

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98813077.7

[43] 公开日 2001 年 2 月 28 日

[11] 公开号 CN 1285747A

[22] 申请日 1998.11.12 [21] 申请号 98813077.7

[30] 优先权

[32] 1997.11.13 [33] US [31] 60/065,421

[32] 1998.4.15 [33] GB [31] 9807938.7

[32] 1998.6.26 [33] US [31] 60/090,940

[32] 1998.9.8 [33] GB [31] 9819590.2

[86] 国际申请 PCT/US98/24097 1998.11.12

[87] 国际公布 WO99/25352 英 1999.5.27

[85] 进入国家阶段日期 2000.7.12

[71] 申请人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·P·瓦卡 J·H·林 K·C·耶

J·A·乔达克维茨 P·J·多伊奇

W·D·居

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 温宏艳

权利要求书 5 页 说明书 35 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 艾滋病治疗用组合疗法

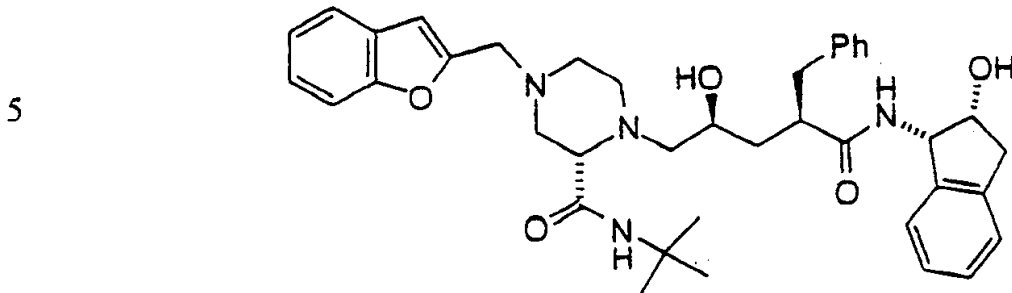
[57] 摘要

HIV 蛋白酶抑制剂化合物 A 和一种或多种核苷逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、或蛋白酶抑制剂的组合,可作为化合物、医药上可接受的盐或酯、医药组合物成分,无论是否与其它抗病毒剂、免疫调节剂、抗生素或疫苗组合,用于抑制 HIV 蛋白酶、抑制 HIV 逆转录酶、预防或治疗艾滋病(AIDS)。也描述了艾滋病治疗方法,和 HIV 感染的预防或治疗方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

## 权 利 要 求 书

1. 一种组合物, 包含下式的化合物 A



10 和一种或多种抗退行性病毒剂, 所述抗退行性病毒剂选自齐多夫定、拉米夫定、司他夫定 (Stavudine)、DMP - 266、利托那韦 (Ritonavir)、奈非那韦 (Nelfinavir)、阿巴卡韦 (Abacavir)、因地那韦 (Indinavir)、141 - W94、或地拉维定 (Delavirdine); 及其医药上可接受的盐或酯。

15 2. 权利要求 1 的组合物, 包含化合物 A 和所述抗退行性病毒剂中一种、两种或三种。

3. 权利要求 2 的组合物, 包含化合物 A 和所述抗退行性病毒剂中一种或两种。

20 4. 权利要求 3 的组合物, 包含化合物 A 和所述抗退行性病毒剂之一。

5. 权利要求 3 的组合物, 包含化合物 A、齐多夫定、和拉米夫定。

6. 权利要求 3 的组合物, 包含化合物 A、司他夫定、和拉米夫定。

7. 权利要求 4 的组合物, 包含化合物 A 和 DMP - 266。

8. 权利要求 4 的组合物, 包含化合物 A 和利托那韦。

25 9. 权利要求 4 的组合物, 包含化合物 A 和奈非那韦。

10. 权利要求 4 的组合物, 包含化合物 A 和阿巴卡韦。

11. 权利要求 4 的组合物, 包含化合物 A 和 141 - W94。

12. 权利要求 4 的组合物, 包含化合物 A 和地拉维定。

30 13. HIV 感染的一种治疗方法, 包含对有该需要的对象给药某一治疗有效量的化合物 A 和一种或多种抗退行性病毒剂, 所述抗退行性病毒剂选自齐多夫定、拉米夫定、司他夫定、DMP - 266、利托那韦、奈非那

韦、阿巴卡韦、因地那韦、141 - W94、或地拉维定；及其医药上可接受的盐或酯。

14. 艾滋病 ( AIDS ) 的一种治疗方法，包含对有该需要的对象给药某一治疗有效量的化合物 A 和一种或多种抗逆行性病毒剂，所述抗逆行性病毒剂选自齐多夫定、拉米夫定、司他夫定、DMP - 266、利托那韦、奈非那韦、阿巴卡韦、因地那韦、141 - W94、或地拉维定；及其医药上可接受的盐或酯。

15. 权利要求 13 的方法，包含化合物 A、齐多夫定、和拉米夫定，及其医药上可接受的盐或酯。

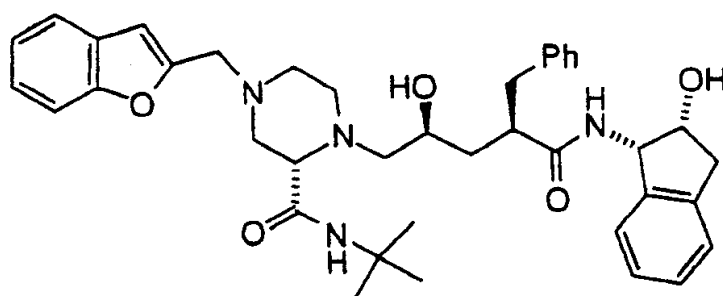
16. 权利要求 14 的方法，包含化合物 A、齐多夫定、和拉米夫定，及其医药上可接受的盐或酯。

17. 权利要求 13 的方法，包含化合物 A 和 DMP - 266，及其医药上可接受的盐或酯。

18. 权利要求 14 的方法，包含化合物 A 和 DMP - 266，及其医药上可接受的盐或酯。

19. 一种医药组合物，包含权利要求 1 的组合物，和一种医药上可接受的载体。

20. 一种组合物，它是通过组合下式的化合物 A

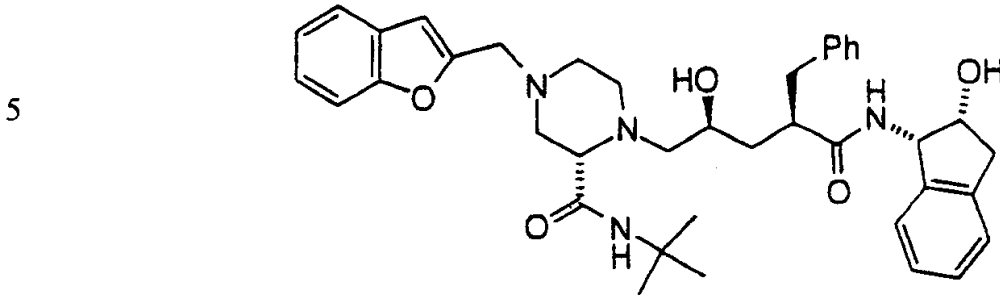


和选自齐多夫定、拉米夫定、司他夫定、DMP - 266、利托那韦、奈非那韦、阿巴卡韦、因地那韦、141 - W94、或地拉维定中的一种或多种抗逆行性病毒剂；及其医药上可接受的盐或酯制作而成。

21. 一种组合物制造工艺，包含组合化合物 A 和选自齐多夫定、拉米夫定、司他夫定、DMP - 266、利托那韦、奈非那韦、阿巴卡韦、因地那韦、141 - W94、或地拉维定中的一种或多种抗逆行性病毒剂；及

