为可以在 24 小时期间维持化合物 1 的血浓度在 EC_{90} 之上(即 E_{max} 模型中约 170ng/ml)的剂量。

[0132] 在一个实施方案中,化合物 1 的优选用量是给予患者的可以使作为抗-HIV 活性的 HIV RNA 的平均下降值大于 $1.5 \log_{10}$ 拷贝/ml,优选 $2.0 \log_{10}$ 的剂量。

[0133] 本发明在一个具体的实施方案中提供了一种通过给予或共同给予利托那韦或其药学上可接受的盐和 HIV 整合酶抑制剂(或其药学上可接受的盐),尤其是被细胞色素 P450 单加氧酶,更特别是被同种型 CYP3A4 代谢的 HIV 整合酶抑制剂,在需要该治疗的患者中改善该整合酶抑制剂的药物动力学的方法。这类利托那韦或其药学上可接受的盐与被细胞色素 P450 单加氧酶代谢的 HIV 整合酶抑制剂或其药学上可接受的盐的联合用药可用于抑制患者的 HIV 整合酶并且还可用于抑制、治疗或预防患者的 HIV 感染或 AIDS(获得性免疫缺陷综合征)。

[0134] 患者包括任何生物,特别是哺乳动物(例如人)。

[0135] 本发明的一个方面提供了有效量的利托那韦加强 HIV 整合酶抑制剂的药物动力学的用途。利托那韦的有效量,即强化 HIV 整合酶抑制剂所需的用量为与单独使用时其特性相比,改善 HIV 整合酶抑制剂的药物动力学特性必需的用量。与不添加利托那韦相比,该抑制剂有更好的有效药物动力学特性。用于加强整合酶抑制剂的利托那韦的用量可以为亚治疗性的(例如低于常规用于治疗性治疗患者 HIV 感染的利托那韦用量的剂量)。利托那韦的加强剂量对于治疗 HIV 感染来说为亚治疗性的,但高至足以实现对式 (I) 和 (II) 的化合物代谢进行调节,使得通过提高生物利用度,增加血药浓度,增加半衰期,增加达到峰值血浆浓度的时间,增加/较快速抑制 HIV 整合酶,和/或降低全身清除率而加强所述化合物在患者中的接触。

[0136] 化合物 1 为被细胞色素 P450 单加氧酶,特别是同种型 CYP 3A 代谢的 HIV 整合酶抑制剂。目前已经发现利托那韦可以用于加强式 (I) 的化合物以及其它 HIV 整合酶抑制剂

的药物动力学。利托那韦特别适用于加强被细胞色素 P450 单加氧酶（例如同种型 CYP 3A）代谢的整合酶抑制剂的作用。这类加强作用的程度令人意外地明显。利托那韦可以限制这些化合物的首过效应。利托那韦还可以限制这些化合物的次过（全身或肝代谢 / 清除）作用。

[0137] 按照本发明的方法，还可以将整合酶抑制剂（或式 (I) 的化合物）或其药学上可接受的盐与一种或多种其它可用于治疗病毒感染的药剂联合给予，诸如司他夫定，恩曲他滨，替诺福韦，恩曲他滨，阿巴卡韦，拉米夫定，齐多夫定，去羟肌苷，扎昔他滨，叠氮磷（phosphazide），依法韦仑，奈韦拉平，地拉韦定，替拉那韦，沙奎那韦，茆地那韦，阿扎那韦，奈芬那韦，氨普那韦，samprenavir，呋山那韦，洛匹那韦，利托那韦，恩夫韦肽，福齐夫定替酯，阿洛夫定，右艾夫西他滨，阿立他滨（Apricitabine），氨多索韦，艾夫西他滨（ACH126443），拉西韦（Racivir）（外消旋 FTC，PSI-5004），MIV-210，KP-1461，磷夫定酯（fosalvudine tidoxil）（HDP 99.0003），AVX756，二氧戊环胸腺嘧啶（DOT），TMC-254072，INK-20，4'-Ed4T，TMC-125（依曲韦林），卡普韦林，TMC-278（利匹韦林），GW-695634，胡桐素 A，BILR 355 BS 和 VRX 840773 或其药学上可接受的盐。尽管上述目录包括几种化合物的商品名，但是应理解涉及的商品名还包括其中的活性化学剂，与来源无关。本发明的药剂盒还可以任选进一步包括一种或多种选自上述目录的其它药剂。

[0138] 在本发明的一个实施方案中，本发明的方法进一步包括给予选自如下中的一种或多种其它药剂：替诺福韦 DF（TDF），恩曲他滨（FTC），齐多夫定（AZT），去羟肌苷（ddI），司他夫定（d4T），阿巴卡韦（ABC），阿扎那韦（ATV），洛匹那韦（LPV），沙奎那韦（SQV），替拉那韦（TPV），呋山那韦（FosAPV）和依法韦仑（EFV）。本发明的药剂盒还可以进一步任选包括选自上述目录的一种或多种其它药剂。

[0139] 本发明还提供了药剂盒，其包括：(i) 整合酶抑制剂（例如化合物 1）或其药学上可接受的盐；(ii) 利托那韦或其药学上可接受的盐；(iii) 开处方的信息；和 (iii) 一个或多个容器。开处方的信息可以提供与本发明方法和 / 或如本文讨论的其它方面一致的开处方信息。在本发明的一个实施方案中，开处方信息包括与利托那韦一起给予整合酶抑制剂或其药学上可接受的盐以便改善该整合酶抑制剂的药物动力学。

[0140] 附图简述

[0141] 图 1 为单独的化合物 1 和化合物 1 与利托那韦联用的血浆浓度与时间关系的示意图。

[0142] 图 2 为以 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸（化合物 1）在其在禁食和摄食状态下给药后的血浆浓度的线性标度绘制的示意图。

[0143] 图 3 是实施例 3 的数据的图解。

[0144] 图 4 是实施例 3 的数据图解。

[0145] 图 5 是实施例 3 的数据图解。

具体实施方式

[0146] 现在通过下列非限制性实施例举例说明利托那韦对有代表性的整合酶抑制剂的生物利用度的作用。

[0147] 实施例 1. 利托那韦对化合物 1 的药物动力学的加强作用

[0148] 测定了共同给予 100mg 利托那韦 (RTV) 对化合物 1 的稳态药物动力学的作用。还测定了化合物 1 的单剂量和多剂量药物动力学。还测定了单独给予的以及与 RTV 共同给予的化合物 1 的多剂量安全性。

[0149] 方法

[0150] 本研究为使用 12 位受试者进行的开放式标记, 固定顺序, 交叉药物动力学研究。受试者为年龄在 18 – 45 岁 (含端值) 的健康男性和非怀孕非泌乳女性。

[0151] 研究期限为 20 天, 其中第 1 到第 10 天为第 1 期, 第 11 到第 20 天为第 2 期, 在第 27 天进行随访接触。

[0152] 每天两次在餐后即刻口服给予化合物 1 (100mg) 和 RTV (100mg)。每天两次在餐后即刻口服给予化合物 1 (100mg)。

[0153] 评价标准

[0154] 药物动力学: 计算化合物 1 (如果可能, 和代谢物) 在血浆中的下列参数: C_{max} , T_{max} , $C_{最终}$, $T_{最终}$, C_{tau} , λ_z , $AUC_{0-最终}$, $AUC_{无穷大}$, $\% AUC_{exp}$, AUC_{tau} , $T_{1/2}$, V_z/F 和 CL/F 。

[0155] 安全性: 在本研究过程中, 通过在基线和不同时间点评价临床实验室试验; 定期体格检查, 包括生命体征; 和整个研究过程记录不良事件来评估安全性。

[0156] 统计方法

[0157] 药物动力学: 使用描述性统计学概括化合物 1 和 RTV 的药物动力学。此外, 将使用适合于交叉设计的固定效应模型的参数 (标准理论) 方差分析 (ANOVA) 拟合成化合物 1 药物动力学参数 (AUC 和 C_{max}) 的自然对数转化。使用每一治疗对的几何平均值比例的 90% 置信区间进行化合物 1 的多剂量与单剂量药物动力学和化合物 1 与以及不与 RTV 共同给药的多剂量药物动力学比较。

[0158] 安全性: 在本药物动力学研究中对安全性数据未进行统计推断。

[0159] 结果

[0160] 药物动力学结果: 在没有 RTV 或在有作为单剂量 (100mg, 第 11 天) 或多剂量 (100mg, 每日两次, 第 20 天) 口服给药的 RTV 存在下单次口服给予化合物 1 (100mg, 第 1 天) 和多次口服给予化合物 1 (100mg, 每日两次, 第 10 天) 后化合物 1 和 RTV 的平均 (% CV) 血浆药物动力学参数如下。

[0161]

| 参数 | 单独的化合物 1 (N=12) | | 化合物 1 + RTV (N=12) | |
|------------------------|-----------------|--------------|--------------------|----------------|
| | 第 1 天 | 第 10 天 | 第 11 天 | 第 20 天 |
| 化合物 1 | | | | |
| $AUC(ng \cdot h/mL)^a$ | 908.1 (28.3) | 719.3 (26.2) | 6167.3 (29.1) | 14302.1 (23.7) |

[0162]

| | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| C_{max}(ng/mL) | 200.1 (30.4) | 164.1 (28.8) | 795.3 (38.4) | 1826.4 (26.4) |
| C_{tau}(ng/mL)^b | 19.2 (52.5) | 12.4 (63.7) | 543.3 (30.4) | 1035.6 (32.0) |
| T_{1/2}(h)^c | 3.1 (2.2, 4.8) | 3.5 (2.2, 4.1) | 18.2 (9.0,42.6) | 9.5 (5.9,78.2) |
| 利托那韦 | | | | |
| AUC(ng·h/mL)^d | 不适用 | 不适用 | 4979.4(57.8) | 9402.5(46.9) |
| C_{max}(ng/mL) | 不适用 | 不适用 | 616.3(53.5) | 1686.5(46.5) |
| C_{tau}(ng/mL)^b | 不适用 | 不适用 | 219.8(61.8) | 544.8(44.3) |
| T_{1/2}(h)^c | 不适用 | 不适用 | 5.1(2.2,8.3) | 4.8(4.3,6.9) |

[0163] a 就化合物 1 而言, AUC 代表第 1 天时的 AUC_{无穷大} 和第 10, 11 和 20 天的 AUC_{tau}。

[0164] b C_{tau} 代表第 1, 10, 11 和 20 天的给药间隔结束时的浓度。

[0165] c 中位值 (min, max)

[0166] d 就利托那韦而言, AUC 代表第 11 天时的 AUC_{无穷大} 和第 20 天的 AUC_{tau}。

[0167] 在单独给予化合物 1 的过程中, 与化合物 1 (第 10 天) 的平均稳态暴露 (AUC_{tau}) 比单剂量 (第 1 天) 后的平均暴露 (AUC_{无穷大}) 低约 20%, 表明了化合物 1 代谢的自身诱导。共同给予 RTV 导致化合物 1 代谢的净抑制, 正如通过大于预测的稳态暴露和相对长的中位消除半衰期 (9.5 对比 3.5 小时, 在稳态下) 所证实的。在共同给予 RTV 后化合物 1 暴露的增加可能是因由于首过代谢减少而导致的口服生物利用度提高与全身清除率下降的组合所致, 正如通过观察到的 T_{1/2} 的改变所显示的。

