(11) Número de Publicação: **PT 1293207 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/426 (2007.10) ***A61K 31/337*** (2007.10)
A61K 31/431 (2007.10) ***A61K 31/44*** (2007.10)
A61K 31/473 (2007.10) ***A61K 31/498*** (2007.10)
A61K 31/7048 (2007.10) ***A61K 38/06*** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **1996.06.28**

(30) Prioridade(s): **1995.06.29 US 654 P**
1995.09.15 US 3849 P

(43) Data de publicação do pedido: **2003.03.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.07.22**
154/2009

(73) Titular(es):
ABBOTT LABORATORIES
CHAD 0377 AP6D-2, 100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, IL. 60064-3500 **US**

(72) Inventor(es):
JOHN M. LEONARD **US**
RICHARD J. BERTZ **US**
DALES J. KEMPF **US**
DANIEL W. NORBECK **US**

(74) Mandatário:
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE RITONAVIR (ABT-538) PARA MELHORIA DA FARMACOCINÉTICA DE DROGAS METABOLIZADAS POR CITOCROMO P450 NUM MÉTODO DE TRATAMENTO DA SIDA**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Utilização de ritonavir (ABT-538) para melhoria da farmacocinética de drogas metabolizadas por citocromo P450 num método de tratamento da SIDA"

Campo técnico

O presente invento refere-se à utilização de ritonavir para melhoria da farmacocinética de drogas que são metabolizadas pela mono-oxigenase citocromo P450.

Antecedentes do invento

Foi divulgado recentemente que o inibidor da protease de HIV ritonavir (também conhecido como ABT-538), é eficaz em humanos para inibir uma infecção por HIV.

Foi também constatado que o ritonavir é um inibidor da enzima metabólica mono-oxigenase citocromo P450.

Algumas drogas e, em particular, alguns inibidores da protease de HIV são metabolizados pela mono-oxigenase citocromo P450, conduzindo a uma farmacocinética desfavorável e à necessidade de doses mais frequentes e elevadas do que é desejável. A administração de tais drogas com um agente que inibe o metabolismo através da mono-oxigenase citocromo P450 irá melhorar a farmacocinética da droga (*i.e.* aumento da semivida, aumento do tempo até à concentração de pico no plasma, aumento dos níveis no sangue).

Verificou-se que a co-administração de ritonavir com uma droga que é metabolizada pela mono-oxigenase citocromo P450, especialmente a isozima P450 3A4, provoca uma melhoria na farmacocinética dessa droga.

Em particular, foi constatado que a co-administração de ritonavir com um inibidor de protease de HIV que é metabolizado pela mono-oxigenase citocromo P450 provoca uma melhoria inesperada na farmacocinética de um tal inibidor de protease de HIV.

Divulgação do invento

De acordo com o presente invento, divulga-se a utilização de ritonavir ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para melhoria da farmacocinética de uma droga (ou um seu sal farmaceuticamente aceitável) que é metabolizado pela mono-oxigenase citocromo P450.

Quando administrados em combinação, os dois agentes terapêuticos podem ser formulados sob a forma de composições separadas que são administradas ao mesmo tempo ou em tempos diferentes, ou os dois agentes terapêuticos podem ser administrados sob a forma de uma única composição.

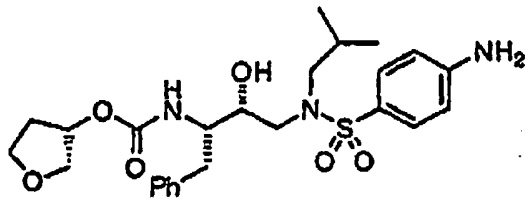
Drogas que são metabolizadas pela mono-oxigenase citocromo P450 e que beneficiam da co-administração com ritonavir incluem os imunossupressores ciclosporina, FK-506 e rapamicina, os agentes quimioterapêuticos taxol e taxotere, o antibiótico claritromicina e os inibidores de protease de HIV A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186318, LB71262, SC-52151, SC-629 (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenil)sulfonil)(2-metilpropil)amino)-1-(fenilmetil)propil)-3-metil-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 e U-103017.