其医药上可接受的盐或酯。

22. 一种组合物, 包含 (a) 下式的化合物 A



10 或其医药上可接受的盐或酯和 (b) 选自因地那韦、利托那韦、奈非那韦、地拉维定、141 - W94、及其医药上可接受的盐或酯组成的一组中的一种化合物。

23. 权利要求 22 的组合物, 其中, 化合物 (b) 选自因地那韦、利托那韦、及其医药上可接受的盐或酯组成的一组。

15 24. 权利要求 23 的组合物, 其中, 化合物 (b) 是因地那韦或其医药上可接受的盐或酯。

25. 权利要求 24 的组合物, 其中, (a) 是化合物 A 的硫酸盐, 且 (b) 是因地那韦的硫酸盐。

20 26. 权利要求 24 的组合物, 其化合物 A 与因地那韦的重量比为约 2:1 ~ 约 1:2。

27. 权利要求 24 的组合物, 其化合物 A 与因地那韦的重量比为约 1:1 ~ 约 2:1。

28. 权利要求 24 的组合物, 进一步包含 (c) 齐多夫定或其医药上可接受的盐或酯和 (d) 拉米夫定或其医药上可接受的盐或酯。

25 29. 权利要求 24 的组合物, 进一步包含 (c) 司他夫定或其医药上可接受的盐或酯和 (d) 拉米夫定或其医药上可接受的盐或酯。

30. 权利要求 24 的组合物, 进一步包含 (c) DMP - 266 或其医药上可接受的盐或酯。

31. 权利要求 24 的组合物, 进一步包含 (c) 地拉维定或其医药上可接受的盐或酯。

32. 权利要求 24 的组合物, 进一步包含 (c) 沙奎那韦或其医药上

可接受的盐或酯。

33. 权利要求 28 ~ 32 中任何一项的组合物, 其化合物 A 与因地那韦的重量比为约 2:1 ~ 约 1:2。

34. 权利要求 28 ~ 32 中任何一项的组合物, 其化合物 A 与因地那韦的重量比为约 1:1 ~ 约 2:1。

35. 一种 HIV 感染治疗方法, 该方法包含对有该需要的对象给药某一治疗有效量的权利要求 24 的组合物。

36. 权利要求 35 的方法, 其中, 化合物 A 与因地那韦的重量比为约 2:1 ~ 约 1:2。

37. 权利要求 35 的方法, 其中, 化合物 A 与因地那韦的重量比为约 1:1 ~ 约 2:1。

38. 一种艾滋病治疗方法, 该方法包含对有该需要的对象给药某一治疗有效量的权利要求 24 的组合物。

39. 权利要求 38 的方法, 其中, 化合物 A 与因地那韦的重量比为约 2:1 ~ 约 1:2。

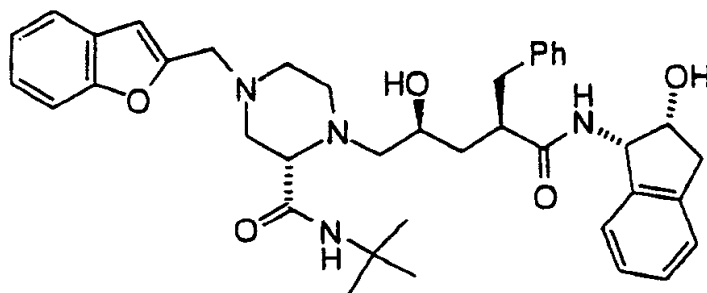
40. 权利要求 38 的方法, 其中, 化合物 A 与因地那韦的重量比为约 1:1 ~ 约 2:1。

41. 一种医药组合物, 包含权利要求 24 的组合物和一种医药上可接受的载体。

42. 权利要求 41 的医药组合物, 其中, 化合物 A 与因地那韦的重量比为约 2:1 ~ 约 1:2。

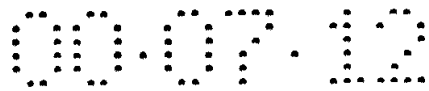
43. 权利要求 41 的医药组合物, 其中, 化合物 A 与因地那韦的重量比为约 1:1 ~ 约 2:1。

44. 一种组合物, 它是通过组合 (a) 下式的化合物 A



00.07.12

或其医药上可接受的盐或酯和 ( b ) 因地那韦或其医药上可接受的盐或酯制备而成。



## 说明书

### 艾滋病治疗用组合疗法

#### 发明领域

5 本发明提供人体免疫缺陷病毒 ( HIV ) 感染和艾滋病 ( AIDS ) 治疗用组合疗法。更具体地说, 该组合包含一种 HIV 蛋白酶抑制剂化合物 A 和一种或多种核苷逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、或蛋白酶抑制剂。

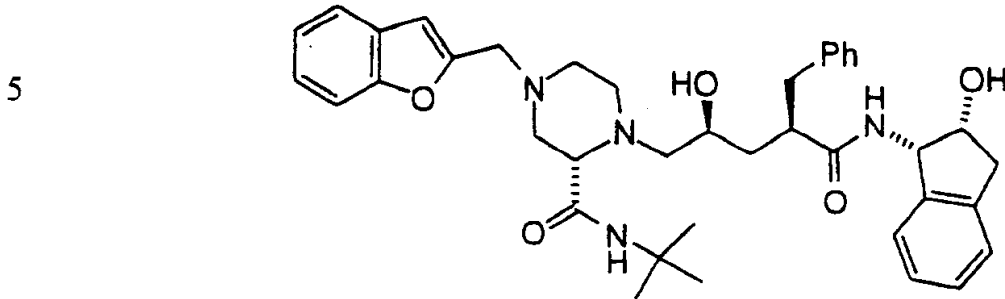
#### 发明背景

10 一种指定为人体免疫缺陷病毒 ( HIV ) 的退行性病毒 ( retrovirus ) 是这种包括免疫系统进行性破坏 ( 获得性免疫缺陷综合征, AIDS ) 和中枢与末梢神经系统退化在内的复杂疾病的病原剂。这种病毒以前称为 LAV、HTLV - III、或 ARV。退行性病毒复制的一个共同特征是一种病毒编码蛋白酶对前体多蛋白的普遍后转译加工, 产生病毒装配和功能所需要的成熟病毒蛋白。这种加工的抑制防止了正常感染性病毒的产生。例如, Kohl, N. E. 等人 ( Proc. Nat'l Acad. Sci., 85, 4686 (1988) ) 证实, HIV 编码蛋白酶的遗传失活导致不成熟、非感染性病毒微粒的产生。这些结果表明, HIV 蛋白酶的抑制代表着艾滋病治疗以及 HIV 感染的  
15 20 的预防或治疗的一种可行方法。

HIV 的核酸测序显示一种 pol 基因在一种开放式解读密码中的存在 [ Ratner, L. 等人, Nature, 313, 277 ( 1985 ) ]。氨基酸序列同源性提供了这种 pol 序列使逆转录酶、一种核酸内切酶和一种 HIV 蛋白酶编码的证据 [ Toh, H. 等人, EMBO J., 4, 1267 ( 1985 ); Power, M. D. 等人, Science ( 科学 ), 231, 1567 ( 1986 ); Pearl, L. H. 等人, Nature ( 自然 ), 329, 351 ( 1987 ) ]。

1997 年 7 月 8 日公布的美国专利 No. 5, 646, 148 中公开的、本文中称为“化合物 A”的 N - ( 2 ( R ) - 羟基 - 1 ( S ) - 2,3 - 二氢茚基 ) - 2 ( R ) - 苯基甲基 - 4 ( S ) - 羟基 - 5 - ( 1 - ( 4 - ( 2 - 苯并 [ b ] 咪唑基甲基 ) - 2 ( S ) - N' - ( 叔丁基羧酰胺基 ) 哌嗪基 ) ) 戊酰胺化合物, 是 HIV 蛋白酶的一种强抑制剂而且可用于预防 HIV 感  
30

染、治疗 HIV 感染和治疗艾滋病或 ARC（与艾滋病有关的综合征）而无显著副作用或毒性。



10

化合物 A

艾滋病治疗中一个实质性和持久性的问题是 HIV 病毒发展对用来治疗该疾病的各种治疗剂的抗性的能力。因此，仍然需要一种能使患者 HIV 病毒水平降低到不可检测水平并长期提高 CD4 细胞计数而不发展抗性的、有效而长时间持续的艾滋病疗法。因而，本发明的一个目的是提供  
15 一种能使 HIV 病毒水平降低到检测极限以下的组合疗法。本发明的另一个目的是长时间提高 CD4 细胞计数。进而，本发明的又一个目的是在长时间内达到这两项有利结果而不发展对这些疗法的抗性。

本申请者已经发现，本发明的这些组合是 HIV 蛋白酶的有效抑制剂。  
20 在本发明中，申请者共给药了一种强 HIV 蛋白酶抑制剂化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯，和一种或多种核苷逆转录酶、非核苷逆转录酶抑制剂、或蛋白酶抑制剂。任选地，化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯，是与齐多夫定和拉米夫定共给药的。这种组合疗法是一种提高艾滋病治疗效果和防止发展对各种治疗剂的抗性的方法。

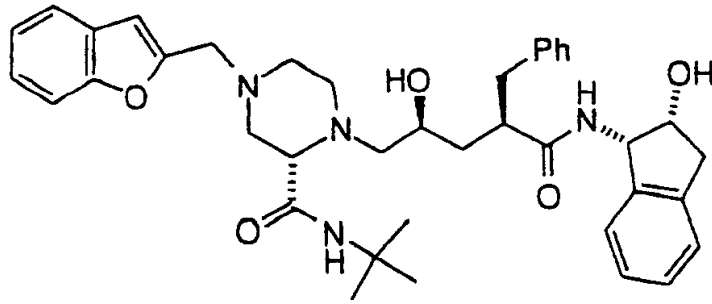
25

### 发明概要

本发明涉及一种组合物，包含下式的化合物 A

30

5



10

和一种或多种抗退行性病毒剂，选自齐多夫定、拉米夫定、司他夫定（Stavudine）、DMP - 266、利托那韦（Ritonavir）、奈非那韦（Nelfinavir）、阿巴卡韦（Abacavir）、因地那韦（Indinavir）、141 - W94、地拉维定（Delavirdine）、或沙奎那韦；及其医药上可接受的盐或酯。

15

在本发明的一种实施方案中，该组合物包含化合物 A 和一种、两种、或三种抗退行性病毒剂，选自齐多夫定、拉米夫定、司他夫定、DMP - 266、利托那韦、奈非那韦、阿巴卡韦、因地那韦、141 - W94、或地拉维定；及其医药上可接受的盐或酯。