[0168] 总之, 这些数据支持 RTV (例如低剂量 RTV) 作为化合物 1 的药物动力学加强物使用, 例如实现较高谷浓度和较低频率的给药间隔的用途。

[0169] 安全性结果: 对 12 位受试者中的 4 位 (33%, 5 个事件) 报导了单独给予化合物 1 过程中和对 12 位受试者中的 7 位 (58%, 44 个事件) 在给予化合物 1+RTV 过程中的治疗紧急性的不良事件 (AEs)。在单独给予化合物 1 的过程中未报导超过 1 位受试者的单个 AE。在给予化合物 1+RTV 的过程中, 最频繁报导的治疗紧急性的 AE 为 4 位受试者发生的恶心 (33%)。大部分治疗紧急性的 AEs 在严重性方面为轻度的 (1 级) 并且无需疗法即可自行恢复。

[0170] 在单独给予化合物 1 后的 12 位受试者中的 2 位 (17%, 2 个事件) 和在给予化合物 1+RTV 后 12 位受试者中的 5 位 (42%, 21 个事件) 中报导了研究人员认为与研究药物相关的治疗紧急性的 AEs。未报导在单独给予化合物 1 后超过 1 位受试者中的与治疗相关的 AE。在给予化合物 1+RTV 后的超过 1 位受试者中报导的与治疗相关的 AEs 为恶心 (3 位受试者), 呕吐 (2 位受试者), 头痛 (2 位受试者) 和瘙痒 (2 位受试者)。

[0171] 在本研究中无严重不良事件发生, 无受试者因不良事件而中断, 并且无妊娠发生。无受试者因临床实验室异常而停用研究药物, 并且没有临床实验室异常报导为 AE。

[0172] 结论

[0173] 共同给予 RTV 导致化合物 1 代谢的净抑制和全身暴露, 特别是谷浓度显著增加。该

数据支持了低剂量 RTV 作为化合物 1 的加强剂的应用。

[0174] 持续直到 20 天的化合物 1 的口服给药 (100mg, 每日两次) 在研究受试者中得到了充分耐受。在单独给予化合物 1 后, 所有不良事件均为轻度和短暂的。持续直到 10 天的化合物 1 (100mg, 每日两次) 和 RTV (100mg, 每日两次) 的同时口服给药在研究受试者中总的来说得到了充分耐受。在给予化合物 1+RTV 后, 报导的大部分不良事件均为轻度和短暂的并且总的来说与对 RTV 报导的那些一致。

[0175] 实施例 2. 在感染了 HIV-1 的受试者中口服给药后化合物 1 的安全性, 药物动力学和抗病毒活性

[0176] 研究了目前未接受抗逆转录病毒疗法的长期感染 HIV-1 的受试者中作为连续 10 个每日剂量口服给药的化合物 1 的安全性, 耐受性和抗病毒活性 (1, 2 和 4 群组每日两次; 3 和 5 群组每日一次)。也考察了化合物 1 的药物动力学和药效学。

[0177] 方法

[0178] 研究为在目前未接受抗逆转录病毒疗法的抗逆转录病毒首次实验或发生 HIV- 感染的成年人中的双盲, 随机化, 安慰剂对照, 序费群组, 剂量归类的化合物 1 疗法的 1/2 期研究。在筛选时, 受试者应具有 $\geq 10,000 - \leq 300,000$ 个拷贝 /mL 的血浆 HIV-1RNA 载量和 ≥ 200 个细胞 /mm³ 的 CD4+ 细胞计数。

[0179] 在第 1 天开始用研究药物或安慰剂治疗摄食状态中的 5 个连续群组的 8 位独特的受试者 (6 位受试者使用活性剂且 2 位使用安慰剂) 连接治疗 10 天。监测给药后至第 21 天的安全性, 耐受性, 药物动力学和功效。5 个群组中的活性剂治疗如下: 第 1 群组, 400mg 化合物 1, 每日两次; 第 2 群组, 800mg 化合物 1, 每日两次; 第 3 群组, 800mg 化合物 1, 每日一次; 第 4 群组, 200mg 化合物 1, 每日两次; 第 5 群组, 50mg 化合物 1+100mg RTV (RTV), 各每日一次。在第 5 群组中的安慰剂组还接受 100mg RTV。

[0180] 在每个群组中登记有 8 位受试者, 2 位使用安慰剂且 6 位使用活性剂 (随机化; 48 位, 给药 40 位)。评价每群组 8 位受试者 (2 位使用安慰剂, 6 位使用活性剂) 的安全性, 总计 40 位受试者。在第 1 天评价 28 位受试者的药物动力学, 在第 10 天评价 30 位受试者。评价 30 位受试者的药物动力学并且评价 40 位受试者的 HIV-1RNA。测定每群组 8 位受试者 (2 位使用安慰剂, 6 位使用活性剂) 的功效, 总计 40 位受试者。

[0181] 受试者为 18 - 60 岁 (含端值) 的男性和女性, 它们均长期感染了 HIV-1, 并且目前未接受抗逆转录病毒疗法, 其中筛查血浆 HIV-1RNA 为 $\geq 10,000 - \leq 300,000$ 个拷贝 /mL 且筛查 CD4+ 细胞计数为 ≥ 200 个细胞 /mm³。受试者已经进行抗逆转录病毒治疗或首次接受抗逆转录病毒治疗, 但在 90 天基线 (第 0 天) 内不应接受抗病毒药物。

[0182] 本研究期限为 21 天, 其中 10 天治疗且 11 天随访。在摄食状态下口服给予 50mg 或 200mg 化合物 1 片剂。在摄食状态下口服给予匹配的安慰剂。仅就第 5 群组而言, 在摄食状态下口服共同给予 100mg RTV 胶囊。

[0183] 评价标准

[0184] 功效: 主要功效终点为从基线到第 11 天的最大 HIV-1RNA 下降值 (\log_{10} 拷贝数 /mL)。对个体受试者而言最大的下降值为第 2 天到第 11 天之间从基线改变中的最大下降值。

[0185] 药物动力学: 计算化合物 1 的下列血浆药物动力学参数: C_{\max} , T_{\max} , $C_{\text{最终}}$, $T_{\text{最终}}$, C_{tau} , λ_z , $T_{1/2}$, $AUC_{0-\text{最终}}$, $AUC_{\text{无穷大}}$, % AUC_{exp} , AUC_{tau} , V_z/F 和 CL/F 。测定化合物 1 在外周单核细胞

(PBMC) 中的浓度并且探查化合物 1 在 PBMCs 中的药物动力学。

[0186] 安全性 :对安全性而言评价了不良事件,生命体征,心电图,眼科检查和临床实验室试验。

[0187] 统计方法

[0188] 功效 :使用 Wilcoxon 秩和精确检验进行配对比较,比较安慰剂组(各来自合并的第 1—4 群组的 2 位受试者)和 5 个化合物 1 的剂量水平中的每个水平(在每一剂量水平下 6 位受试者),以及在 5 个化合物 1 剂量水平进行各配对比较。将接受安慰剂 +100mg RTV 的 2 位受试者作为单独组进行处理。低于检测限(50 个拷贝 /mL)的 HIV-1RNA 值记作 49 个拷贝 /mL。

[0189] 药物动力学 :使用描述性统计学概括化合物 1 在血浆或外周血单核细胞中的药物动力学参数。此外,对每一化合物 1 剂量水平而言,对药物动力学参数(AUC 和 C_{max})进行方差分析以便检验剂量比例性和稳态药物动力学。如果合适,在这些分析中包括在第 2, 4, 7, 10 和 11 天测定的化合物 1 谷水平。

[0190] 安全性 :通过治疗,系统器官类型和优选的用于治疗紧急性的不良事件、与治疗相关的不良事件、严重不良事件和导致停用研究药物的不良事件的术语概括具有不良事件的受试者比例。使用 Medical Dictionary for Regulatory Activities(**MedDRA**[®])8.1 版编码不良事件。不良事件的额外概述由最高等级,研究人员对与研究药物的关系评估和对停用研究药物的影响展示。根据原始测量尺度和毒性等级表示实验室结果。通过访问概括在定量实验室试验中从基线的改变。

[0191] 结果

[0192] 功效,药物动力学和药效学结果。将单独给药(200mg 每日两次,400mg 每日两次,800mg 每日两次或 800mg 每日一次)或 50mg 每日一次与 100mg RTV 共同给药时化合物 1 的稳态药物动力学参数(平均值 [% CV])和抗病毒活性列在下表中:

[0193]

| 参数 | 安慰剂 (N=8) | 安慰剂+r (N=2) | 化合物 1 200mg BID (N=6) | 化合物 1 400mg BID (N=6) | 化合物 1 800mg QD (N=6) | 化合物 1 800mg BID (N=6) | 化合物 150mg QD+100mg RTV (N=6) |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| HIV-1 RNA 的最大下降值(log ₁₀ 拷贝数/mL) ^a | | | | | | | |
| 平均值 (SD) | -0.25(0.15) | -0.05(0.14) | -1.48(0.55) ^b | -1.94(0.52) ^b | -0.98(0.37) ^{bc} | -1.91(0.60) ^b | -1.99(0.38) ^{bd} |
| 中位数 (最小, 最大) | -0.26 (-0.48,0.01) | -0.05 (-0.15,0.05) | -1.48 (-2.10,-0.87) | -2.03 (-2.44,-1.04) | -0.96 (-1.41,-0.56) | -1.78 (-2.67,-1.27) | -2.03 (-2.38,-1.54) |
| 基线后达到 HIV-1 RNA ≤50 个拷贝/mL 的受试者 | | | | | | | |
| n(%) ^c | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 2(33%) | 0(0%) |
| 基线后达到 HIV-1 RNA <400 个拷贝/mL 的受试者 | | | | | | | |
| n(%) ^c | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 3(50%) | 2(33%) |
| 化合物 1 的稳态药动力学 ^f | | | | | | | |
| AUC ₀₋₂₄ (ng ² h/mL) (平均值, %CV) | - | - | 1954.65(46.35) | 2335.30(54.52) | 5512.87(53.59) | 3566.35(36.83) | 8843.50(25.46) |
| C _{max} (ng/mL) (平均值, %CV) | - | - | 479.03(42.58) | 606.87 (77.58) | 939.92 (54.31) | 835.53 (48.20) | 744.65 (20.40) |
| C ₂₄ (ng/mL)(平均值, %CV) | - | - | 30.73(39.98) | 48.68(64.84) | 13.62(68.64) | 47.98(32.65) | 135.00(36.55) |
| T _{1/2} (中位数) (最小, 最大) | - | - | 2.82 (2.51,4.75) | 3.08 (2.48,5.02) | 3.80 (3.02,4.60) | 2.53 (2.14,3.03) | 8.86 (6.10,10.91) |

[0194] a. 将 HIV-1RNA 的最大下降值定义为以 log₁₀ 拷贝数 /mL 计在第 2 到第 11 天之间从基线的最大下降值。低于定量限 (50 个拷贝 /mL) 的 HIV-1RNA 值以 49 个拷贝 /mL 输入。相对于安慰剂组, 比较 5 个化合物 1 剂量水平和安慰剂 +RTV 组。

[0195] b. 基于双侧 Wilcoxon 秩和精确检验对连续数据进行配对检验所得 p- 值, 化合物 1 各剂量水平与安慰剂对比的 p = 0.0007。

[0196] c. 基于通过双侧 Wilcoxon 秩和精确检验计算的对连续数据进行配对检验的 p 值, 对 800mg 化合物 1 每日一次与 800mg 化合物 1 每日两次剂量水平与 400mg 化合物 1 每日两次所得的 p = 0.0152。