No presente invento, é divulgado um método para melhoria da farmacocinética de um inibidor de protease de HIV (ou um seu sal farmaceuticamente aceitável) que é metabolizado pela mono-oxigenase citocromo P450, que compreende a co-administração de ritonavir ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Uma tal combinação de ritonavir ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um inibidor de protease de HIV ou um seu sal farmaceuticamente aceitável que é metabolizado pela mono-oxigenase citocromo P450, é útil para inibir a protease de HIV em humanos e é também útil para inibição, tratamento ou profilaxia de uma infecção por HIV ou SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida) em humanos. Quando administrados em combinação, os dois agentes terapêuticos podem ser formulados como composições separadas que são administradas ao mesmo tempo ou em tempos diferentes, ou os dois agentes terapêuticos podem ser administrados como uma única composição.

Os inibidores de protease de HIV preferidos que são metabolizados pela mono-oxigenase citocromo P450 incluem A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478 e AG1343.

Ritonavir é (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino)-2-(N-((5-tiazolil)metoxicarbonil)amino)-1,6-difenil-3-hidroxi-hexano ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. O ritonavir pode ser sintetizado pelos procedimentos descritos no Pedido de Patente PCT No. WO 94/14436, publicado em 7 de Julho, 1994, e no Pedido de Patente US N.º de série 08/469965, apresentado em 6 de Junho, 1995.

VX-478 é



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. O VX-478 pode ser sintetizado pelos procedimentos descritos no Pedido de Patente PCT N.º WO 94/05639, publicado em 17 de Março, 1994.

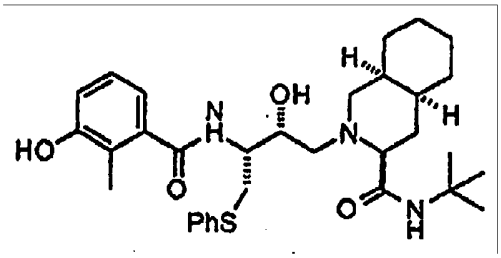
A-77003 é (2S,3R,4S,5S)-2,5-di-(N-((N-metil)-N-((2-piridinil)metil)amino)carbonilvalinilamino)-3,4-di-hidroxi-1,6-difenil-hexano ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado na Patente US N.º 5142056, concedida em 25 de Agosto, 1992.

A-80987 é (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((2-piridinil)metoxi-carbonil)valinil)amino)-5-(N-(3-piridinil)metoxicarbonil)-amino)-1,6-difenil-3-hidroxi-hexano ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado na Patente US N.º 5354866, concedida em 11 de Outubro, 1994.

MK-639 é N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(t-butil-carboxamido)-piperazinil))pentanoamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado no Pedido de Patente Europeia N.º EP 541168, publicado a 12 de Maio, 1993 e na Patente US N.º 5413999, concedida em 9 de Maio, 1995.

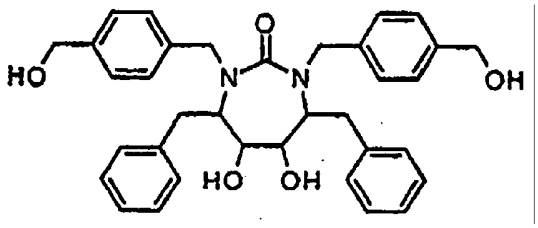
Saquinavir é N-terc-butildeca-hidro-2-[2(R)-hidroxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino]butil]-(4aS,8aS)-isoquinolino-3(S)-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado na Patente US N.º 5196438, concedida em 23 de Março, 1993.