在本发明的一个类别中，该组合物包含化合物 A 和以上提到的抗退行性病毒剂中一种或两种；及其医药上可接受的盐或酯。

20

在本发明的一个亚类中，该组合物包含化合物 A 和以上提到的抗退行性病毒剂之一。

25

本发明的较好实施方案包括下列组合物，包含：（1）化合物 A、齐多夫定和拉米夫定；（2）化合物 A、司他夫定和拉米夫定；（3）化合物 A 和 DMP - 266；（4）化合物 A 和利托那韦；（5）化合物 A 和奈非那韦；（6）化合物 A 和阿巴卡韦；（7）化合物 A 和因地那韦；（8）化合物 A 和 141 - W94；（9）化合物 A 和地拉维定。

30

本发明的另一个较好实施方案是一种组合物，包括（a）化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯和（b）一种化合物，选自因地那韦、利托那韦、奈非那韦、地拉维定、141 - W94、及其医药上可接受的盐和酯组成的一组。化合物（b）较好选自因地那韦、利托那韦、及其医药上可接受的盐组成的一组，且最好是因地那韦或其医药上可接受的盐或酯。特别好的是，其中（a）是化合物 A 的硫酸盐而（b）是因地那韦

的硫酸盐的组合物。已经发现，上述 ( b ) 的化合物当用于与化合物 A 组合时能使化合物 A 的血浆浓度提高到一个有实质性抗病毒活性的水平。化合物 A 是一种强蛋白酶抑制剂，在离体试验中对野生型 HIV - 1 显示出比因地那韦高大约 2 倍的药效，而对其它 HIV - 1 变种有类似的药效 ( 例如，用美国专利 5, 646, 148 中所述的细胞分布试验测定时，化合物 A 对野生型 HIV - 1 的  $IC_{95} = 25 \text{ nM}$ ，而因地那韦为  $50 \text{ nM}$  )。然而，意外地发现，化合物 A 对人体给药，相对于可比剂量的因地那韦给药所达到的浓度而言，导致非常低的血浆中化合物 A 浓度。进而，人体对象中的药物动力学研究导致血浆中化合物 A 水平的显著个体间差异，这种差异比对因地那韦观察到的大得多。

化合物 A 给药所遇到的血浆中浓度低和个体间血浆中水平差异大的问题，已经通过化合物 A 与因地那韦的共给药解决。这个解决办法是作为下列发现的结果而达到的：

( i ) 化合物 A 对使之代谢的酶 CYP3A4 的亲合力低；即，化合物 A 对 CYP3A4 的离体抑制的  $IC_{50} = 30$  微摩尔。成鲜明对照的是，因地那韦对 CYP3A4 有比较而言非常高的亲合力 (  $IC_{50} = 0.2$  微摩尔 )。

( ii ) 除相对于用可比剂量的因地那韦所达到的血浆中浓度而言以上对化合物 A 注意到的意外地非常低的血浆中浓度外，也意外地发现，化合物 A 对人体的相继较高剂量给药导致大于成比例的血浆中浓度增加。

这些发现导致如下理论：对人体给药后达到的化合物 A 的非常低血浆中浓度和高对象间变异性，是由于药物进入全身性循环之前就被 CYP3A4 广泛代谢的缘故。这又导致如下假设：对 CYP3A4 有较高亲合力的另一种化合物例如因地那韦的伴随给药可能抑制化合物 A 的代谢，达到化合物 A 的血浆中浓度会增加的程度，从而提供具有实质性抗病毒活性的化合物 A 的血浆中浓度。虽然不想受上述理论和假设的束缚，但事实上已经发现，因地那韦与化合物 A 组合使用实质性地增加了化合物 A 的血浆中浓度，而且也显著减少了其个体间变异。

利托那韦、奈非那韦、地拉维定和 141 - W94 也可以充当 CYP3A4 的抑制剂，因而也能抑制化合物 A 的代谢，从而导致提高化合物 A 的血

浆中水平和减少其个体间变异。

本发明的一个进一步特别好的实施方案是一种组合物，包含 ( a ) 化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯和 ( b ) 因地那韦或其医药上可接受的盐或酯，其中，该组合物的化合物 A 与因地那韦的重量比范围为约 5 15:1 ~ 约 1:15。在其它实施方案中，化合物 A 与因地那韦的重量比是约 1:10 ~ 约 10:1，或者约 8:1 ~ 约 1:8，或者约 6:1 ~ 约 1:6，或者约 4:1 ~ 约 1:4，或者约 2:1 ~ 约 1:2，或者约 1.5:1 ~ 约 1:1.5。

本发明的又一个特别好的实施方案是一种组合物，包含 ( a ) 化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯和 ( b ) 因地那韦或其医药上可接受的盐或酯，其中，该组合物的化合物 A 与因地那韦的重量比范围为约 10 1:1 ~ 约 10:1。在其它实施方案中，化合物 A 与因地那韦的重量比是约 1:1 ~ 约 8:1，或者约 1:1 ~ 约 6:1，或者约 1:1 ~ 约 5:1，或者约 1:1 ~ 约 4:1 (例如约 3:2 ~ 约 3:1)，或者约 1:1 ~ 约 2:1 (例如约 1.5:1)，或者约 1:1 ~ 约 1.5:1。

15 本发明的其它较好实施方案包括下列组合物，分别包含：( 1 ) 化合物 A、因地那韦、齐多夫定和拉米夫定；( 2 ) 化合物 A、因地那韦、司他夫定和拉米夫定；( 3 ) 化合物 A、因地那韦和 DMP - 266；( 4 ) 化合物 A、因地那韦和地拉维定；和 ( 5 ) 化合物 A、因地那韦和沙奎那韦。这些实施方案中，可以用一医药上可接受的盐或酯代替这些化合物本身中任何一种或多种。这些实施方案中的一个进一步方面，是化合物 A 与因地那韦的重量比可以是上两段中提出的重量比中任何一个。

本发明的实例是一种预防 HIV 感染的方法、或治疗 HIV 感染的方法、或者预防或治疗艾滋病或 ARC 的方法，包含对有各该需要的对象给药某一治疗有效量的上述任何一种组合物。

25 本发明的进一步实例是一种抑制 HIV 蛋白酶的方法，包含对此需要的对象给药某一治疗有效量的化合物 A 和一种或多种抗逆行性病毒剂，选自齐多夫定、拉米夫定、司他夫定、DMP - 266、利托那韦、奈非那韦、阿巴卡韦、因地那韦、141 - W94、或地拉维定；及其医药上可接受的盐或酯。

30 本发明的进一步实例是一种抑制 HIV 蛋白酶的方法，包含对此需要的对象给药某一治疗有效量的化合物 A 和因地那韦。在本方法的一个进

一步方面，化合物 A 与因地那韦的重量比可以是以上提到的任何一个重量比。在这些方法的又另一个方面，一种医药上可接受的盐或酯可以用来代替这些化合物本身中任何一种或多种。

5 本发明的又进一步实例包括抑制 HIV 蛋白酶的方法，其中，这些方法包含对有此需要的对象给药某一治疗有效量的（分别）（1）化合物 A、因地那韦、齐多夫定和拉米夫定；（2）化合物 A、因地那韦、司他夫定和拉米夫定；（3）化合物 A、因地那韦和 DMP - 266；（4）化合物 A、因地那韦和地拉维定；和（5）化合物 A、因地那韦和沙奎那韦。在这些方法的一个进一步方面，一种医药上可接受的盐或酯可以用来代替这些化合物本身中任何一种或多种。在这些方法的又另一个方面，化合物 A 与因地那韦的重量比可以是以上提到的任何一个重量比。

本发明的一个实例是一种抑制 HIV 逆转录酶的方法，包含对有此需要的对象给药某一治疗有效量的化合物 A 和以上提到的抗退行性病毒剂中一种或多种。

15 本发明的另一个实例是一种抑制 HIV 逆转录酶的方法，包含对有此需要的对象给药某一治疗有效量的化合物 A、因地那韦、和任选的沙奎那韦，以及齐多夫定、司他夫定、拉米夫定、DMP - 266、阿巴卡韦、和地拉维定中一种或多种。在本方法的一个进一步方面，一种医药上可接受的盐或酯可以用来代替这些化合物本身中任何一种或多种。在本方法的又一个方面，化合物 A 与因地那韦的重量比可以是以上提到的任何一个重量比。

20 本发明的一种说明是一种预防 HIV 感染的方法、或治疗 HIV 感染的方法、或者预防或治疗艾滋病或 ARC 的方法，包含对有各该需要的对象给药某一治疗有效量的化合物 A 和以上提到的抗退行性病毒剂中一种或多种。

25 更具体说明本发明的是一种预防 HIV 感染的方法、或治疗 HIV 感染的方法、或治疗艾滋病或 ARC 的方法，包含对有各该需要的对象给药某一治疗有效量的化合物 A、齐多夫定、和拉米夫定，或其医药上可接受的盐或酯。

30 也说明本发明的是一种预防 HIV 感染的方法、或治疗 HIV 感染的方法、或治疗艾滋病或 ARC 的方法，包含对有各该需要的对象给药某一治

疗有效量的化合物 A 和 DMP - 266, 或其医药上可接受的盐或酯。

进一步说明本发明的是一种预防 HIV 感染的方法、或治疗 HIV 感染的方法、或治疗艾滋病或 ARC 的方法, 包含对有各该需要的对象给药某一治疗有效量的化合物 A 和因地那韦, 或其医药上可接受的盐或酯。