[0197] d. 50mg 化合物 1+RTV 剂量水平每日一次与安慰剂+RTV 对比, p = 0.0714 ; 与 200mg 每日两次对比, p = 0.1797 ; 与 400mg 每日两次对比, p = 0.9372 ; 与 800mg 每日一次对比, p = 0.0022 ; 与 800mg 每日两次对比, p = 0.8182。

[0198] e. 百分比基于所有随机化和治疗的受试者。

[0199] f. 分别将相当于在第 10 天 (每日两次给药) 或 11 天 (每日一次给药) 采集的给药间隔 (tau) 终止的 12- 和 24- 小时药动力学样品指定为 12 或 24 小时标称时间。

[0200] 化合物 1 单一疗法在所有剂量下均比安慰剂显著降低了 HIV-1RNA 水平 (p<0.0007)。在连续 10 天给药过程中, 400mg 每日两次, 800mg 每日两次或 50mg 与 100mg RTV 每日一次共同给予的化合物 1 的剂量导致 HIV-1RNA 从基线的最大下降分别为 -1.94±0.52, -1.91±0.60 和 -1.99±0.38log₁₀ 拷贝数 /mL (平均值 ± 标准差)。在使用化合物 1 的 10 天单一疗法后, 无受试者发生相当于在体外选择实验中观察到的化合物 1

抗性突变或在使用其它实验整合酶抑制剂选择下发生的突变的 HIV-1 整合酶突变。

[0201] 随着剂量上升 (200, 400 和 800mg 每日两次), 化合物 1 未表现出药物动力学的与剂量比例的增加, 并且表现出剂量依赖性代谢自身诱导。共同给予每日一次的 50mg 剂量的化合物 1+100mg RTV 导致 CYP3A- 介导的代谢的净抑制和高度系统暴露, 特别是谷浓度。在 PBMCs 中的药物动力学发现与血浆药物动力学数据一致。使用化合物 1 的 C_{tau} 值鉴定化合物 1 暴露 - 反应关系, 所述的化合物 1 的 C_{tau} 值充分适合于具有 EC_{50} 为 14.4ng/mL 和具有与基线相比下降 $2.321\log_{10}$ 拷贝数/mL 的 E_{max} 。将观察到的平均 C_{tau} 除以蛋白质结合调节的体外 IC_{50} 7.17ng/mL 计算所得化合物 1 的估计抑制指数在 400mg 每日两次, 800mg 每日两次和 50mg+RTV 每日一次剂量水平下分别为 5.9, 6.7 和 18.8。化合物 1 在这些剂量下的谷浓度在整个给药间隔也超过了蛋白质结合调整的体外 IC_{95} 44.9ng/mL (100nM)。

[0202] 安全性结果大部分受试者发生治疗紧急性不良事件, 但头痛和腹泻为在组内超过 2 位受试者报导的仅有的不良事件。在接受化合物 1 的受试者发生治疗紧急性不良事件的发生率与安慰剂组中的发生率类似或低于安慰剂组中的发生率, 并且不良事件的类型类似。在组内没有超过 2 位受试者经历被研究人员视为与研究药物相关的不良事件, 并且在组内仅 2 位受试者发生如下优选术语的 3 种治疗相关的不良事件: 腹泻 (安慰剂), 恶心 (安慰剂和 200mg 化合物 1 每日两次) 和疲劳 (200mg 化合物 1 每日两次)。

[0203] 所有接受研究药物的 40 受试者均完成了本研究。无剂量中断, 停药或严重不良事件。5 位受试者, 即安慰剂组中 2 位受试者和安慰剂+RTV 每日一次, 400mg 化合物 1 每日两次和 50mg 化合物 1+RTV 每日一次组各 1 位受试者具有治疗紧急性 3 或 4 级实验室异常。在安慰剂组中的 3 级实验室异常之一, 即未使用疗法解决的高甘油三酯被研究人员视为与研究药物无关的不良事件。使用化合物 1 治疗的具有 3 级实验室异常 (未禁食的甘油三酯升高或血清淀粉酶升高) 的 2 位受试者在基线也具有异常值。在本研究过程中未出现血液学和尿分析发现, 生命体征, 体重或心电图和眼科检查的临床上相关改变。

[0204] 结论

[0205] 功效: 在 200, 400 或 800mg 每日两次; 800mg 每日一次或 50mg+100mg RTV 每日一次剂量下对抗病毒首次应用或经历 HIV- 感染的受试者连续给药 10 天的单一疗法与所有剂量水平下的安慰剂相比显著减少了 HIV-1RNA。400mg 每日两次, 800mg 每日两次和 50mg+100mg RTV 每日一次的化合物 1 剂量导致从基线的平均下降值分别为 -1.94, -1.91 和 -1.99 \log_{10} 拷贝数/mL。直到第 21 天在任何受试者的整合酶基因中均未检测到化合物 1 抗性突变。

[0206] 药物动力学 / 药效学: 化合物 1 表现出支持每日两次单独给药或每日一次与低剂量的 (100mg) RTV 一起给药的药动力学。使用充分适合于简单 E_{max} 模型的化合物 1 的 C_{tau} 值鉴定化合物 1 暴露 - 反应关系。采用蛋白质结合调节的体外 IC_{50} 7.17ng/mL 计算的化合物 1 的估计抑制指数在 400mg 每日两次, 800mg 每日两次和 50mg+RTV 每日一次剂量水平下分别为 5.9, 6.7 和 18.8。化合物 1 在这些剂量水平下的谷浓度就整个给药间隔而言超过了蛋白质结合调整的体外 IC_{95} 44.9ng/mL。

[0207] 安全性: 总的来说化合物 1 在所有剂量水平下为充分耐受的, 其中无剂量中断, 停药或严重不良事件。大部分不良事件为轻度的并且未经治疗可自行恢复。最常见的治疗紧急性的不良事件为头痛, 并且最常见的与治疗相关的不良事件为恶心。不良事件的类型, 频率和严重性以及实验室异常在活性剂与安慰剂组之间类似。

[0208] 实施例 3. 利托那韦剂量对化合物 1 的药物动力学的影响

[0209] 评价了一定范围的利托那韦 (RTV) 剂量 (20, 50, 100 和 200mg 每日一次) 对化合物 1 的药物动力学的影响。还使用 CYP3A 底物评价了一定范围的 RTV 剂量 (20, 50, 100 和 200mg 每日一次) 对肝细胞色素 P4503A (CYP3A) 活性的影响。还评价了一定范围的 RTV 剂量与化合物 1 联用的安全性和耐受性。

[0210] 方法

[0211] 对年龄在 18-45 岁 (含端值), 基本上分布均匀的健康男性和非妊娠非泌乳女性受试者进行随机化, 开放式标记, 单中心, 多剂量的 2 组 1 期研究 (2 组中 24 位受试者 (16 位可评估); 每组中 12 位 (8 位可评估) 受试者)。

[0212] 合格的受试者为按计划首次给药前不超过 28 天由研究人员进行筛查评估确定的男性和非妊娠非泌乳女性, 受试者体重指数 (BMI) 的范围是 $19 \leq \text{BMI} \leq 30$, 无重大疾病史且一般健康状况良好。通过 Cockcroft-Gault (使用实际体重) 估计的肌酐清除率为 $>80\text{mL}/\text{分钟}$ 。

[0213] 使用下列化合物 1/r 研究治疗:

[0214] 治疗 A: 化合物 1, 1x125mg 片 +RTV20mg (将 80mg/ml 溶液稀释后给 20mg 剂量) QD (两种药物均在上午给药)。

[0215] 治疗 B: 化合物 1, 1x125mg 片 +RTV50mg (将 80mg/ml 溶液稀释后给 50mg 剂量) QD (两种药物均在上午给药)。

[0216] 治疗 C: 化合物 1, 1x125mg 片 +RTV100mg (用 80mg/ml 溶液给 10mg 剂量) QD (两种药物均在上午给药)。

[0217] 治疗 D: 化合物 1, 1x125mg 片 +RTV200mg (用 80mg/ml 溶液给 200mg 剂量) QD (两种药物均在上午给药)。

[0218] 在每一研究治疗中, 首先给予 RTV, 随后即刻给予化合物 1。

[0219] 在第 1 天 14:00 和第 11 和 21 天给予化合物 1/r 后 6 小时对每位受试者给予咪达唑仑缓慢 IV 推注 (MDZ ;1 分钟期间 1mg), 作为 CYP3A 活性的探针。

[0220] 在筛查程序和基线评价后, 如下所述将合格的受试者随机分成两个治疗组:

[0221]

| 天 | 治疗和/和 MDZ 探针 | 进行的 PK 评价 |
|--------------|---------------------------------------|-------------------------|
| 1 组 | | |
| 1 | MDZ | MDZ |
| 2-10 | A:在 AM | 无 |
| 11 | A:在 AM MDZ: 给药后 6 小时 | 化合物 1, RTV 和 MDZ |
| 12-20 | C:在 AM | 无 |
| 21 | C:在 AM MDZ:给药后 6 小时 | 化合物 1, RTV 和 MDZ |
| 2 组 | | |
| 1 | MDZ | MDZ |
| 2-10 | B:在 AM | 无 |
| 11 | B:在 AM | 化合物 1, RTV 和 MDZ |

[0222]

| | | |
|--------------|--------------------------------------|-------------------------|
| | MDZ: 给药后 6 小时 | |
| 12-20 | D:在 AM | 无 |
| 21 | D:在 AM MDZ:给药后 6 小时 | 化合物 1, RTV 和 MDZ |

[0223] 所有化合物 1/r 剂量均在受试者吃完早饭、喝完 240mL 水后即刻给予。在第 11 和 21 天,按下列化合物 1/r 给药后的时间点采集用于化合物 1 和 RTV 血浆浓度分析的系列血样:0(给药前),给药后 0.5,1,1.5,2,3,3.5,4,4.5,5,5.5,6,8,10,12,14,16,18 和 24 小时。在第 1,11 和 21 天,按下列 MDZ 给药后的时间点采集用于 MDZ 血浆浓度分析的系列血样:0(给药前),MDZ 给药后 5 分钟,10 分钟,15 分钟,30 分钟和 1,2,4,6,8,10,12 和 18 小时。评估化合物 1, RTV 和 MDZ 的药物动力学参数。

[0224] 在筛查时进行 ECG 评估。在筛查,基线和第 10 和 20 天时进行临床实验室检验,身体检查和生命体征检查(体温,血压,心率和呼吸率)。还在第 1,11 和 21 天的 0 小时(咪达唑仑给药前)和咪达唑仑给药后 0.5,1.0,1.5 和 2.0 小时进行生命体征检查(体温,血压,心率和呼吸率)。

[0225] 测试产品,剂量和给药方式:

[0226] 1. 化合物 1,1x125mg 片 +RTV20mg QD(上午给药)

[0227] 2. 化合物 1,1x125mg 片 +RTV50mg QD(上午给药)

[0228] 3. 化合物 1,1x125mg 片 +RTV200mg QD(上午给药)

[0229] 在受试者完成标准化膳食后即刻给予所有的化合物 1/r 剂量。

[0230] 参比疗法,剂量和给药方式

[0231] 化合物 1, 1x125mg 片 +RTV100mg QD(上午给药)