AG 1343 é



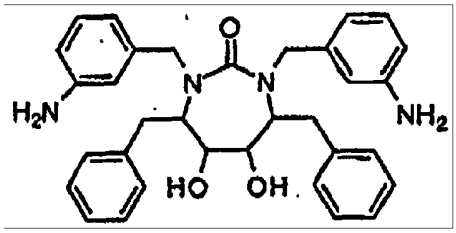
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado no Pedido de Patente PCT N.º WO 95/09843, publicado em 13 de Abril, 1995 e na Patente US N.º 5484926, concedida em 16 de Janeiro, 1996.

DMP-323 é



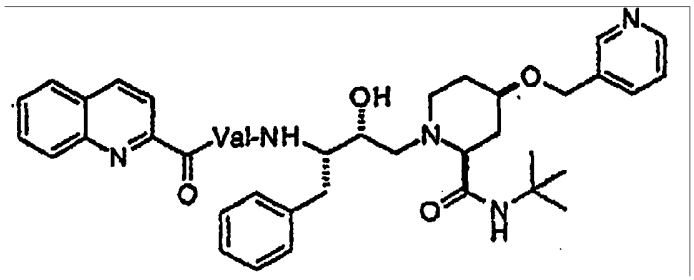
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado no Pedido de Patente PCT N.º WO 93/07128, publicado em 15 de Abril, 1993.

XM-450 é



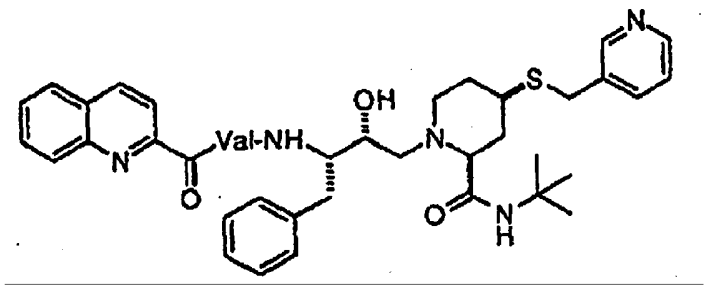
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado no Pedido de Patente PCT N.º WO 93/07128, publicado em 15 de Abril, 1993.

BILA 2011 BS é



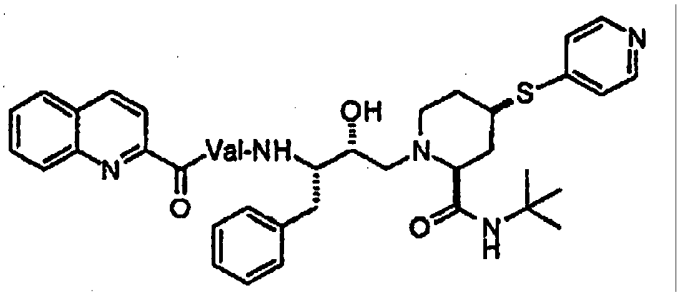
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado no Pedido de Patente Europeia N.º EP 560268, publicado em 15 de Setembro, 1993.

BILA 1096 BS é



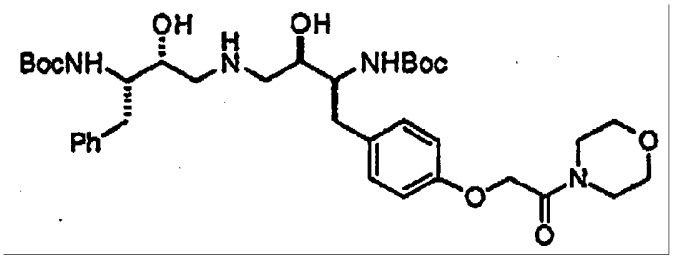
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado no Pedido de Patente Europeia N.º EP 560268, publicado em 15 de Setembro, 1993.