5 又进一步说明本发明的是一种预防 HIV 感染的方法、或治疗 HIV 感染的方法、或治疗艾滋病或 ARC 的方法, 包含对有各该需要的对象给药某一治疗有效量的 (a) 化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯和 (b) 因地那韦或其医药上可接受的盐或酯, 其中, 该组合物的化合物 A 与因地那韦的重量比范围为约 15:1 ~ 约 1:15。在本方法的其它方面, 化合物 A 与因地那韦的重量比是约 10:1 ~ 约 1:10, 或者约 8:1 ~ 约 1:8, 10 或者约 6:1 ~ 约 1:6, 或者约 4:1 ~ 约 1:4, 或者约 2:1 ~ 约 1:2, 或者约 1.5:1 ~ 约 1:1.5。

本发明的又另一种说明是一种预防 HIV 感染的方法、或治疗 HIV 感染的方法、或治疗艾滋病或 ARC 的方法, 包含对有各该需要的对象给药 15 某一治疗有效量的 (a) 化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯和 (b) 因地那韦或其医药上可接受的盐或酯, 其中, 该组合物的化合物 A 与因地那韦的重量比范围为约 1:1 ~ 约 10:1。在本方法的进一步方面, 化合物 A 与因地那韦的重量比是约 1:1 ~ 约 8:1, 或者约 1:1 ~ 约 6:1, 或者约 1:1 ~ 约 5:1, 或者约 1:1 ~ 约 4:1 (例如约 3:2 ~ 约 3:1), 20 或者约 1:1 ~ 约 2:1 (例如约 1.5:1), 或者约 1:1 ~ 约 1.5:1。

本发明的又另一些说明包括一种预防 HIV 感染的方法、或治疗 HIV 感染的方法、或治疗艾滋病或 ARC 的方法, 包含对有各该需要的对象给药某一治疗有效量的 (分别) (1) 化合物 A、因地那韦、齐多夫定和 25 拉米夫定; (2) 化合物 A、因地那韦、司他夫定和拉米夫定; (3) 化合物 A、因地那韦和 DMP - 266; (4) 化合物 A、因地那韦和地拉维定; 和 (5) 化合物 A、因地那韦和沙奎那韦。在上述方法的一个进一步方面, 一种医药上可接受的盐或酯可以用来代替这些化合物本身中任何一种或多种。在这些方法的又另一个方面, 化合物 A 与因地那韦的重量比可以是以上提到的任何一个重量比。

30 本发明的一个实例是一种预防 HIV 感染的方法、或治疗 HIV 感染的方法、或治疗艾滋病或 ARC 的方法, 包含对有各该需要的对象给药某一

治疗有效量的化合物 A、司他夫定、和拉米夫定，或其医药上可接受的盐或酯。

5 例示本发明的是化合物 A 和选自齐多夫定、拉米夫定、司他夫定、DMP - 266、利托那韦、奈非那韦、阿巴卡韦、因地那韦、141 - W94、或地拉维定及其医药上可接受的盐或酯的一种或多种抗退行性病毒剂，在一种 HIV 感染治疗用和/或艾滋病治疗用药剂的制备中的用途，该药剂一起或分别包含某一有效量的化合物 A 和以上提到的抗退行性病毒剂中一种或多种及其医药上可接受的盐或酯。

10 进一步例示本发明的是化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯和因地那韦或其医药上可接受的盐或酯在一种 HIV 感染治疗用和/或艾滋病治疗用药剂的制备中的用途，该药剂包含有效量的化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯和因地那韦或其医药上可接受的盐或酯。在这种用途的另一个方面，该药剂中化合物 A 与因地那韦的重量比可以是以上提到的重量比中任何一种。另一个方面是化合物 A 和因地那韦与以上提到的其它  
15 抗病毒剂中一种或多种的用途。

具体说明本发明的是—种医药组合物，包含化合物 A 和选自齐多夫定、拉米夫定、司他夫定、DMP - 266、利托那韦、奈非那韦、阿巴卡韦、因地那韦、141 - W94、或地拉维定及其医药上可接受的盐或酯的一种或多种抗退行性病毒剂，和—种医药上可接受的载体。也纳入本发  
20 明中的是一种医药组合物，也通过使化合物 A 和以上提到的抗退行性病毒剂及其医药上可接受的盐中一种或多种与—种医药上可接受的载体组合制成的。此外，本发明还包括—种医药组合物的制作工艺，包含使化合物 A、以上提到的抗退行性病毒剂中—种或多种与—种医药上可接受的载体组合。

25 更具体地例示本发明的是一种医药组合物，包含化合物 A、齐多夫定、和拉米夫定，及其医药上可接受的盐或酯，以及—种医药上可接受的载体。

本发明的例示是—种医药组合物，包含化合物 A 和 DMP - 266，及其医药上可接受的盐或酯，和—种医药上可接受的载体。

30 进一步说明本发明的是一种医药组合物，包含化合物 A 和因地那韦，及其医药上可接受的盐或酯，和—种医药上可接受的载体。

又进一步说明本发明的是一种医药组合物，包含（a）化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯；（b）因地那韦或其医药上可接受的盐或酯；和（c）一种医药上可接受的载体；其中，该组合物的化合物 A 与因地那韦的重量比范围为约 15:1 ~ 约 1:15。本发明的其它例示包括上  
5 句子中提到的医药组合物，其中，化合物 A 与因地那韦的重量比是约 10:1 ~ 约 1:10，或者约 8:1 ~ 约 1:8，或者约 6:1 ~ 约 1:6，或者约 4:1 ~ 约 1:4，或者约 2:1 ~ 约 1:2，或者约 1.5:1 ~ 约 1:1.5。

本发明的又另一个例示是一种医药组合物，包含（a）化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯；（b）因地那韦或其医药上可接受的盐或酯；  
10 和（c）一种医药上可接受的载体；其中，该组合物的化合物 A 与因地那韦的重量比范围为约 1:1 ~ 约 10:1。本发明的其它例示包括上句子中提到的医药组合物，其中，化合物 A 与因地那韦的重量比是约 1:1 ~ 约 8:1，或者约 1:1 ~ 约 6:1，或者约 1:1 ~ 约 5:1，或者约 1:1 ~ 约 4:1（例如约 3:2 ~ 约 3:1），或者约 1:1 ~ 约 2:1（例如约  
15 1.5:1），或者约 1:1 ~ 约 1.5:1。

本发明的又另一些例示包括下列医药组合物，分别包含（1）化合物 A、因地那韦、齐多夫定、拉米夫定和一种医药上可接受的载体；（2）化合物 A、因地那韦、司他夫定、拉米夫定和一种医药上可接受的载体；  
20 （3）化合物 A、因地那韦、DMP - 266 和一种医药上可接受的载体；（4）化合物 A、因地那韦、地拉维定和一种医药上可接受的载体；和（5）化合物 A、因地那韦、沙奎那韦和一种医药上可接受的载体。在上述组合物的一个进一步方面，一种医药上可接受的盐或酯可以用来代替这些化合物本身中任何一种或多种。在这些组合物又另一个方面，化合物 A 与因地那韦的重量比可以是以上提到的任何一个重量比。

25 例示本发明的是一种组合物，是通过组合化合物 A 和选自齐多夫定、拉米夫定、司他夫定、DMP - 266、利托那韦、奈非那韦、阿巴卡韦、因地那韦、141 - W94、或地拉维定的一种或多种抗退行性病毒剂；和一种医药上可接受的盐或酯制成的。

也例示本发明的是一种组合物制作工艺，包含组合化合物 A 和选自  
30 齐多夫定、拉米夫定、司他夫定、DMP - 266、利托那韦、奈非那韦、阿巴卡韦、因地那韦、141 - W94、或地拉维定的一种或多种抗退行性

病毒剂；和一种医药上可接受的盐或酯。

也例示本发明的是一种组合物制作工艺，包含组合（a）化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯和（b）因地那韦或其医药上可接受的盐或酯，其中，该组合物的化合物 A 与因地那韦的重量比范围为约 15:1 ~ 约 1:15。在本工艺的进一步方面，化合物 A 与因地那韦的重量比是约 10:1 ~ 约 1:10，或者约 8:1 ~ 约 1:8，或者约 6:1 ~ 约 1:6，或者约 4:1 ~ 约 1:4，或者约 2:1 ~ 约 1:2，或者约 1.5:1 ~ 约 1:1.5。

本发明的又一个例示是一种组合物制作工艺，包含组合（a）化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯和（b）因地那韦或其医药上可接受的盐或酯，其中，该组合物的化合物 A 与因地那韦的重量比范围为约 1:1 ~ 约 10:1。在本工艺的进一步方面，化合物 A 与因地那韦的重量比是约 1:1 ~ 约 8:1，或者约 1:1 ~ 约 6:1，或者约 1:1 ~ 约 5:1，或者约 1:1 ~ 约 4:1（例如约 3:2 ~ 约 3:1），或者约 1:1 ~ 约 2:1（例如约 1.5:1），或者约 1:1 ~ 约 1.5:1。

15

### 发明详细说明

本发明涉及某些化合物或其医药上可接受的盐的组合，用于抑制 HIV 蛋白酶、抑制 HIV 逆转录酶、预防或治疗 HIV 感染、和预防或治疗所形成的获得性免疫缺陷综合征（AIDS）。该组合定义如下：