[0232] 在受试者完成标准化膳食后即刻给予所有的化合物 1/r 剂量。

[0233] 评价标准

[0234] 通过在本研究过程中不同时间点评价临床实验室检验, ECG, 定期身体检查, 包括生命体征检查并且通过记录不良事件来评价安全性。

[0235] 计算下列血浆药物动力学参数 :就化合物 1 和 RTV 而言 : C_{max} , T_{max} , $C_{最终}$, $T_{最终}$, C_{tau} , λ_z , AUC_{tau} , $T_{1/2}$, CL/F 和 V_z/F 。

[0236] 就 MDZ 而言 : $AUC_{0-最终}$, $AUC_{无穷大}$, $\% AUC_{exp}$, $C_{最终}$, $T_{最终}$, λ_z , $T_{1/2}$, CL/F 和 V_z 。

[0237] 统计学方法 :使用描述性统计学, 根据受试者和 RTV 剂量水平概括化合物 1, RTV 和 MDZ 的安全性和药物动力学参数。使用来自所有治疗的化合物 1 药物动力学参数 (AUC , C_{max} 和 C_{tau}) 拟合能力模型和 / 或 ANOVA 模型 (如果合适)。根据相应的 90% CI 估计群体平均斜率。本研究依据良好临床试验规范 (GCPs) 的指导原则进行。

[0238] 结果 :本研究的结果如下面的 3 张表 3A-3C 和图 3-5 所示。

[0239] 表 3A :平均 (CV%)MDZ PK 参数

[0240]

| PK 参数 | 单独的 MDZ | +20mg RTV | +50mg RTV | +100mg RTV | +200mg RTV |
|-------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| $AUC_{无穷大}$ (ng. hr/ml) | 31.0 (30.9) | 101 (28.7) | 145 (36.1) | 219 (49.0) | 146 (22.6) |
| $C_{最终}$ (ng/ml) | 0.20 (40.6) | 1.53 (42.4) | 2.51 (26.7) | 3.34 (23.1) | 2.58 (24.8) |
| 半衰期 (hr) | 3.97 (34.4) | 7.83 (38.9) | 14.4 (70.4) | 22.4 (70.7) | 15.2 (31.6) |
| CL (1/hr/kg) | 0.447 (27.9) | 0.143 (26.5) ¹ | 0.090 (25.2) ^{1,2} | 0.072 (33.6) ^{1,2} | 0.087 (22.0) ^{1,2} |

[0241] ¹ 所有 +RTV 剂量不同于单独的 MDZ ($p < 0.05$)

[0242] ^{1,2} 与 20mg 相比 $p < 0.05$, 彼此相比 $p = ns$

[0243] 表 3B :平均 (CV%) 化合物 1 参数

[0244]

| 参数 | 化合物 1 | 化合物 1 | 化合物 1 | 化合物 1 |
|------------------------|--------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | + 20mg RTV | + 50mg RTV ¹ | + 100mg RTV ¹ | + 200mg RTV ¹ |
| AUC_{tau} (ng.hr/ml) | 10200 (36.3) | 15800 (24.4) | 20300 (24.8) ² | 20600 (24.3) ² |
| C_{tau} (ng/ml) | 73.8 (60.2) | 251 (27.7) | 380 (39.9) | 410 (26.0) |
| C_{max} (ng/ml) | 1370 (43.0) | 1560 (36.4) | 1830 (20.1) | 2030 (37.4) |
| 半衰期 (hr) | 4.34 (34.1) | 9.52 (27.5) | 11.5 (28.8) | 14.3 (27.6) ² |
| IQ | 10.3 | 35.0 | 53.0 | 57.2 |
| IC ₉₅ 倍数 | 1.65 | 5.60 | 8.48 | 9.15 |

[0245] IQ 和 IC₉₅ 倍数基于在 PBMCs 中的蛋白质结合调整的 IC₅₀ 和 IC₉₅

[0246] ¹ 就所有 PK 参数而言, RTV50, 100 和 200mg 不同于 20mg

[0247] ² 与 50mg 相比 $P < 0.05$

[0248] 表 3C: 平均 (CV%) RTV PK 参数

[0249]

| PK 参数 | 化合物 1 | 化合物 1 | 化合物 1 | 化合物 1 |
|-------------------------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| | + 20mg RTV | + 50mg RTV | + 100mg RTV | + 200mg RTV |
| AUC _{tau} (ng.hr/ml) | 135 (54.9) | 1120 (61.4) | 6550 (26.9) | 16000 (43.9) |
| C _{tau} (ng/ml) | 0.718 (98.8) | 11.6 (66.2) | 53.8 (41.6) | 78.5 (36.7) |
| C _{max} (ng/ml) | 19.5 (56.7) | 130 (61.3) | 807 (29.5) | 2460 (50.5) |
| 半衰期(hr) | 4.74 (34.3) | 6.54 (32.6) | 6.34 (18.4) | 5.71 (15.9) |

[0250] 一在某些受试者中到 16 小时时 RTV 暴露为非剂量成比例的, 在 20mg 与 BLQ 浓度下暴露极低 ($< 0.5 \text{ ng/ml}$)

[0251] 一 $T_{1/2}$ 和 MDZ 清除率数据提示 RTV 首过效应具有剂量依赖性

[0252] 一在剂量 $< 100 \text{ mg}$ 下 CV% 较高

[0253] 实施例 4 恩曲他滨 / 富马酸替诺福韦酯和利托那韦 - 加强的化合物 1 的共同给药

[0254] 每日一次给予化合物 1 与低剂量的利托那韦不仅显著加强暴露而且净抑制代谢 (10 - 16 倍)。另外, 每日一次利托那韦 - 加强的化合物 1 达到了高谷浓度, 从而导致抑制指数 (使用蛋白质结合调整的 IC_{50}) 是化合物 1 的未加强给药方案的 3 倍以上, 由此在一定程度上允许晚给药或不给药, 为患者提供便利给药方案。利托那韦 - 加强的化合物 1 作为来自具有强效的短期活性, 有利的安全特性和支持方案依从性的简单的每日一次给药方案的新治疗类型的新药剂, 为治疗 HIV, 包括治疗经历多种类型的患者, 提供了巨大潜力。

[0255] 恩曲他滨 / 富马酸替诺福韦酯 (FTC/TDF) 的固定剂量组合为简单高效的 NRTI 联合用药, 它具有优于胸苷类似物的安全特性, 并且由美国卫生和人类服务部 (United States Department of Health and Human Services) 推荐为首次接受治疗和经历过治疗的成年和青少年 HIV 患者的优选核苷 (核苷酸) 主药。进行本研究部分是为了评价临床上相关药物 - 药物在其共同给药时的相互作用的可能性。

[0256] 为评价药物动力学 (PK) 相互作用, 本研究使用健康受试者除去了与背景方案相关的潜在混杂因素并且避免了在 HIV 患者中治疗方案的短期改变。

[0257] 因此, 检查了恩曲他滨 / 富马酸替诺福韦酯 (FTC/TDF) 与 HIV 整合酶抑制剂利托那韦 - 加强的化合物 1 (化合物 1/r) 之间临床上相关的药物 - 药物相互作用的可能性。

[0258] 对健康成年人给予 FTC/TDF (200mg/300mg ; 每日一次) 7 天, 随后在摄食状态下以交叉方式随机依次接受化合物 1/r (50mg/100mg ; 每日一次) 和化合物 1/r+FTC/TDF 10 天。在第 7, 17 和 27 天时进行药物动力学 (PK) 血液抽取。将对 FTC, 替诺福韦 (TFV) 和化合物 1 而言无 PK 改变定义为主要 PK 参数 70 - 143% 的几何平均比 (GMR ; 共同给药 ; 单独) 的 90% 置信区间 (CI) : 观察到的最大血浆浓度 (C_{max}), 给药间隔内血浆浓度 - 时间曲线下的面积 (AUC_{tau}) 和谷浓度 (C_{tau})。

[0259] 26 位登记的受试者中有 24 位完成了本研究,其中无严重不良事件(严重性 AEs)或因 AEs 停药。FTC, TFV 和化合物 1PK 在共同给药过程中不受影响,所有三种主要参数均满足等效性方案定义并且还满足更严格的生物等效性标准(90% CI ;80 – 125%)。FTC 和 TFV PK 参数与历史值相当。

[0260] FTC/TDF 与化合物 1/r 在其共同给药时无临床上相关的药物 – 药物相互作用。

[0261] 实施例 5 利托那韦 – 加强的 HIV 整合酶抑制剂化合物 1/r 与

[0262] 齐多夫定 (ZDV) 之间无临床上相关的药物 – 药物相互作用

[0263] 齐多夫定为用于 HIV 患者的 NRTI。在随机化研究中测定了齐多夫定与化合物 1/r 之间药物相互作用的可能性。评价了齐多夫定或化合物 1 的药物动力学在共同给予齐多夫定 + 化合物 1/r 后与单独给药相比,是否受到影响。此外,评价了齐多夫定 + 化合物 1/r 的共同给药的安全性。

[0264] 如下所述,齐多夫定与化合物 1/r 之间不存在临床上相关的药物动力学药物 – 药物相互作用。齐多夫定和化合物 1/r 的共同给药是安全的和充分耐受的。化合物 1 表现出支持每日一次给药的半衰期,这种每日一次给药持续直到给药后的 48 小时。

[0265] 将研究药物(化合物 1/r200/100mg QD,ZDV300mg BID)与膳食(~400kcal,13g 脂肪)一起给予。在 12(ZDV)或 24 小时(化合物 1/r)期间进行药物动力学(PK)取样。在第 27 天给药后测定化合物 1 的 48 小时 PK 特性。使用验证的 LC/MS/MS 测定法测定 ZDV, G-ZDV 和化合物 1 血浆水平。使用 WinNonlin™5.0.1(Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA)评估 PK 参数。就 AUC_{tau} , C_{max} 和 C_{tau} (仅化合物 1)的几何平均比(GMR)而言,将 90%置信区间(CI)的等效性范围设定在 70% – 143%(共同给药;单独)。

[0266] 人口统计数据。登记 28 位受试者并且 24 位受试者完成了本研究(12 位男性,12 位女性;平均年龄;31 岁(范围:20 岁 – 42 岁);平均体重;70.2kg(范围:50.9kg – 101kg);种族:20 位西班牙人,4 位高加索人)。

[0267] 安全性。无 3/4 级不良事件(AEs)或严重不良事件。有 4 位停药;妊娠(1),退出知情同意(1),呕吐(1;ZDV+ 化合物 1/r 组(arm)),腹胀(1;ZDV 组)。总的来说单独和联合给予化合物 1/r 和 ZDV 为充分耐受的。治疗组中出现最频繁的 AEs 为头痛和恶心。所有的 AEs 均为轻度到中度并且在治疗时得到解决。

[0268] 药物动力学结果。ZDV, G-ZDV 和化合物 1 AUC_{tau} , C_{max} 和 C_{tau} (仅化合物 1)90% CI 在预定的 PK 等效性范围内,其中 ZDV 和 G-ZDV PK 与历史值类似。

[0269] 食物效应

[0270] 本发明还提供了用于改善化合物 1 在对患者给药后的药物动力学特性的方法。本发明还提供了用于改善化合物 1 在治疗或预防疾病,病症和疾患中的治疗有效性的方法。