BILA 2185 BS é



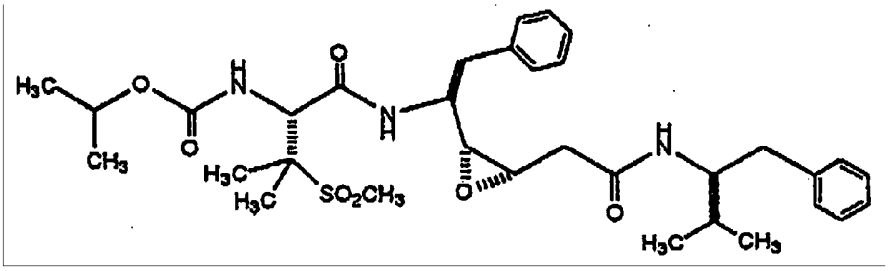
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado no Pedido de Patente Europeia N.º EP 560268, publicado em 15 de Setembro, 1993.

BMS 186318 é



e é divulgado no Pedido de Patente Europeia N.º EP 580402, publicado em 26 de Janeiro, 1994.

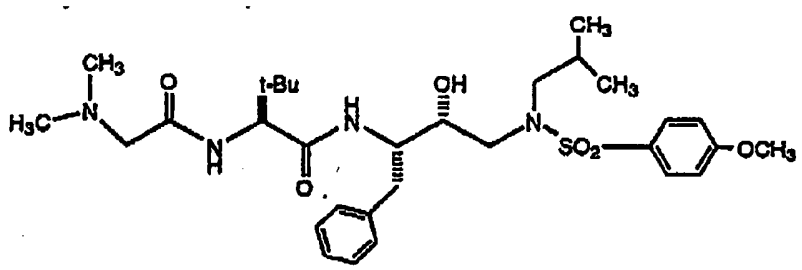
LB71262 é



e é divulgado no Pedido de Patente Europeia N.º EP 687675, publicado em 20 de Dezembro, 1995.

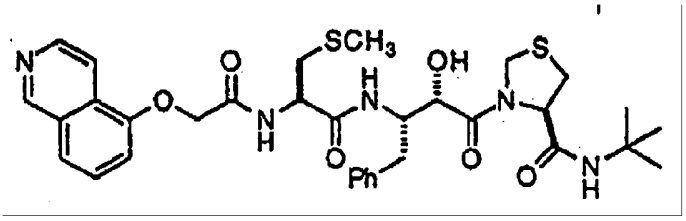
SC-52151 é [1S-[1R*(R*),2S*])-N^1[3-[[[(1,1-dimetiletil)-amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)-propil]-2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]butanodiamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado no Pedido de Patente PCT N.º WO 92/08701, publicado em 29 de Maio, 1992 e no Pedido de Patente PCT N.º WO 93/23368, publicado em 25 de Novembro, 1993.

SC-629 (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxi-fenil)sulfonil)(2-metilpropil)amino)-1-(fenilmetil)propil)-3-metil-L-valinamida) é



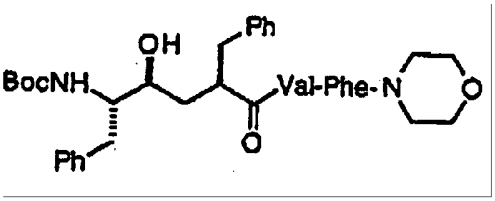
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado no Pedido de Patente PCT N.º WO 95/06030, publicado em 2 de Março, 1995.

KNI-272 é



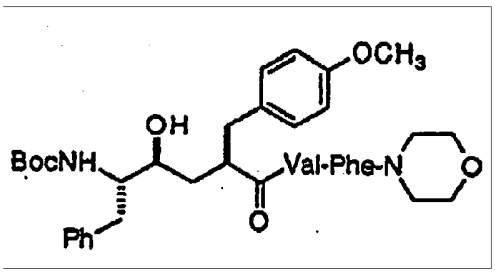
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e é divulgado no Pedido de Patente Europeia N.º EP 574135, publicado em 15 de Dezembro, 1993.