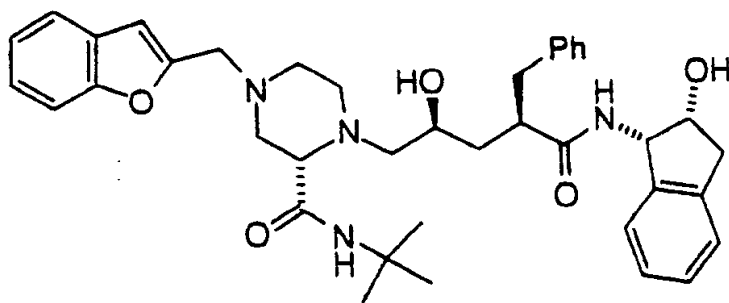
20 化合物 A 和选自齐多夫定、拉米夫定、司他夫定、DMP - 266、利托那韦、奈非那韦、阿巴卡韦、因地那韦、141 - W94、或地拉维定的一种或多种抗退行性病毒剂，或其医药上可接受的盐或酯。较好的是，该组合包含化合物 A 和这些抗退行性病毒剂中一种、两种、或三种。更好的是，该组合包含化合物 A 和这些抗退行性病毒剂中一种或两种。

25 该组合也包括化合物 A、因地那韦和沙奎那韦，或者上述化合物中一种或多种的医药上可接受的盐或酯。

本发明的组合可以提供协同或其它意外的效果和效益。

本文中使用的“化合物 A”这一术语是 N - ( 2 ( R ) - 羟基 - 1 ( S ) - 2,3 - 二氢化茛基 ) - 2 ( R ) - 苯基甲基 - 4 ( S ) - 羟基 - 5 - ( 1 - ( 4 - ( 2 - 苯并 [ b ] 咪喃基甲基 ) - 2 ( S ) - N' - ( 叔丁基羧酰胺基 ) 哌嗪基 ) ) 戊酰胺，或其医药上可接受的盐，

30

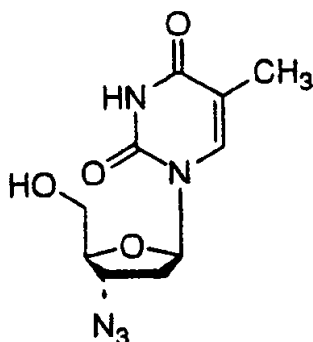


5

化合物 A

化合物 A 及其作为一种 HIV 蛋白酶抑制剂的效用, 详见 1997 年 7 月 8 日公布的美国专利 No. 5, 646, 148. 化合物 A 是用美国专利 No. 5, 646, 148 的实验方案或用本文中详细描述的程序合成的。

齐多夫定是 3'-叠氨基-3'-脱氧胸苷, 也称为 AZT 和 RETROVIR®.



15

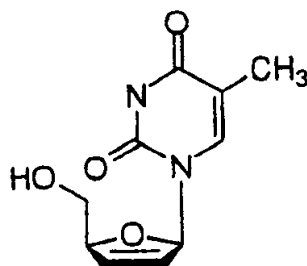
齐多夫定

20

齐多夫定是当前用来治疗艾滋病的一种核苷逆转录酶抑制剂。它可作为 RETROVIR®而购自 Burroughs - Wellcome 公司。

司他夫定 (Stavudine) 是 2', 3'-二脱氢-3'-脱氧胸苷, 也称为 2', 3'-二氢-3'-脱氧胸苷、d4T、和 ZERIT®.

25



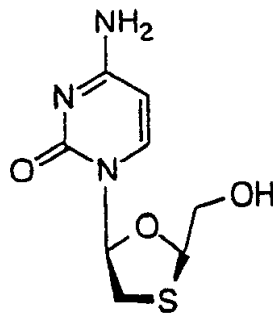
30

司他夫定

是当前用来治疗艾滋病的一种核苷逆转录酶抑制剂。它可作为 ZERIT® 而购自 Bristol - Myers Squibb (施贵宝) 公司。

拉米夫定 (Lamivudine) 是 (2R 顺) - 4 - 氨基 - 1 - [2 - (羟甲基) - 1,3 - 氧硫杂环戊烷 - 5 - 基] - 2 (1H) - 嘧啶酮, 也称为 (-) - 1 - [(2R,5S) - 2 - (羟甲基) - 1,3 - 氧硫杂环戊烷 - 5 - 基] 胞嘧啶、3TC、和 EPIVIR®。

10

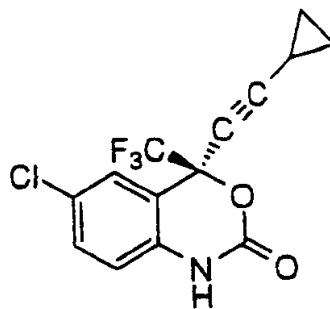


拉米夫定

15 拉米夫定是当前用来治疗艾滋病的一种核苷逆转录酶抑制剂。它可作为 EPIVIR® 而购自 Glaxo Wellcome 公司。

DMP - 266 是 (-) - 6 - 氯 - 4 - 环丙基乙炔基 - 4 - 三氟甲基 - 1,4 - 二氢 - 2H - 3,1 - 苯并噁嗪 - 2 - 酮, 也称为 efavirenz 或 SUSTIVA® 或 STOCRIN®。

20



25

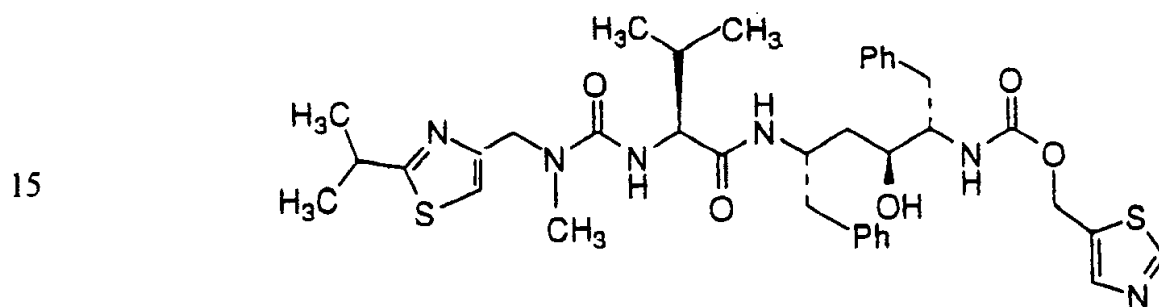
DMP-266

DMP - 266 是 HIV 的一种非核苷逆转录酶抑制剂。DMP - 266 及其作为一种 HIV 逆转录酶抑制剂的效用详见 1996 年 5 月 21 日公布的美国专利 No. 5, 519, 021, 和 1995 年 8 月 3 日公布的对应 PCT 国际专利申请 WO 95/20389。DMP - 266 可以用 1997 年 5 月 27 日公布的美国专利

30

No. 5, 633, 405 的实验方案合成。此外, 按照高对映体选择性炔化物加成和环化顺序进行的对映体苯并噻嗪酮的不对称合成, 详见 Thompson 等人《四面体通讯》(Tetrahedron Letters) 1995, 36, 8937 - 40, 以及 1996 年 11 月 28 日公布的 PCT 公报 WO 96/37457。

- 5 利托那韦是 [5S - (5R\*, 8R\*, 10R\*, 11R\*)] - 10 - 羟基 - 2 - 甲基 - 5 - (1 - 甲基乙基) - 1 - [2 - (1 - 甲基乙基) - 4 - 噻唑基] - 3,6 - 二氧代 - 8,11 - 二(苯基甲基) - 2,4,7,12 - 四氮杂十三烷 - 13 - 酸 5 - 噻唑基甲酯, 也称为 [(aS) - a - [(1S, 3S) - 1 - 羟基 - 3 - [(2S) - 2 - [3 - [(2 - 异丙基 - 4 - 噻唑基) 甲基] - 3 - 甲基脲基] - 3 - 甲基丁酰胺基] - 4 - 苯基丁基] 苯乙基] 氨基甲酸 5 - 噻唑基甲酯和 NORVIR®。

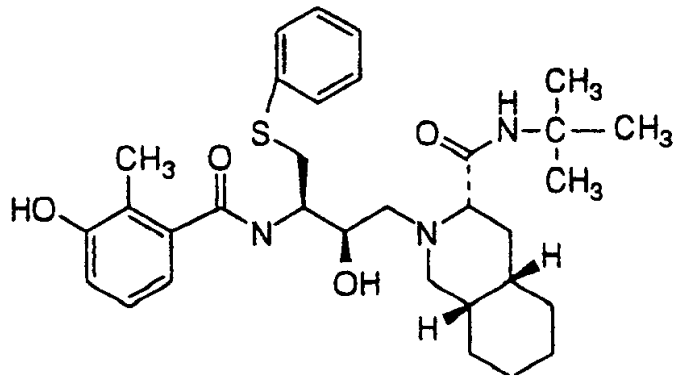


利托那韦

- 20 利托那韦是当前用来治疗艾滋病的一种 HIV 蛋白酶抑制剂。它可作为 NORVIR® 而购自 Abbott 公司。

奈非那韦是 [3S - [2 (2S\*, 3S\*), 3a, 4ab, 8ab]] - N - (1,1 - 二甲基乙基) 十氢 - 2 - [2 - 羟基 - 3 - [(3 - 羟基 - 2 - 甲基苯甲酰) 氨基] - 4 - (苯硫基) 丁基] - 3 - 异噻啉羧酰胺 · 一甲磺酸盐, 也称为 (3S, 4aS, 8aS) - N - 叔丁基 - 2 - [(2R, 3R) - 3 - (3,2 - 甲酚酰胺基) - 2 - 羟基 - 4 - (苯硫基) 丁基] 十氢 - 3 - 异噻啉羧酰胺 · 一甲磺酸盐和 VIRACEPT®。