[0271] 疾病,病症或疾患的实例包括,但不限于逆转录病毒感染或与逆转录病毒感染相关的疾病,病症或疾患。还可以对患者给予化合物 1 以便抑制逆转录病毒整合酶的活性。在本发明的一个实施方案中,所述的逆转录病毒为 HIV。

[0272] 以前没有进行评价食物对化合物 1 药物动力学影响的药物动力学研究。一般而言,食物对活性剂的生物利用度和吸收具有可变的影响。药物 – 食物相互作用可能导致全身药物利用度下降,延缓或增加。例如,参见 Welling, Clin. Pharmacokinet., 9; 404-434(1984)。

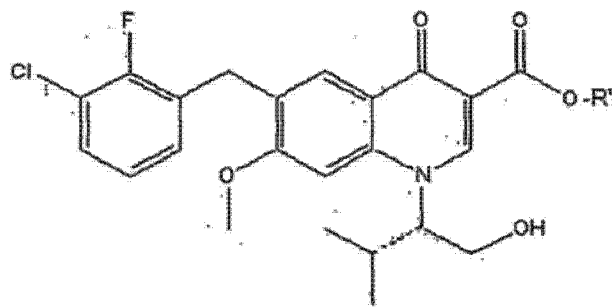
[0273] 已经发现在这类患者中提高化合物 1 的治疗有效性的方法中,可以将化合物 1 给予患者。当与食物一起给药时,化合物 1 在患者中表现出提高的生物利用度和吸收。

[0274] 因此,本发明提供了提高化合物 1 在患者中的生物利用度和吸收的方法,它包括与食物一起对该患者给予治疗上有效量的化合物 1。

[0275] 化合物 1 描述在 2003 年 11 月 20 日提交的顺序号为 10/492,833 的美国专利申请(美国专利申请公开号为 2005/0239819)和 2005 年 5 月 20 日提交的顺序号为 11/133,463 的美国专利申请(美国专利申请公开号为 2005/0288326)中,将这些文献完整地引入本文作为参考。化合物 1 以至少三种不同晶型存在。晶型 I, II 和 III 描述在公开号为 WO 05/113508 的国际专利申请中,也将该文献完整地引入本文作为参考。这三种晶型可通过差示扫描热计(DSC)和 X 射线粉末衍射仪(XRD)区分。这些晶型中的任何一种均可以用于本发明。在本发明的一个实施方案中,对患者给予晶型 II 或 III 或其混合晶体。

[0276] 尽管化合物 1 的给药为本发明的一个具体实施方案,但是本发明还关注其它产生化合物 1 的化合物,例如化合物 1 的前体药物的给药。例如,这类前体药物可以包括具有保护基,但在患者的机体中(即在体内)仍然导致化合物 1 形成的化合物。羧酸保护基包括,例如烷基酯类和苄基酯类,它们可以分别通过酸或碱和氢解被除去。此外,可以按照本发明的方法给予可以在体内解离生成化合物 1 的具有任何有机残基的化合物。因此,本发明还关注化合物 1' 的给药(其中 R' 表示有机残基)以便得到化合物 1

[0277]



(化合物 1')

[0278] 本发明进一步关注化合物 1 的药学上可接受的盐的给药。例如,可以通过使化合物 1 与无机酸,有机酸,无机碱,有机碱或氨基酸反应获得化合物 1 的药学上可接受的盐,所述的无机酸诸如盐酸,硫酸,磷酸,氢溴酸等;所述的有机酸如草酸,丙二酸,柠檬酸,富马酸,乳酸,苹果酸,琥珀酸,酒石酸,乙酸,三氟乙酸,葡糖酸,抗坏血酸,甲磺酸,苄磺酸等;所述的无机碱诸如氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化钙,氢氧化镁,氢氧化铵等;所述的有机碱诸如甲胺,二乙胺,三乙胺,三乙醇胺,乙二胺,三(羟甲基)甲胺,胍,胆碱,辛可宁等;所述的氨基酸诸如赖氨酸,精氨酸,丙氨酸等。本发明还包括化合物 1 的含水的产物和溶剂合物,诸如水合物的给药等。

[0279] 因此,本文所用的“给予... 化合物 1”意指给予在体内提供化合物 1 的任何化合物 1 形式。

[0280] 本文所用的术语“生物利用度”意指活性组分从药物产品中释放并且在作用部位变得可利用的速度和程度。参见 U.S. Code of Federal Regulations, Title 21, Part 320.1 (2001 ed.)。就口服剂型而言,生物利用度涉及活性组分从口服剂型,例如片剂中

释放并且运动至作用部位,例如吸收入全身循环的过程。因此,术语“吸收”意指化合物 1 在其作用部位上,例如血流或免疫细胞,诸如 T 细胞或巨噬细胞中的存在。

[0281] 本文所用的术语“与食物一起”或“摄食”意指从化合物 1 的给药前约 1 小时到化合物 1 的给药后约 2 小时之间的期限过程中消耗食物的情况。在另一个实施方案中,“与食物一起”或“摄食”意指从消耗食物前约 1 小时到消耗食物后约 2 小时之间的过程中给予化合物 1 的情况。本文所用的“食物”意指液体和固体食物。食物还可以为低脂肪膳食,高脂肪膳食,易于消化的食物或不易消化的食物。在本发明的一个实施方案中,食物为具有足够体积和脂肪含量的在胃中不能快速溶解和吸收的固体食物。食物可以为膳食,诸如早餐,中餐或晚餐。另外,可以通过机械给予,例如通过静脉内,由患者非自愿地消耗来消耗食物。可选择地,患者可以自愿消耗食物。

[0282] 可以当天的任何时间与食物一起给予化合物 1。一般可以在化合物 1 的给药前约 1 小时到化合物 1 的给药后约 2 小时之间期间的任何时间消耗食物。例如,可以在化合物 1 给药前约 1 小时,约 45 分钟,约 30 分钟,约 15 分钟,约 10 分钟或约 5 分钟时间段内消耗食物。类似地,可以在化合物 1 给药后约 5 分钟,约 10 分钟,约 15 分钟,约 30 分钟,约 45 分钟,约 1 小时,约 1.25 小时,约 1.5 小时,约 1.75 小时或约 2 小时消耗食物。在另一个实施方案中,“与食物一起”或“摄食”意指从消耗食物前约 1 小时到消耗食物后约 2 小时之间的期限过程中给予化合物 1 的情况。例如,可以在消耗食物前约 1 小时,约 45 分钟,约 30 分钟,约 15 分钟,约 10 分钟或约 5 分钟的时间段内给予化合物 1。类似地,可以在消耗食物后约 5 分钟,约 10 分钟,约 15 分钟,约 30 分钟,约 45 分钟,约 1 小时,约 1.25 小时,约 1.5 小时,约 1.75 小时或约 2 小时的时间段内给予化合物 1。在本发明的另一个实施方案中,可以在摄食后即刻(例如在摄食后约 1 分钟内)直到摄食后约 1 小时给予化合物 1。理想地,基本上与食物同时给予化合物 1。

[0283] 本文所用的术语“不与食物一起”或“禁食”意指在化合物 1 给药前约 1 小时到化合物 1 给药后约 2 小时的时间段内不消耗食物的情况。

[0284] 本发明的方法包括给予治疗上有效量的化合物 1。就与食物一起给予单一化合物 1 而言,化合物 1 对患者给药的治疗上有效量的适当剂量在约 10mg 至约 2000mg/天。在本发明的一个实施方案中,适当剂量约为 400mg 至约 1600mg/天。在本发明的另一个实施方案中,适当剂量约为 600mg 至约 1200mg/天。在本发明的另一个实施方案中,适当剂量约为约 800mg/天。

[0285] 如果需要,可以将化合物 1 的有效每日剂量作为在全天内以适当间隔单独给予的两次,三次,四次,五次,六次或六次以上的亚剂量(sub-dose)任选在单位剂型中给药。按照本发明的方法,可以将化合物 1 与食物一起以每天多次或可选择地每天一次给予。在本发明的一个实施方案中,将化合物 1 与食物一起每天给予一次或两次。

[0286] 本文所用的术语“单位剂型”意指对患者给予的化合物 1 的形式。单位剂型可以为,例如丸剂,胶囊或片剂。在本发明的一个实施方案中,单位剂型为片剂。在本发明的一个实施方案中,单位剂型包含约 10mg 至约 2000mg 的化合物 1。在本发明的一个实施方案中,单位剂型包含约 50mg 或 200mg 的化合物 1 且为片剂形式。在本发明的另一个实施方案中,单位剂型包含约 125mg 或 150mg 的化合物 1 且为片剂形式。

[0287] 在本发明的另一个实施方案中,化合物的纯度不低于 95%。更优选,化合物 1 的纯

度不低于 98%。

[0288] 可以将化合物 1 在血流中的浓度测定为血浆浓度 (ng/mL)。用于测定血浆浓度的药物动力学参数包括,但不限于观察到的最大血浆浓度 (C_{max}),从 0 时到最终可定量的时间点 (AUC_{0-t}) 的血浆浓度时间曲线下的面积 (AUC),从 0 时到无穷大 ($AUC_{0-\infty}$) 的 AUC,给药后观察到的最大血浆浓度的时间 (t_{max}) 和化合物 1 在血浆中的半衰期 ($t_{1/2}$)。

[0289] 与化合物 1 不和食物一起给予时的值相比,化合物 1 与食物一起给予导致化合物 1 的 C_{max} 和 / 或 $AUC_{0-\infty}$ 增加,这证实化合物 1 的生物利用度提高。

[0290] 按照本发明的方法与食物一起给予化合物 1 还可以增加化合物 1 的吸收。可以根据在化合物 1 给药后随时间获得的在血流中的浓度测定化合物 1 的吸收。还可以根据与化合物 1 不和食物一起给予相比化合物 1 的 C_{max} 和 / 或 $AUC_{0-\infty}$ 的增加来证实化合物 1 与食物一起给予所导致的吸收增加。

[0291] 本发明还提供了治疗或预防疾病,病症和疾患的方法。疾病,病症或疾患的实例包括,但不限于逆转录病毒感染或与逆转录病毒感染相关的疾病,病症或疾患。逆转录病毒为 RNA 病毒并且一般分类成 α 逆转录病毒、 β 逆转录病毒、 δ 逆转录病毒、 ϵ 逆转录病毒、 γ 逆转录病毒、慢病毒和泡沫病毒科。逆转录病毒的实例包括,但不限于人免疫缺陷病毒 (HIV),人 T-淋巴细胞病毒 (HTLV),劳斯肉瘤病毒 (RSV) 和禽类白血病毒。一般而言,逆转录病毒基因组有三种基因编码成熟病毒的蛋白质:即编码病毒核心和结构蛋白的 gag (族特异性抗原) 基因;编码病毒酶,包括逆转录酶,蛋白酶和整合酶的 pol (聚合酶) 基因;和编码逆转录病毒表面蛋白的 env (包膜) 基因。

[0292] 逆转录病毒通过将 RNA 和 pol 产物 (除了其它物质以外) 的复合物等释放入宿主细胞粘着并且侵入宿主细胞。逆转录酶随后由病毒 RNA 产生双链 DNA。该双链 DNA 被输入宿主细胞核并且由病毒整合酶整合入宿主细胞基因组。由整合 DNA 在整合病毒 DNA 被宿主细胞聚合酶转化成 mRNA 和病毒蛋白酶作用产生病毒形成必不可少的蛋白质时,形成新生病毒。病毒颗粒进行芽殖并且从宿主细胞中释放而形成成熟病毒。