CGP 53437 é



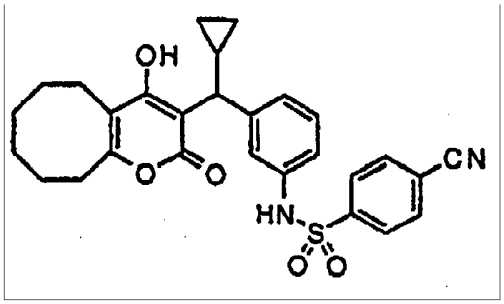
e é divulgado no Pedido de Patente Europeia N.º EP 532466, publicado em 17 de Março, 1993.

CGP 57813 é



e é divulgado no Pedido de Patente Europeia N.º EP 618222, publicado em 5 de Outubro, 1994.

U-103017 é



e é divulgado no Pedido de Patente PCT N.º WO 94/418188, publicado em 18 de Agosto, 1994.

Os termos configuração "S" e "R" são como definidas em "IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry", *Pure Appl. Chem.* (1976) 45, 13-30.

O termo "Val", tal como aqui utilizado, refere-se a valina. Excepto se indicado em contrário, quando se utiliza "Val", refere-se o isómero L. Em geral, as abreviaturas de aminoácidos aqui utilizadas seguem a norma "IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature for amino acids e peptides" (*Eur. J. Biochem.* 1984, 158, 9-31).

A capacidade de um composto para inibir a protease de HIV pode ser demonstrada de acordo com os métodos descritos no Pedido de Patente PCT N.º WO 94/14436.

A capacidade de um inibidor de protease de HIV para inibir uma infecção por HIV pode ser demonstrada de acordo com os métodos descritos no Pedido de Patente PCT N.º WO 94/14436.

Inibição de citocromo P450

A capacidade do ritonavir para inibir a actividade da mono-oxigenase citocromo P450 foi testada com terfenadina como substrato sonda (Yun, *et al.*, *Drug Metabolism & Disposition*, Vol. 21, 403-407 (1993)). O ritonavir inibiu a actividade de terfenadina-hidroxilase representando a forma mais abundante do citocromo P450 (CYP3A4) presente num fígado humano com uma IC_{50} de 0,25 μM.

Melhoria da farmacocinética

A capacidade do ritonavir para melhorar a farmacocinética de um composto que é metabolizado pela mono-oxigenase citocromo P450, pode ser demonstrada pelo método de teste atrás descrito, em que VX-478 é utilizado como exemplo.

Mantiveram-se em jejum ratos (machos, derivados de Sprague-Dawley, 0,3-0,45 kg) durante a noite anterior à dosagem, mas deixou-se-lhes água *ad libitum*. Para a dosagem de combinação, preparou-se uma única solução contendo ritonavir e VX-478 (5 mg/ml de cada) num veículo de etanol a 20%:propilenoglicol a 30% e D5W com um número apropriado de equivalentes molares de ácido metanossulfónico para auxiliar a solubilização. Prepararam-se também soluções separadas de VX-478 e ritonavir e utilizaram-se estas soluções para avaliar a farmacocinética do VX-478 e do ritonavir quando administrados como único agente em ratos. As soluções, administradas oralmente por sonda gástrica a um grupo de ratos a um volume de dose de 2 ml/kg, proporcionaram uma dose de 10 mg/kg de cada composto. Obtiveram-se amostras de sangue de uma veia da cauda de cada rato a 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 e 8 horas após a dosagem. Separou-se o plasma dos glóbulos vermelhos por centrifugação e congelou-se (-30°C) até à análise. Determinaram-se as concentrações de ritonavir e de VX-478 simultaneamente por HPLC de fase inversa com detecção por UV de baixo comprimento de onda após extracção líquido-líquido das amostras de plasma. Obtiveram-se a concentração de pico no plasma (C_{max}) e o tempo até à concentração de pico no plasma (T_{max}) para cada rato, directamente a partir dos dados de concentração no plasma. Calculou-se a área sob a curva pelo método trapezoidal ao longo do tempo do estudo. Obteve-se a semivida de eliminação no plasma por NONLIN84 ou por regressão linear logarítmica das concentrações terminais no plasma em função do tempo após dosagem. Avaliou-se cada combinação num grupo contendo pelo menos três ratos; os valores apresentados são médias para cada grupo de animais. Compararam-se os dados obtidos a partir da combinação com os dados obtidos a partir de um grupo separado de ratos que recebeu uma única dose, separada, do composto em avaliação.