5



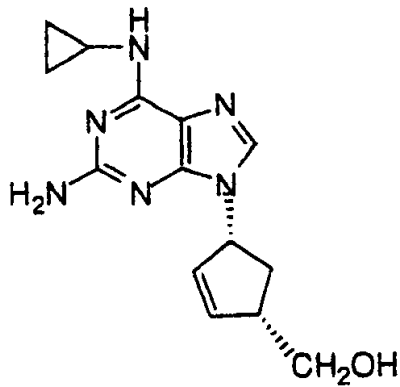
奈非那韦

10

奈非那韦是一种已经得到 FDA (美国联邦食品和医药管理局) 批准、用来治疗艾滋病的 HIV 蛋白酶抑制剂, 可购自 Agouron 公司。

阿巴卡韦是 (1S, 4R) - 顺式 - 4 - [2 - 氨基 - 6 - (环丙基氨基) - 9H - 嘌呤 - 9 - 基] - 2 - 环戊烯 - 1 - 甲醇, 也称为 1592U89。

15



20

阿巴卡韦

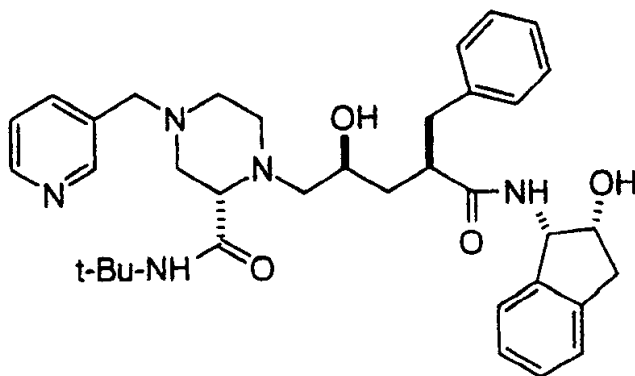
25

阿巴卡韦是一种非核苷逆转录酶抑制剂, 目前正在接受 FDA 调查。阿巴卡韦可以按照 1991 年 6 月 26 日公布的 EP 0434450 的实验方案制备。

30

因地那韦是 N - (2 (R) - 羟基 - 1 (S) - (2,3 - 二氢化茚基) - 2 (R) - 苯基甲基 - 4 - (S) - 羟基 - 5 - (1 - (4 - (3 - 吡啶基甲基) - 2 (S) - N' - (叔丁基羧酰胺基) 哌嗪基)) 戊酰胺, 也称为 CRIVAN®。

5



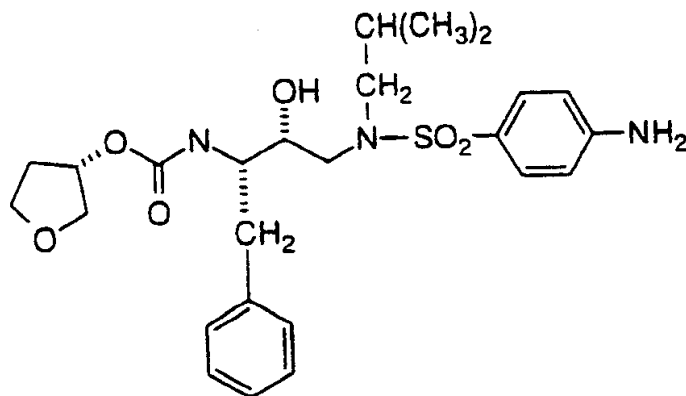
因地那韦

10

因地那韦是当前用来治疗艾滋病的一种 HIV 蛋白酶抑制剂。因地那韦是 CRIVAN® (因地那韦硫酸盐) 中的活性剂, 可购自 Merck & Co. 公司。

141 - W94 是 4 - 氨基 - N - ( ( 2 顺式, 3S ) - 2 - 羟基 - 4 - 苯基 - 3 - ( ( S ) - 四氢呋喃 - 3 - 基氧羰氨基) 丁基) - N - 异丁基苯磺酰胺, 也称为化合物 168 和安普那韦 ( amprenavir ) 。

20



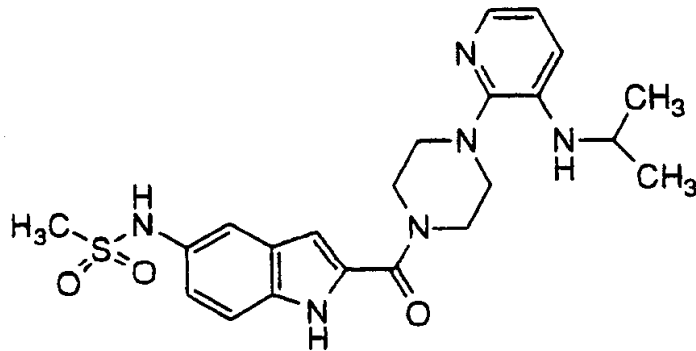
25

141-W94

141 - W94 是一种天冬氨酸蛋白酶抑制剂, 可以按照 1996 年 12 月 19 日公布的美国专利 No. 5, 585, 397 中所述的程序制备。

地拉维定是 1 - [ 3 - [ ( 1 - 甲基乙基) 氨基] - 2 - 吡啶基] - 4 - [ 5 - [ ( 甲基磺酰) 氨基] - 1H - 咪唑 - 2 - 基] 羰基] 哌嗪, 也称为 U

30 - 90152。



地拉维定

10

地拉维定是一种非核苷逆转录酶抑制剂，可以按照 1991 年 7 月 11 日公布的 PCT 国际专利申请 No. WO 91/09849 中所述的程序制备。

沙奎那韦是 N - 叔丁基 - 十氢 - 2 - [2 ( R ) - 羟基 - 4 - 苯基 - 3 ( S ) - || N - ( 2 - 喹啉基羰基 ) - L - 天冬酰胺酰] 氨基] 丁基 - 15 - ( 4aS, 8aS ) - 异喹啉 - 3 ( S ) - 羧酰胺，也称为 INVIRASE®。

沙奎那韦是 FDA 批准用于 HIV 感染治疗的一种 HIV 蛋白酶抑制剂。沙奎那韦可以按照 1993 年 3 月 23 日公布的 US 5, 196, 438 中公开的程序制备。INVIRASE® (沙奎那韦甲磺酰化物) 可购自 Roche 实验室。

在本发明的治疗方法中，这里使用的“对象”这一术语系指成为治疗、观察或实验的客体的动物、较好哺乳动物、最好是人。

20 这里使用的“治疗有效量”这一术语，系指能在研究工作者、兽医、内科医生或其它临床医师正在寻觅的组织、系统、动物或人体中引起生物学反应或医药反应，包括所治疗疾病的症状缓解的活性化合物或医药剂数量。由于本发明系指包含两种或多种药剂的组合物，因而“治疗有效量”是这些药剂合在一起，使得其综合效果能引起预期生物学反应或医药反应的组合数量。例如，一种包含化合物 A 和 DMP - 266 的组合物的治疗有效量，应是合在一起时有治疗上有效的综合效果的化合物 A 数量和 DMP - 266 数量。

30 这里使用的“组合物”这一术语，涵盖一种以规定数量包含规定组分的产品，以及由规定组分以规定数量组合而直接或间接产生的任何一种产品。

本发明的医药上可接受的盐（呈水或油可溶或可分散产品的形式）包括诸如从无机的或有机的酸或碱生成的惯用无毒盐或季铵盐。这样的酸加成盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、5 环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、硫酸十二烷酯盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、pamoate、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫10 氰酸盐、甲苯磺酸盐、和十一碳烷酸盐。碱盐包括铵盐、碱金属盐例如钠盐和钾盐，碱土金属盐例如钙盐和镁盐，与有机碱例如二环己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺的盐，以及与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸的盐，等等。此外，碱性含氮基团也可以用如下药剂季铵化：低级烷基卤，例如甲基、乙基、丙基、和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；硫酸二烷酯，15 例如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯；长链卤化物，例如癸基、月桂基、肉豆蔻基、和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤，例如苄基和苯乙基的溴化物及其它。其它药物上可接受的盐包括硫酸乙酯盐和硫酸盐。

本发明的医药上可接受的盐包括：其中各成分之一呈医药上可接受的20 的盐形式的组合，其中各成分均呈医药上可接受的盐形式的组合，其中各成分中一种或多种呈医药上可接受的盐形式而这些成分中其余部分以游离碱形式使用的组合，或所组合成分的医药上可接受的盐（即该组合的盐）。在本发明的一种实施方案中，利用该组合的硫酸盐。

本发明中医药上可接受的酯系指无毒酯，较好是烷酯，例如甲酯、25 乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、或戊酯，其中较好的是甲酯。然而，其它酯例如苯基-C<sub>1-5</sub>烷酯，如果愿意也可以用。

醇类例如本发明的化合物A的酯化，是通过各种各样惯用程序进行的，其中包括使该醇基与适当的酐、羧酸或酰氯反应。这些反应，以及醇类酯化的其它方法，是熟练技术人员显而易见的。