[0293] 本发明的一个实施方案提供了用于抑制患者逆转录病毒整合酶活性的方法,它包括对该患者与食物一起给予治疗上有效量的化合物 1。在本发明的一个具体的实施方案中,所述的逆转录病毒为 HIV。本文所用的“抑制”意指至少一种与蛋白质,酶或任何其它化合物相关的活性的下降或终止。

[0294] 本发明的另一个实施方案提供了用于治疗或预防逆转录病毒感染的方法,它包括对患者与食物一起给予治疗上有效量的化合物 1。在本发明的一个具体的实施方案中,所述的逆转录病毒为 HIV。

[0295] 可以以任何常规方式给予化合物 1。尽管能够将化合物 1 作为原料化合物给予,但是优选将其作为药物组合物给予。“包含化合物 1 的药物组合物”意指包含化合物 1 或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂和任选其它治疗剂和 / 或成分的药物组合物。所述的盐,载体或赋形剂必须是可接受的,其含义为与其它组分相容并且对其接受者而言无害。用于口服给药的载体或赋形剂的实例包括玉米淀粉,乳糖,硬脂酸镁,滑石粉,微晶纤维素,硬脂酸、聚维酮,交聚维酮,磷酸氢钙,羟乙基淀粉钠,羟丙基纤维素 (例如低取代的羟丙基纤维素),羟丙基甲基纤维素 (例如羟丙基甲基纤维素 2910) 和十二烷基硫酸钠。

[0296] 可以通过任何合适的方法制备药物组合物, 诸如药剂学领域那些众所周知的方法, 例如, 诸如描述在 Gennaro 等的 Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Co., 1990), 尤其是第 8 部分; Pharmaceutical Preparations and their Manufacture 中的那些方法。这类方法包括将化合物 1 与载体或赋形剂和任选一种或多种辅助组分混合的步骤。这类辅助组分包括本领域中常用的那些组分, 诸如填充剂、粘合剂, 稀释剂, 崩解剂, 润滑剂, 着色剂, 矫味剂和湿润剂。

[0297] 药物组合物可以在一定时间期限内提供化合物 1 的控释, 缓释或持续释放。与常用制剂相比, 化合物 1 的控释, 缓释或持续释放可以维持化合物 1 在患者血流中更长的时间。药物组合物包括, 但不限于包衣片, 丸粒和胶囊以及化合物 1 在介质中的分散体, 所述的介质不溶于生理流体, 或其中治疗化合物在药物组合物因机械, 化学或酶促活性而降解后释放。

[0298] 本发明的药物组合物可以为, 例如丸剂, 胶囊或片剂形式, 它们各自包含预定量的化合物 1 且优选包衣以便易于吞咽, 呈粉末或颗粒形式或溶液或混悬液形式。在本发明的一个实施方案中, 药物组合物为包含化合物 1 和本文实施例中所述并使用的成分的片剂形式。

[0299] 就口服给药而言, 细粉或颗粒可以包含稀释剂, 分散剂和或表面活性剂并且可以存在于例如水或糖浆中, 以干燥状态存在于胶囊或小药囊中, 或存在于非水溶液或混悬液中, 其中可以包括悬浮剂, 或存在于片剂中, 其中可以包括粘合剂和润滑剂。药物组合物还可以包括额外的成分, 诸如甜味剂, 矫味剂, 防腐剂 (例如抗微生物防腐剂), 悬浮剂, 增稠剂和 / 或乳化剂。

[0300] 当以液体溶液或混悬液形式给药时, 制剂可以包含化合物 1 和纯水。在液体溶液或混悬液中任选的成分包括合适的甜味剂, 矫味剂, 防腐剂 (例如抗微生物防腐剂), 缓冲剂, 溶剂, 及其混合物。制剂的成分可以具有一种以上功能。例如, 合适的缓冲剂也可以作为矫味剂和甜味剂起作用。

[0301] 合适的甜味剂包括, 例如糖精钠, 蔗糖和甘露糖醇。可以使用两种或更多种甜味剂的混合物。甜味剂或其混合物一般以占总组合物重量约 0.001% 至约 70% 的量存在。合适的矫味剂可以存在于药物组合物中以便提供樱桃香味, 棉糖香味或其它合适的香味, 以使该药物组合物易于为患者摄入。矫味剂或其混合物一般以占总组合物重量约 0.0001% 至约 5% 的量存在。

[0302] 合适的防腐剂包括, 例如对羟基苯甲酸甲酯, 对羟基苯甲酸丙酯, 苯甲酸钠和苯扎氯铵。可以使用两种或更多种防腐剂的混合物。防腐剂或其混合物一般以占总组合物重量约 0.0001% 至约 2% 的量存在。

[0303] 合适的缓冲剂包括, 例如柠檬酸, 柠檬酸钠, 磷酸, 磷酸钾和不同的其它酸和盐。可以使用两种或更多种缓冲剂的混合物。缓冲剂或其混合物一般以占总组合物重量约 0.001% 至约 4% 的量存在。

[0304] 用于液体溶液或混悬液的合适的溶剂包括, 例如山梨醇, 甘油, 丙二醇和水。可以使用两种或更多种溶剂的混合物。溶剂或溶剂系统一般以占总组合物重量约 1% 至约 90% 的量存在。

[0305] 可以将药物组合物与助剂共同给予。例如, 可以将非离子型表面活性剂, 诸如聚氧

乙烯油基醚和正十六烷基聚乙烯醚与药物组合物共同给予或掺入药物组合物,以人为增加肠壁渗透性。还可以将酶抑制剂与药物组合物一起给予或掺入药物组合物。

[0306] 本发明还提供了药剂盒 (kit), 其包括: (i) 包含化合物 1 或其药学上可接受的盐和其药学上可接受的载体的药物组合物, (ii) 开处方的信息; 和 (iii) 容器。开处方的信息可以提供与本发明方法和 / 或本文以其它方式讨论的方法一致的开处方信息。在本发明的一个实施方案中, 开处方信息包括与食物一起口服给予化合物 1, 以便改善化合物 1 的生物利用度和吸收。

[0307] 可以将化合物 1 在合并有开处方信息的容器中提供给患者, 所述的开处方的信息建议患者与食物一起口服施用化合物 1 并且还可以解释如此给药将提高化合物 1 的生物利用度。还可以将化合物 1 在合并有开处方信息的容器中提供给患者, 所述的开处方的信息建议患者与食物一起施用化合物 1 导致化合物 1 的吸收增加, 正如根据化合物 1 的最大血浆浓度比在禁食状态下给予该化合物增加所反映出的。

[0308] 通过下列实施例举例说明食物对化合物 1 的药物动力学特性和化合物 1 的治疗有效性的影响, 这些实施例不以任何方式起限定作用。

[0309] 实施例 6

[0310] 为了临床研究化合物 1, 将化合物 1 制成 50mg 和 200mg 片剂的单位剂型。化合物 1 以晶型 I, 晶型 II 和晶型 III 存在。晶型 III 用于最终的制剂, 但晶型 II 或晶型 II 和晶型 III 的混合晶体也用于配制研究中。

[0311] 化合物 1 的 200mg 片剂的制备。200mg 片剂的最终组成如表 1 中所示。

[0312] 表 1

[0313]

| 成分 | 功能 | 每片中的用量 |
|-------------------------------------|-------|---------|
| 化合物 1 | 药物物质 | 200.0mg |
| D- 甘露糖醇 | 稀释剂 | 107.6mg |
| 轻无水硅酸 | 助流剂 | 25.0mg |
| 十二烷基硫酸钠 | 表面活性剂 | 10.0mg |
| 交聚维酮 | 崩解剂 | 25.0mg |
| 羟丙基甲基纤维素 2910 (3mm ² /s) | 粘合剂 | 20.0mg |
| 纯水 ^{*1} | 粘合剂 | - |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 崩解剂 | 100.0mg |
| 硬脂酸镁 | 润滑剂 | 2.4mg |
| 总片重 | | 490.0mg |

[0314]

[0315] *¹ 在加工过程中除去纯水。

[0316] 首先使用气流粉碎机使化合物 1 微粉化。将微粉化化合物与 D-甘露糖醇（日本药典 JP），交聚维酮（日本药用辅料，JPE）和轻无水硅酸（JP）在聚乙烯（PE）袋中混合且然后使其通过 500 μm 筛三次。通过搅拌单独将羟丙基甲基纤维素（HPMC）2910 (3mm²/s) (JP) 溶于纯水并且加入十二烷基硫酸钠（JP）使之溶解。将 D-甘露糖醇 / 交聚维酮 / 轻无水硅酸 / 化合物 1 混合物放入流化床制粒机并且使用 HPMC / 十二烷基硫酸钠溶液制粒。在制粒后，在相同制粒机中干燥湿颗粒。使干燥的颗粒通过 500 μm 筛。

[0317] 然后将过筛的颗粒与交联羧甲基纤维素钠（JPE）在 PE 袋中混合并且向袋中加入硬脂酸镁（JP）。使用旋转式压片机将该颗粒压制成片剂。

[0318] 将 20 片包装在含有干燥剂和垫层材料（PE 片）的玻璃瓶中并且用聚丙烯（PP）螺旋帽封盖。

[0319] 化合物 1 的 50mg 片剂的制备。50mg 片剂的最终组成如表 2 中所示。

[0320] 表 2

[0321]

| 成分 | 功能 | 每片中的用量 |
|-------------------------------------|-------|----------|
| 化合物 1 | 药物物质 | 50.0mg |
| D-甘露糖醇 | 稀释剂 | 26.9mg |
| 轻无水硅酸 | 助流剂 | 6.25mg |
| 十二烷基硫酸钠 | 表面活性剂 | 2.5mg |
| 交聚维酮 | 崩解剂 | 6.25mg |
| 羟丙基甲基纤维素 2910 (3mm ² /s) | 粘合剂 | 5.0mg |
| 纯水 * ¹ | 粘合剂 | - |
| D-甘露糖醇 | 稀释剂 | 145.35mg |
| 微晶纤维素 | 稀释剂 | 145.35mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 崩解剂 | 100.0mg |
| 硬脂酸镁 | 润滑剂 | 2.4mg |
| 总片重 | | 490.0mg |

[0322]

[0323] *¹ 在加工过程中除去纯水。

[0324] 50mg 片剂的大小和重量与 200mg 片剂相同。为了简化制备过程，通过使用如上所

述制备的化合物 1 的过筛颗粒作为原料并且用直接压制赋形剂稀释该颗粒进行 50mg 片剂配制。因与化合物 1 的相容性并且片剂的可压制性和崩解特性,将 D-甘露糖醇和微晶纤维素选作稀释赋形剂。表 3 显示了使用化合物 1 过筛的颗粒作为原料的片剂组成。

[0325] 表 3

[0326]

| 成分 | 每片中的用量 |
|-----------|----------|
| 化合物 1 颗粒 | 96.9mg |
| D-甘露糖醇 | 145.35mg |
| 微晶纤维素 | 145.35mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 100.0mg |
| 硬脂酸镁 | 2.4mg |
| 总片重 | 490.0mg |