Na seguinte Tabela 1 são apresentados os resultados das experiências de farmacocinética com VX-478 e outros inibidores de protease de HIV em ratos. São apresentados os níveis máximos no plasma (C_{max}), o tempo até ao nível máximo no plasma (T_{max}) e a área sob a curva de concentração no plasma (ASC) durante um intervalo de amostragem de 8 horas após a dosagem do inibidor de protease de HIV isolado *vs.* a dosagem em combinação com ritonavir.

Tabela 1

COMPOSTO	Cmax (mcg/ml)	Tmax (hr)	ASC(0-8h) (mcg• hr/ml)
VX-478‡	1,61	0,42	1,69
VX-478 (+ritonavir)	2,88	1,5	13,50
A-77003‡	0,07	0,25	0,025
A-77003 (+ritonavir)	0,96	0,67	1,39
A-80987‡	2,42	0,25	1,45
A-80987 (+ritonavir)	4,47	1,7	25,74
Saquinavir‡	0,08	0,18	0,029
Saquinavir (+ritonavir)	1,48	3,0	8,52
MK-639‡	1,03	0,5	0,81
MK-639 (+ritonavir)	1,40	3,0	6,51
AG1343‡	0,40	0,75	1,14
AG1343 (+ritonavir)	1,81	4,0	11,92
‡ composto administrado como único agente			

A capacidade do ritonavir para melhorar a farmacocinética de claritromicina em humanos foi demonstrada de acordo com o método descrito em seguida.

Claritromicina (comprimido de 500 mg/BIAXIN® a cada 12 horas) e uma combinação de ritonavir (200 mg de formulação líquida a cada 8 horas) e claritromicina (500 mg a cada 12 horas) foram administrados a grupos de 4 voluntários humanos saudáveis. Foram recolhidas amostras de sangue no quarto dia de dosagem para determinação por HPLC das concentrações de claritromicina no plasma.

Na seguinte Tabela 2 são mostrados os resultados das experiências de farmacocinética com claritromicina em humanos. São proporcionados os níveis máximos no plasma médios (C_{max}) e a área sob a curva de concentração no plasma (ASC), calculados usando métodos não compartimentais para o intervalo de tempo de 0-24 horas no dia quatro de dosagem de claritromicina isolada vs. dosagem em combinação com ritonavir.

Tabela 2

COMPOSTO	Cmax (mcg/ml)	ASC(0-24h) (mcg• hr/ml)
Claritromicina ‡	3,93	49,04
Claritromicina (+ritonavir)	5,13	86,88
‡ composto administrado como único agente		

Os agentes terapêuticos do presente invento podem ser utilizados sob a forma de sais derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Estes sais incluem, não se lhes limitando, os seguintes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentano-propionato, dodecilsulfato, etanossulfonato, gluco-heptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato e undecanoato. Também os grupos básicos contendo azoto podem ser quaternizados com agentes como halogenetos de alquilo inferior, tais como cloretos, brometos e iodetos de metilo, etilo, propilo e butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo e diamilo, halogenetos de cadeia longa tais como cloretos, brometos e iodetos de decilo, laurilo, miristilo e estearilo, halogenetos de aralquilo como brometos de benzilo e fenetilo, e outros. São assim obtidos produtos solúveis ou dispersáveis em água ou óleo.