30 该醇与适当酐的反应是在一种酰化催化剂例如4-DMAP（4-二甲胺基吡啶，也称为N,N-二甲氨基吡啶）、吡啶、或1,8-二

甲胺基] 苯的存在下进行的。

该醇与适当羧酸的反应是在一种脱水剂和任选的一种酰化催化剂的存在下进行的。该脱水剂通过水的脱除起到推动该反应的作用，选自二环己基碳化二亚胺 ( DDC )、1 - [3 - 二甲胺基丙基] - 3 - 乙基碳化二亚胺 ( EDC ) 或其它水溶性脱水剂。

替而代之，该醇与适当羧酸的反应也可以导致酯化，只要改在三氯乙酸酐和任选的吡啶的存在下进行即可。一种进一步的变种是使该醇与适当羧酸在 N, N - 羰基二咪唑和吡啶的存在下反应。

该醇与酰氯的反应，是用一种酰化催化剂例如 4 - DMAP 或吡啶进行的。

化合物 A 的选择性酯化是用熟练技术人员已知的各种各样方法进行的。在一种方法中，该醇先用一种三氯乙基衍生物 ( 例如琥珀酸 - 三氯乙酯 ) 酯化。在该较好的酯色谱分离后，该三氯乙基基团的还原性消除是通过在乙酸中与锌粉反应来进行的。替而代之，选择性酯化的另一种方法是该双酯的水解。

要理解的是，除非明确地指对立一方或本来从上下文就清楚的，否则，对用于本发明组合的一种化合物本身的提及就不言而喻地指游离化合物、其一种医药上可接受的盐，和/或其一种医药上可接受的酯。

本发明化合物的组合可用于抑制 HIV 蛋白酶、抑制 HIV 逆转录酶、预防或治疗人体免疫缺陷病毒 ( HIV ) 感染、和预防或治疗后果性病理学病症例如艾滋病。艾滋病治疗或者 HIV 感染的预防或治疗，定义为包括但不限于处理范围广泛的 HIV 感染状态：艾滋病，ARC，有症状的和无症状的，以及实际或潜在暴露于 HIV 的。例如，本发明化合物可用于治疗在通过诸如血液输注、体液交换、叮咬、事故性针刺、或外科手术期间暴露于患者血液而对 HIV 的可疑既往暴露之后的 HIV 感染。

为了这些目的，本发明的这些组合可以经口、非经肠 ( 包括皮下注射，静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术 )、吸入喷雾、或经直肠，以含有惯用无毒且医药上可接受的载体、辅药和赋形剂的剂量单元配方给药。

因此，按照本发明，进一步提供的是 HIV 感染和艾滋病的治疗方法 and 治疗用医药组合物。该治疗包括对需要此类治疗的患者给药一种医药

组合物，其中包含一种医药载体和治疗有效量的本发明组合中的每一种化合物。

5 这些医药组合物可以呈可经口给药悬浮液剂、胶囊剂或片剂，鼻喷雾剂，无菌可注射制剂例如无菌可注射水基或油基悬浮液剂或者栓剂的形式。

按照本发明的方法，该组合的各成分可以在治疗进程期间的不同时间分别给药，也可以以分份或单一组合形式同时给药。例如，在 HIV 蛋白酶抑制剂化合物 A 和非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂 DMP - 266 的双成分组合中，用 DMP - 266 的治疗可以始于用化合物 A 的治疗开始之前、10 之后或同时。因此，本发明要理解为涵盖所有这样的同时治疗法或交替治疗法，而“给药”这一术语也要作相应解释。

在本发明的方法中，化合物 A 和因地那韦以及任选地与其余抗病毒化合物中一种或多种（例如沙奎那韦）的组合，较好以分份或单一组合形式同时给药。本发明方法的另一种较好实施方案是化合物 A 和因地那15 韦的组合随食品（例如高脂肪膳食）给药、较好同时给药。“随食品”这一术语，系指要么在化合物 A 与其余抗病毒化合物中一种或多种的组合给药期间要么在该给药之前或之后不多于约 1 小时吃饭。

当以悬浮液剂形式经口给药时，这些组合物是按照医药配方技术上众所周知的技术制备的，而且可以包含微晶纤维素以使之增量，藻酸或20 藻酸钠作为悬浮剂，甲基纤维素作为增粘剂，和增甜剂/矫味矫臭剂，这些都是技术上已知的。作为立即释放片剂，这些组合物可以含有技术上已知的微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和乳糖和/或其它赋形剂、粘结剂、增充剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

当经鼻喷雾或吸入给药时，这些组合物是按照医药配方技术上众所周知的技术制备的，而且可以采用苜醇或其它适用防腐剂、能提高生物25 利用率的吸收促进剂、氟烃、和/或技术上已知的其它增溶剂或分散剂，制备成食盐水溶液。

可注射溶液或悬浮液，可以利用适用、无毒、非经肠可接受的稀释剂或溶剂例如甘露醇、1, 3 - 丁二醇、水、生理食盐水或等渗氯化钠溶液，或适用分散剂或湿润剂和悬浮剂，例如无菌、淡色的固定油，包括30 合成的甘油一酯或二酯，和脂肪酸，包括油酸，按照已知技术配制。

当以栓剂形式经直肠给药时，这些组合物可以通过使该药物与适用的非刺激性赋形剂，例如常温下是固体而在直肠腔中液化和/或溶解而释放该药物的可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇混合来制备。

一种包含化合物 A 和因地那韦，或其中任意一种或两者的医药上可接受的盐或酯的组合物经口给药，是通过将适量的每一种粉末状化合物，也可以包括微细固体载体，均匀而充分地掺合在一起，并将该掺合物装入诸如一种硬明胶胶囊中来适当进行的。该固体载体可以包括一种或多种能充当粘结剂、润滑剂、崩解剂、着色剂等物质。适用的固体载体包括诸如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖类、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、低熔点蜡和离子交换树脂。

一种包含化合物 A 和因地那韦以适当比例组合的组合物经口给药，也可以通过制备只含有所希望数量的化合物 A、任选地掺合了上述固体载体的胶囊，和只含有所希望数量的因地那韦的胶囊（例如 CRIVAN® 胶囊）来进行。含有化合物 A 的压制片剂可以通过使有效成分与如上所述固体载体均匀而充分地混合，提供一种有必要压缩性能的混合物，然后在一台适用机器上压制成所希望的形状和尺寸来制备。模塑片剂可以通过在一台适用机器上模塑一种用惰性液体稀释剂加湿的粉末状化合物 A 的混合物来制作。经口给药也可以进行如下：制备如刚才所述的、含有化合物 A 的压缩或模塑片剂，即有适合于插入标准胶囊（例如硬明胶胶囊）的尺寸的片剂，然后将该片剂插入含有适量因地那韦粉末的胶囊中。

本发明的化合物可以以每一种化合物特定的剂量范围对人体给药。化合物 A 或其医药上可接受的盐或酯，可用于治疗或预防以上所指病症的剂量水平为 0.02 - 5.0 或 10.0 克/日左右（例如 0.1 - 10.0 克/日左右），口服剂量要高 2 - 5 倍。例如，通过给药 1.0 - 50 mg 化合物 A/kg 体重、每日给药 1 - 4 次，能有效治疗 HIV 感染。作为另一个实例，通过给药 2 - 200 mg 化合物 A/kg 体重、每日给药 1 - 4 次，就能有效治疗 HIV 感染。在一种较好治疗方案中，对每位患者经口给药 100 - 800 mg/6 小时的剂量。齐多夫定或其医药上可接受的盐，是以约 2.0 - 15.0 mg/kg 的剂量范围、每日 2 - 4 次经口给药的。较好，齐多夫定或其医药上可接受的盐或酯是以约 300 mg 每日 2 次或者醒着时每 4 小时 100 mg 的剂

量经口给药的。司他夫定或其医药上可接受的盐，是以约 0.3 - 0.7 mg/kg 的剂量每日 2 - 4 次经口给药的。较好，司他夫定或其医药上可接受的盐，当患者体重为 60 kg 或更大时是以约 40 mg 的剂量每日 2 次对每位患者经口给药的。若患者的体重低于 60 kg，则司他夫定是以约 30 mg 的剂量每日 2 次经口给药的。拉米夫定或其医药上可接受的盐，是以约 2.0 - 10.0 mg/kg 的剂量每日 2 - 4 次对每位患者经口给药的。较好，拉米夫定或其医药上可接受的盐，是以约 150 mg 的剂量每日 2 次对每位患者经口给药的。DMP - 266 或其医药上可接受的盐，是以约 1 - 100 mg/kg 体重的剂量范围以分剂量方式对每位患者经口给药的。较好，DMP - 266 或其医药上可接受的盐是以 400 - 800 mg 的剂量每日一次或 100 - 500 mg 的剂量每日 2 次对每位患者经口给药的。利托那韦或其医药上可接受的盐，是以约 200 mg - 1000 mg 的剂量每日 3 次经口给药的。较好，利托那韦或其医药上可接受的盐，是以约 600 mg 的剂量每日 2 次经口给药的。奈非那韦或其医药上可接受的盐或酯，是以约 0.01 mg/kg - 约 50 mg/kg 体重的水平以单一剂量或分剂量给药的。较好，日剂量是约 0.05 mg/kg - 约 20 mg/kg 体重。更好的是，它是以约 750 mg 的剂量每日 3 次对每位患者经口给药的。阿巴卡韦或其医药上可接受的盐，是以约 3 - 约 120 mg/kg 体重/日的剂量范围、每日 2 个、3 个或 4 个分剂量对每位患者经口给药的。较好，阿巴卡韦或其医药上可接受的盐或酯，是以 6 - 90 mg/kg 体重/日的范围、更好以 15 - 60 mg/kg 体重/日的范围、每日分 2 次、3 次或 4 次给药的。因地那韦或其医药上可接受的盐或酯，是以约 1.0 - 50 mg/kg 体重的剂量范围每日 1 - 4 次对每位患者经口给药的。较好，它是每 6 小时以约 400 - 600 mg 给药的，最好是每 8 小时以约 800 mg 的剂量给药的。141 - W94 或其医药上可接受的盐或酯，是以 1000 - 1400 mg 的剂量范围每日 2 次或以 600 - 1000 mg 的剂量范围每日 3 次对每位患者经口给药的。地拉维定或其医药上可接受的盐或酯，是以 200 - 600 mg 的剂量范围每日 3 次对每位患者给药。沙奎那韦或其医药上可接受的盐，是以约 200 mg - 1000 mg 的剂量范围每日 3 次经口给药的。较好，它是每 6 小时以约 400 - 800 mg 给药的，最好是每 8 小时以约 600 mg 的剂量给药的。