[0327] 将上述制备的过筛颗粒与交联羧甲基纤维素钠 (JPE), D-甘露糖醇 (JP) 和微晶纤维素 (JP) 在 PE 袋中混合,随后向袋中添加硬脂酸镁 (JP)。然后使用旋转式压片机将颗粒压制成片剂。

[0328] 将 20 片包装在含有干燥剂和垫层材料 (PE 片) 的玻璃瓶中并且用聚丙烯 (PP) 螺旋帽封盖。

[0329] 实施例 7

[0330] 在对 32 位日本男性健康志愿者进行的单盲,随机化,安慰剂对照的单次口服剂量逐步上升研究中鉴定食物对化合物 1 的药物动力学特性的影响。

[0331] 使用下列标准选择本研究的受试者:

[0332] (1) 年龄在 20 — 35 岁的健康日本男性;

[0333] (2) 体重指数 (BMI) 为 18.5 — 25.0,其中 $BMI = [\text{体重 (kg)} / \text{身高 (m)}]^2$;和

[0334] (3) 在参与本研究前得到书面知情同意的受试者。

[0335] 作为较大研究的组成部分,8 位受试者 (6 位使用活性剂且 2 位使用安慰剂) 在禁食和摄食状态下接受 400mg 剂量。在 400mg 禁食群组中的受试者在清除期 (一般在初始给药后最少 10 天) 后与早餐一起接受额外的 400mg 剂量。将 2 次剂量之间 10 天的间隔视为适合于消除任何受试者内部的残留 (carryover) 效应。

[0336] 为较大研究的食物作用成分给予的治疗期限,剂量,给药方式和产品如表 4 中所示。

[0337] 表 4

[0338]

| 治疗期限 | 单剂量 | |
|---------|-------------------|----------|
| | 禁食, 口服给药 | 摄食, 口服给药 |
| 给药方式 | 禁食, 口服给药 | 摄食, 口服给药 |
| 剂量 (mg) | 400 | 400 |
| 给予的产品 | 化合物 1 200mg 或安慰剂片 | |
| 片剂数量 | 2 | 2 |

[0339] 将受试者在给药前的当天 (“第 -1 天”) 下午收入医疗机构。在住院后的当天 (“第 1 天”) 给予化合物 1 或安慰剂。在给药后当天 (“第 2 天”) 让受试者出院。因此, 受试者总计住院 3 天。在给药后 6 – 8 天 (“第 7 – 9 天”) 进行安全性随访评价。

[0340] 使用 200mL 水口服给予化合物 1 或安慰剂。对每位受试者在每个治疗期限中给予类似次数的剂量。所有受试者在给药前的当天 (第 -1 天) 晚餐后禁食和流体, 直到第 1 天早餐 (对在摄食状态下接受化合物 1 或安慰剂的受试者而言) 或在第 1 天午餐时间 (对禁食状态下的受试者而言) 为止。

[0341] 当在摄食状态下对受试者给予化合物 1 时, 他们在给药前约 30 分钟接受早餐。早餐由如下物质组成:

[0342] 160mL 苹果汁

[0343] 煮鸡蛋 (50g)

[0344] 面包卷 (105g)

[0345] 8g 黄油

[0346] 14g 草莓酱

[0347] 总能量含量 :574.6Kcal ;总脂肪含量 :21.4g(总卡路里的 33%) ;总蛋白 :17.5g(总卡路里的 12%) ;总碳水化合物 :79.0g(总卡路里的 55%)。

[0348] 在给药前和在给药后的如下时间采集用于药物动力学分析的血样 :给药前 1.5 小时, 给药后 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 和 24 小时。

[0349] 在每个研究组中对化合物 1 计算下列药物动力学参数 (摄食和禁食条件) :

[0350] t_{max} 观察到的最大血浆浓度的时间 ;

[0351] C_{max} 观察到的最大血浆浓度 ;

[0352] $T_{1/2\lambda z}$ 末期中的消除半衰期 ;

[0353] AUC_{0-tz} 从 0 时到最终可定量的浓度 ($AUC(0-tz)$) 的血浆浓度 - 时间曲线下的面积 (AUC) ;和

[0354] $AUC_{0-\infty}$ 从 0 一无穷大的 AUC。

[0355] 通过下列测定法测定化合物 1 的血浆浓度。从给予化合物 1 的健康受试者中分离血浆样品。通过使用 Empore™ Disk Plate (C8SD) 固相提取来提取血浆样品且然后通过高效液相色谱法 / 串连质谱法 (LC/MS/MS) (Waters 生产的 HPLC 2795 型分离组件 ;MDS SCIEX 生产的 API4000 型质谱仪) 测定。分别使用电喷射离子化和应用多重反应监测的阳离子检测进行电离和检测。在选择性, 线性, 定量下限 (LLOQ), 测定法内和测定法间的精确度和准确度, 标准溶液稳定性, 基质稳定性, 制备后稳定性, 回收和稀释完整性方面验证了这种分析方法, 并且在使用 50 μ L 人血浆时, 将其视为用于测定 1 – 1000ng/mL 浓度范围内的化合

物 1 的充分合理的方法。

[0356] 向掺入了 90%乙腈和 20mmol/L 甲酸铵 - 甲酸缓冲液 (pH3.0)/ 乙腈 (10 :90, v/v) 各 10mL 的 50 μ L 血浆样品中各自加入 10 μ L 内标溶液。向这些样品中加入 200 μ L 溶在 10%乙腈中的 0.1%甲酸。然后将这些溶液混合 10 秒并且在 4°C 下以 10,000rpm 离心 5 分钟。将 250 μ L 上清液等分部分加入到 Empore™ Disk Plate (C8SD) (在这一次序中以 150 μ L 乙腈和 200 μ L 0.1%甲酸调节) 中。用 200 μ L 在 20%乙腈中的 0.1%甲酸将平板洗涤两次并且用 100 μ L 溶在 80%乙腈中的 0.1%甲酸洗脱两次 (总计用 200 μ L)。向洗脱液中加入 200 μ L 的 0.1%甲酸并且混合。然后,将 10 μ L 的各溶液注入 LC/MS/MS 系统并且分析。

[0357] 根据在禁食和摄食状态下口服给予 400mg 化合物 1 后的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 来估计具有 90%置信区间的几何平均比 (摄食 / 禁食)。

[0358] 在禁食和摄食状态下口服给予 400mg 化合物 1 后随时间变化的平均血浆浓度如图 2 中所示。将在禁食和摄食状态下化合物 1 的药物动力学参数 $AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL), C_{max} (ng/mL), $T_{1/2\lambda z}$ (hr) 和 t_{max} (hr) 的平均试验结果概括在表 5 中并且制成表 6。

[0359] 表 5

[0360]

| | 给药条件 | t_{max} (hr) | C_{max} (ng/mL) | $T_{1/2\lambda z}$ (hr) | AUC_{∞} (ng-hr/mL) |
|-------|------|-------------------|----------------------|----------------------------|------------------------------|
| 化合物 1 | 禁食 | 2.5±1.2 | 264±78 | 5.4±1.0 | 1451±308 |
| | 摄食 | 2.3±1.0 | 903±391 | 3.2±0.3 | 3942±1072 |

[0361] 剂量 :400mg

[0362] 平均值 \pm 标准差 (n = 6)

[0363] 表 6

[0364]

| | 药物动力学参数 | 摄食/禁食 | | |
|-------|------------------|-------|---------|------|
| | | 几何平均比 | 90%置信区间 | |
| | | | 下限 | 上限 |
| 化合物 1 | C_{max} | 3.30 | 2.27 | 4.80 |
| | $AUC_{0-\infty}$ | 2.69 | 2.16 | 3.36 |

[0365] 剂量 :400mg

[0366] n = 6 位受试者 / 每组

[0367] 图 2, 表 5 和表 6 显示, 当在摄食状态下给予化合物 1 时, 未改变的药物的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别高于在禁食状态下的那些值的 3.30 和 2.69- 倍。这些结果表明, 在有食物存在下化合物 1 的生物利用度和吸收提高。

[0368] 在与食物一起给予化合物 1 时所观察到的药物动力学参数的增加表明化合物 1 在与食物一起给予时,诸如在餐后更易于吸收。因此,化合物 1 与食物一起给予导致该药物的生物利用度比在禁食条件下给药时提高。此外,化合物 1 为安全的和充分可耐受的,无严重不良事件。所有不良事件为轻度的。未注意到临床上明显的心电图 (ECG) 改变。

[0369] 将本文引述的所有参考文献,包括公开文献,专利申请书和专利完整地引入本文作为参考。

[0370] 除非在本文中另有指示或在上下文中另有明显相反的解释,否则在描述本发明的上下文(包括下面的权利要求)中应用的术语“一种(a)”和“一种(an)”和“所述的(the)”和类似的指代词应被解释为覆盖单数和复数。除非另作陈述,否则术语“包含”,“具有”,“包括”和“含有”应被解释为开放式术语(即意味着“包括,但不限于”)。除非另作陈述,否则本文数值的引述范围仅用作各自意指落入所述范围内的各单个值的速记法,并且将每个单独的数值引入本说明书,就如同将其各自在本文中引述一样。除非另作陈述或上下文中明显相反的描述,否则可以以任何合适的顺序实施本文所述的所有方法。除非另作陈述,否则本文提供的任何和所有实施例或典型语言的应用(例如,“诸如”)仅打算用于更好地阐明本发明,但并不构成对本发明范围的限制。在本说明书中不应将任何语言解释为表示任何未请求保护的要素对实施本发明而言为必不可少的。

[0371] 本说明书中的实施方案提供了对本发明实施方案的举例说明,但不应被解释为限制本发明的范围。本领域技术人员认识到,请求保护的本发明中包括许多其它实施方案,并且打算仅将本说明书和实施例视为典型的,本发明的确切范围和精神由下面的权利要求表示。