Exemplos de ácidos que podem ser empregues para formar sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e ácidos orgânicos tais como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico e ácido cítrico. Outros sais incluem sais com metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, tais como sódio, potássio, cálcio ou magnésio ou com bases orgânicas.

A administração de ritonavir e um composto que é metabolizado pela mono-oxigenase citocromo P450 é útil para melhoria da farmacocinética do composto que é metabolizado pela mono-oxigenase citocromo P450 em seres humanos.

Em particular, a administração de ritonavir e um inibidor de protease de HIV que é metabolizado pela mono-oxigenase citocromo P450 é útil para melhoria da farmacocinética do inibidor de protease de HIV que é metabolizado pela mono-oxigenase citocromo P450 em seres humanos.

A combinação de ritonavir e um inibidor de protease de HIV que é metabolizado pela mono-oxigenase citocromo P450 é também útil para inibir uma protease retroviral, em particular protease de HIV, *in vitro* ou *in vivo* (especialmente em mamíferos e em particular em humanos). Esta combinação de agentes terapêuticos é também útil para a inibição de retrovírus *in vivo*, especialmente o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Esta combinação de agentes terapêuticos é também útil para o tratamento ou a profilaxia de doenças causadas por retrovírus, especialmente a síndrome da imunodeficiência adquirida ou uma infecção por HIV, num humano ou outro mamífero.

A dose diária total de ritonavir a administrar a um ser humano ou outro mamífero hospedeiro em doses únicas ou divididas, pode ser em quantidades, por exemplo, de 0,001 a 300 mg/kg de peso corporal diariamente, e mais usualmente de 0,1 a 50 mg/kg e ainda mais usualmente de 0,1 a 25 mg/kg. As composições de dosagem unitária podem conter estas quantidades ou seus submúltiplos para perfazer a dose diária.

A dose diária total da droga que é metabolizada pela mono-oxigenase citocromo P450 a administrar a um ser humano ou outro mamífero é bem conhecida e pode ser prontamente determinada por um perito na especialidade. As composições de dosagem unitária podem conter estas quantidades ou seus submúltiplos para perfazer a dose diária.

A quantidade de ingrediente activo que pode ser combinada com os materiais transportadores para produzir uma única forma de dosagem de cada droga, individualmente ou em combinação, variará dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração.

No entanto, será entendido que o nível específico da dose para qualquer paciente em particular irá depender de uma variedade de factores incluindo a actividade do composto específico empregue, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação de drogas, e gravidade da doença em particular sob terapia.

A combinação de agentes terapêuticos do presente invento (como composições individuais ou como uma única composição) pode ser administrada por via oral, parentérica, sublingual, por inalação de *spray*, rectal ou tópica em formulações unitárias de dosagem contendo transportadores, adjuvantes e veículos não tóxicos convencionais, farmaceuticamente aceitáveis, conforme desejado. A administração tópica pode também envolver a utilização de administração transdérmica tais como pachos ou dispositivos de iontoforese. O termo parentérico, tal como aqui utilizado, inclui injecções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, injecção intraesternal, ou técnicas de infusão.

Preparações injectáveis, por exemplo, suspensões estéreis injectáveis, aquosas ou oleosas, podem ser formuladas de acordo com a arte conhecida utilizando agentes de dispersão ou molhantes adequados e agentes de suspensão. A preparação estéril injectável pode também ser uma solução ou suspensão estéril injectável num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-propanodiol. Entre os veículos e solventes

aceitáveis que podem ser empregues estão água, solução de Ringer e solução isotónica de cloreto de sódio. Além disso, óleos estéreis, fixados, são convencionalmente empregues como solvente ou meio de suspensão. Para isto pode ser empregue qualquer óleo brando fixado incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos. Além disso, ácidos gordos tais como ácido oleico, encontram aplicação na preparação de injectáveis.