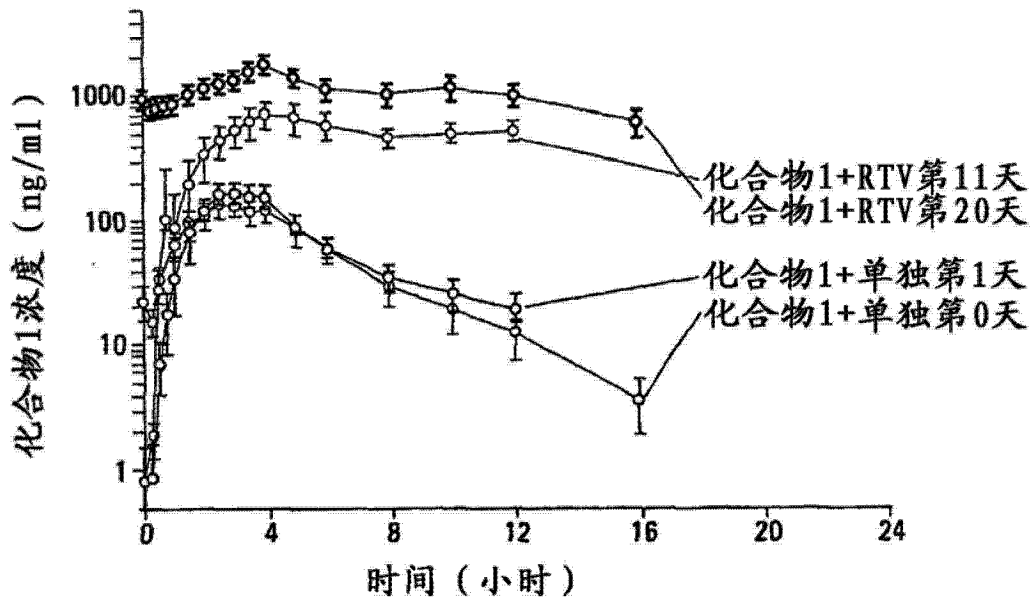


图 1

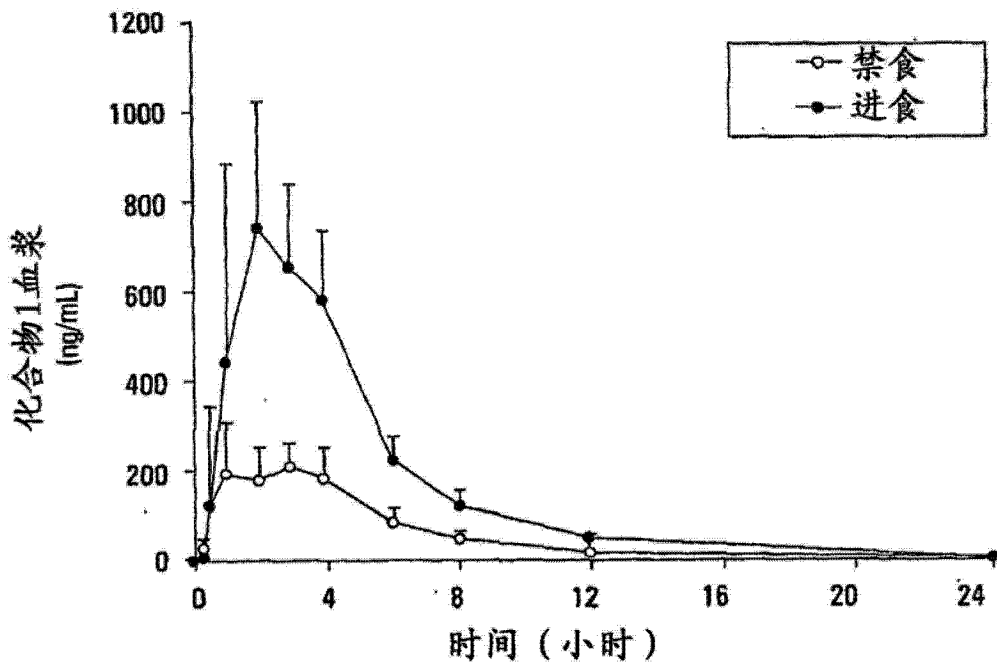
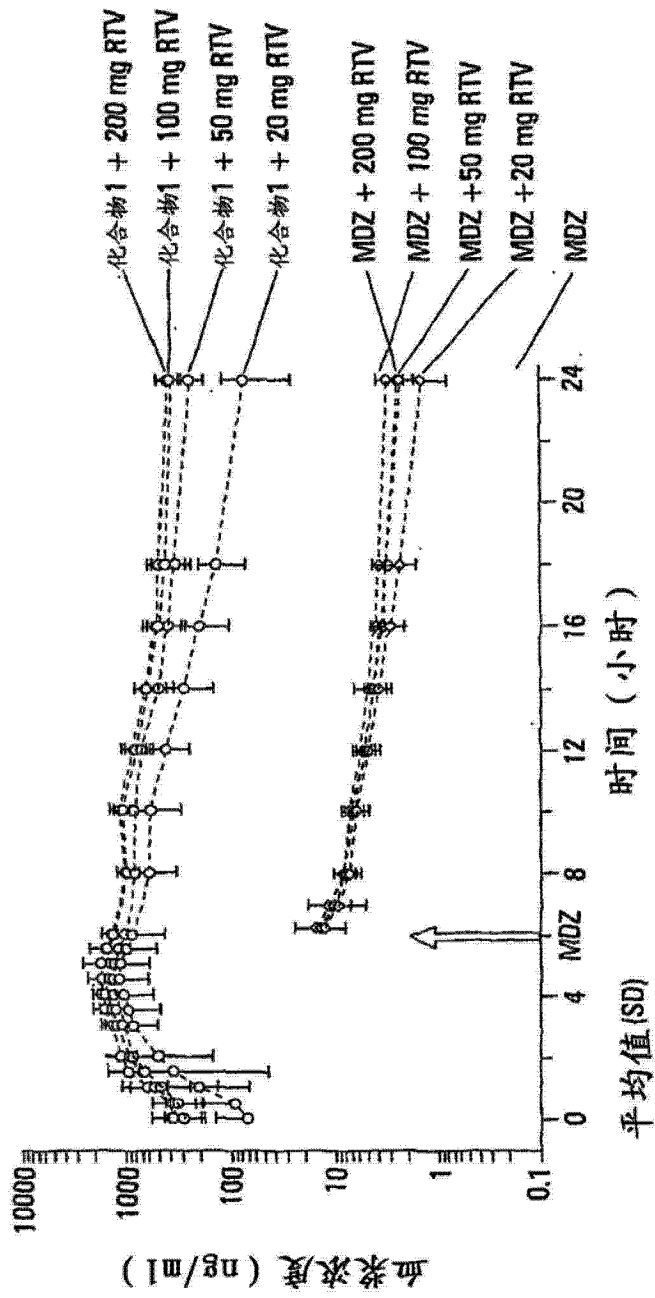


图 2



平均值±SD, n=10-11每组

图 3

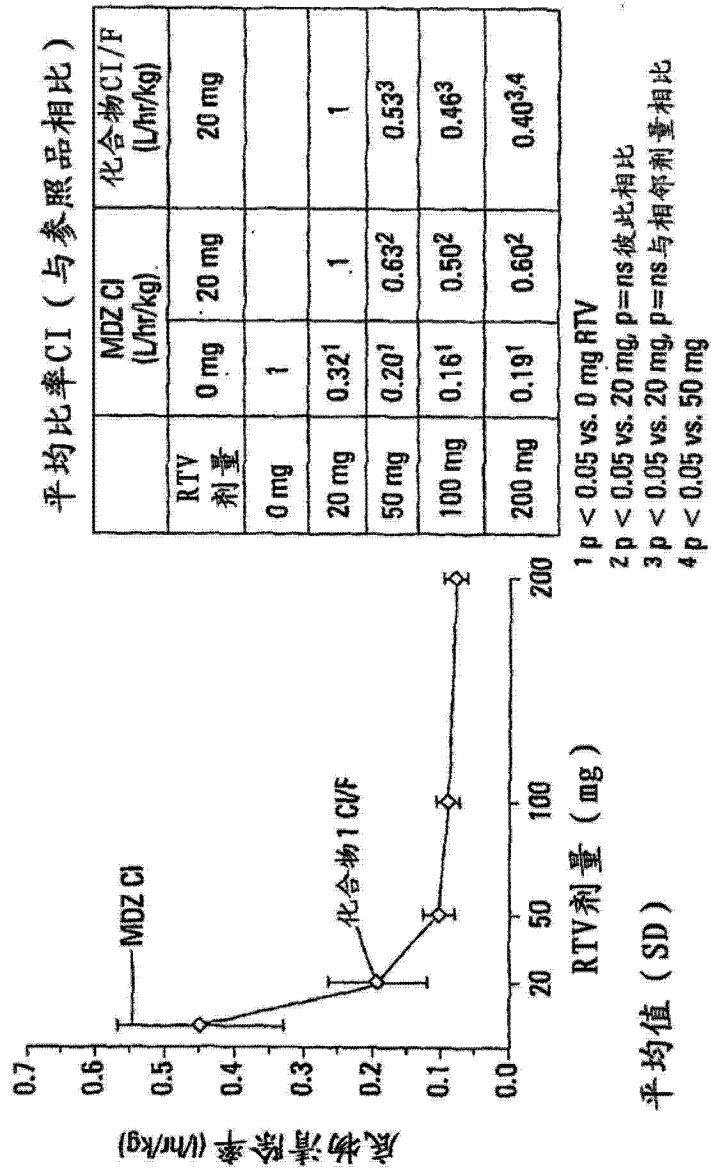


图 4

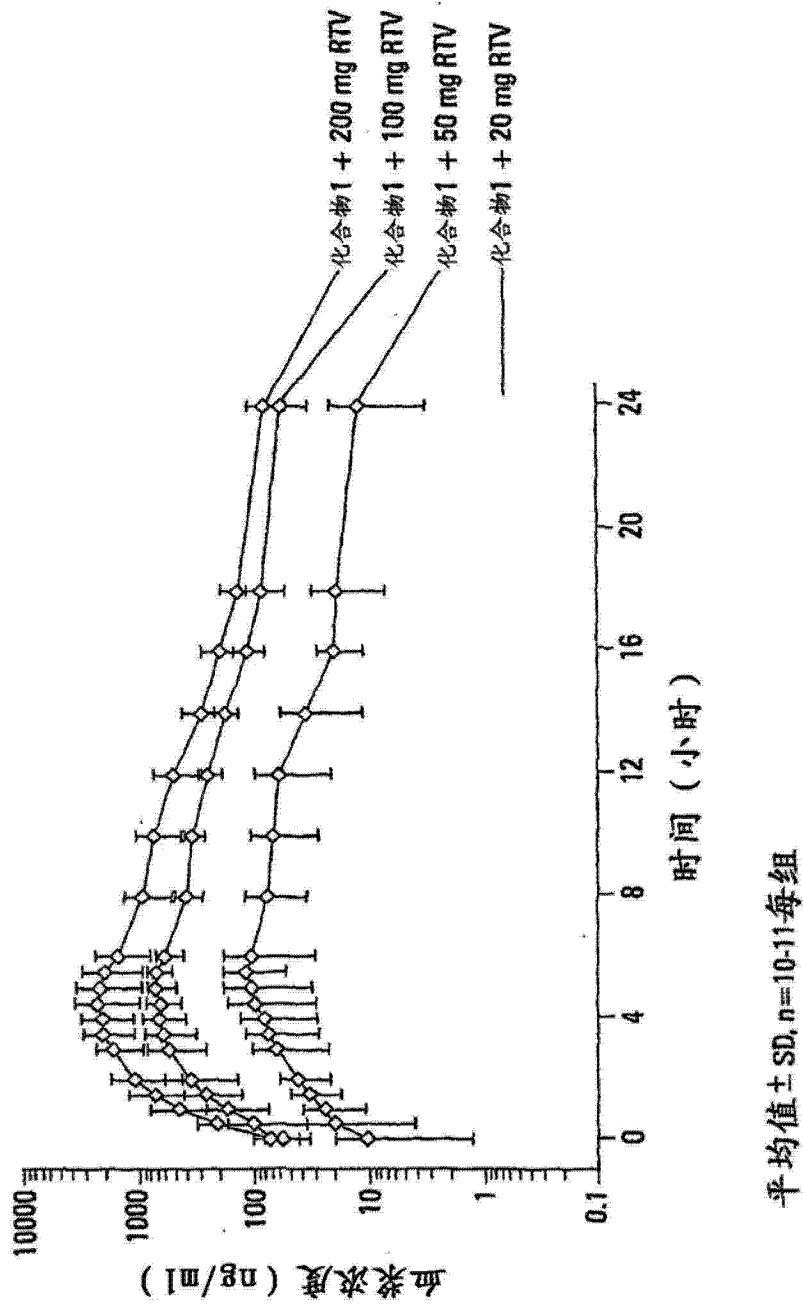


图 5