Podem ser preparados supositórios para administração rectal da droga misturando a droga com um excipiente não irritante adequado tal como manteiga de cacau e polietilenoglicóis, que são sólidos a temperaturas normais mas líquidos à temperatura rectal e portanto derreterão no recto e libertarão a droga.

As formas sólidas de dosagem para administração oral podem incluir cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Nestas formas sólidas de dosagem, o composto activo pode ser administrado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Estas formas de dosagem podem também compreender, como é normal prática, substâncias adicionais para além de diluentes inertes, *e.g.*, agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tamponantes. Os comprimidos e pílulas podem adicionalmente ser preparados com revestimentos entéricos.

As formas líquidas de dosagem para administração oral podem incluir emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis contendo diluentes inertes vulgarmente utilizados na arte, tais como água. Estas composições podem também compreender adjuvantes, tais como agentes molhantes, emulsionantes e agentes de suspensão, e agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes.

A combinação de agentes terapêuticos do presente invento (na forma de composições individuais ou na forma de uma única composição) pode também ser administrada na forma de lipossomas. Como é sabido na arte, os lipossomas são geralmente derivados de fosfolípidos ou outras substâncias lipídicas. Os lipossomas são formados por cristais líquidos

hidratados mono- ou multi-lamelares que são dispersos num meio aquoso. Pode-se utilizar qualquer lípido não tóxico, fisiologicamente aceitável e metabolizável, capaz de formar lipossomas. As presentes composições na forma de lipossomas podem conter, para além do composto do presente invento, estabilizantes, conservantes, excipientes e similares. Os lípidos preferidos são os fosfolípidos e as fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturais como sintéticos.

Os métodos para formar lipossomas são conhecidos na arte. Ver, por exemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 *et seq*.

As formas de dosagem preferidas para o ritonavir incluem: (a) uma forma líquida de dosagem para administração oral como descrita no Pedido US N.º de série 08/283239, apresentado em 29 de Julho, 1994 (actualmente Patente US N.º 5484801, concedida em 16 de Janeiro, 1996); (b) uma forma de dosagem sólida ou semi-sólida encapsulada, tal como descrito no Pedido de Patente PCT N.º WO 95/07696, publicado em 23 de Março, 1995 e no Pedido US N.º de série 08/402690, apresentado em 13 de Março, 1995; e (c) uma forma de dosagem sólida encapsulada, como descrito no Pedido de Patente PCT N.º WO 95/09614, publicado em 13 de Abril, 1995.

Lisboa, 2009-08-05

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de ritonavir ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para melhoria da farmacocinética de uma droga (ou um seu sal farmaceuticamente aceitável) que é metabolizada pela mono-oxigenase citocromo P450.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a droga é ciclosporina, FK506, rapamicina, taxol, taxotere, claritromicina ou um inibidor de protease de HIV.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que o inibidor de protease de HIV é A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG 1343, DMP-323, XM-450, BILA 2001 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186318, LB 71262, SC-52151, SC-629, KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 e U-103017.

4. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o ritonavir ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e a droga são formulados como uma única composição.

5. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o ritonavir ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e a droga são formulados como composições separadas.

6. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que a melhoria na farmacocinética da droga é um aumento na semivida, um aumento no tempo até à concentração de pico no plasma ou um aumento do nível de droga no sangue, relativamente aos obtidos com a droga administrada sozinha.

Lisboa, 2009-08-05

RESUMO

"Utilização de ritonavir (ABT-538) para melhoria da farmacocinética de drogas metabolizadas por citocromo P450 num método de tratamento da SIDA"

É descrita uma combinação de ritonavir ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em combinação com outro inibidor de protease de HIV, formulada como uma combinação +única ou separada, para utilização na inibição ou tratamento de uma infecção por HIV ou SIDA num hospedeiro humano.