当化合物 A 和因地那韦组合给药时，化合物 A 与因地那韦的重量比

适当地在约 15:1 ~ 约 1:15、典型地在约 10:1 ~ 约 1:10、更典型地在约 8:1 ~ 约 1:8 的范围内。也有用的是化合物 A 与因地那韦的重量比范围为约 6:1 ~ 约 1:6, 或约 4:1 ~ 约 1:4 (例如约 3:1 ~ 约 1:2), 或约 2:1 ~ 约 1:2, 或约 1.5:1 ~ 约 1:1.5。在一个方面, 化合物 A 5 的量 (重量) 等于或大于因地那韦的量, 其中, 化合物 A 与因地那韦的重量比适当地在约 1:1 ~ 约 15:1、典型地在约 1:1 ~ 约 10:1、更典型地在约 1:1 ~ 约 8:1 的范围内。也有用的是化合物 A 与因地那韦的重量比范围为约 1:1 ~ 约 6:1、或约 1:1 ~ 约 5:1、或约 1:1 ~ 约 4:1 (例如约 3:2 ~ 约 3:1)、或约 1:1 ~ 约 2:1 (例如约 1.5:1)、10 或约 1:1 ~ 约 1.5:1。

在一种实施方案中, 化合物 A 和因地那韦是每日 2 次经口联合给药的, 其中, 每剂量的化合物 A 数量是约 150 ~ 约 1500 mg, 每剂量的因地那韦数量是 450 ~ 约 1500 mg。在另一种实施方案中, 一日两次经口联合给药的每剂量的数量是约 200 ~ 1000 mg 化合物 A 和约 600 ~ 约 15 1200 mg 因地那韦。在又一个实施方案中, 一日两次经口联合给药的每剂量的数量是约 400 ~ 约 800 mg 化合物 A 和约 600 ~ 约 1200 mg 因地那韦。一日两次剂量的化合物 A (mg)/因地那韦 (mg) 组合实例包括 200/600, 400/600, 600/600, 800/600, 1000/600, 200/666, 400/666, 600/666, 800/666, 1000/666, 1200/666, 200/800, 400/800, 600/800, 800/800, 20 1000/800, 1200/800, 200/1200, 400/1200, 600/1200, 800/1200, 1000/1200, 和 1200/1200。

在另一个实施方案中, 化合物 A 和因地那韦是每日一次经口联合给药的, 其中, 每剂量的化合物 A 数量是约 200 ~ 约 1600 mg, 每剂量的因地那韦数量是 200 ~ 约 1600 mg。另一种实施方案是一日一次经口联合给药约 400 ~ 约 1600 mg 化合物 A 和约 400 ~ 约 1600 mg 因地那韦。25 化合物 A (mg)/因地那韦 (mg) 的一日一次剂量组合实例包括 200/600, 400/600, 600/600, 800/600, 1000/600, 1200/600, 1400/600, 1600/600, 200/666, 400/666, 600/666, 800/666, 1000/666, 1200/666, 1400/666, 1600/666, 200/800, 400/800, 600/800, 800/800, 1000/800, 1200/800, 30 1400/800, 1600/800, 200/1200, 400/1200, 600/1200, 800/1200, 1000/1200, 1200/1200, 1400/1200, 1600/1200, 200/1600, 400/1600, 600/1600, 800/1600,

1000/1600, 1200/1600, 1400/1600, 和 1600/1600。

- 然而，要理解的是，对任何特定患者的特定剂量水平和剂量频率可能是不同的，并将取决于各种各样的因素，包括所采用特定化合物的活性，该化合物的代谢稳定性和作用时间长度，年龄、体重、一般健康情况、性别、食谱、给药方式和时间、排泄速度、药物组合、特定病症的严重性、和遭遇治疗的宿主。

本说明书、尤其各方案和各实例中使用缩略语如下：

Aq = 水（的）

Ac = 乙酰（基）

10 EtOH = 乙醇

IPAc = 乙酸异丙酯

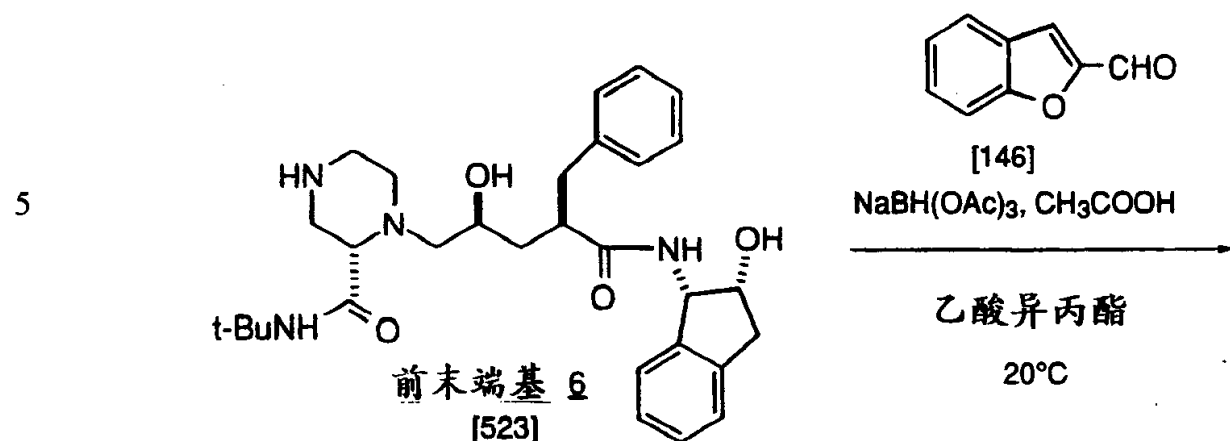
t - Bu = 叔丁基

HPLC = 高性能液体色谱

ECG = 心电图

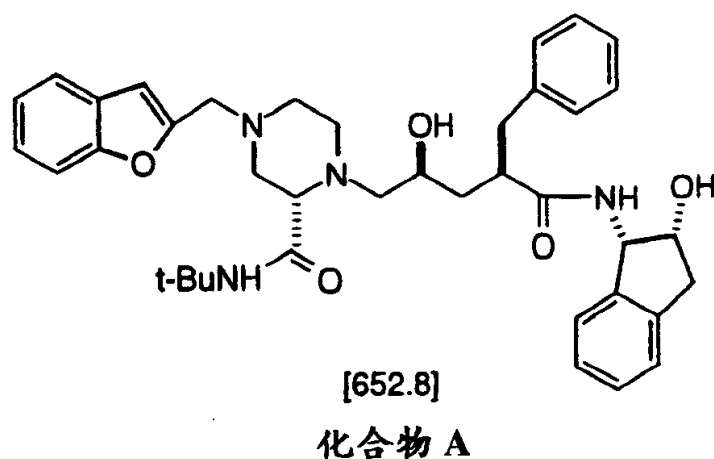
- 15 提供下列实例以进一步界定本发明，然而不将本发明限定于这些实例的特定情况。

## 实例 1



10

15



20

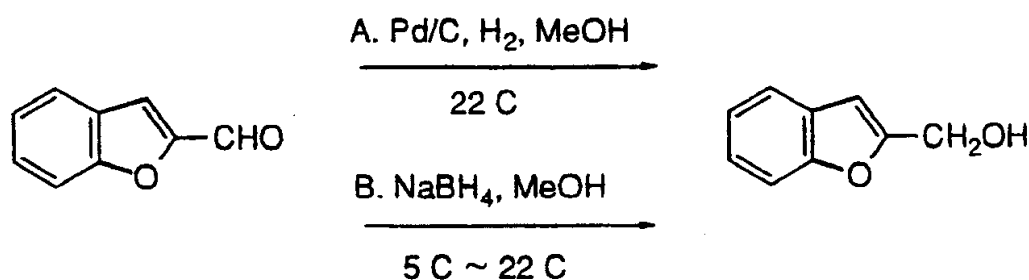
含有前末端基中间体的 IPAc/甲醇 (乙酸异丙酯中约 20 % 甲醇) 溶液 (70.7 L, 8.66 mol, 4.53 kg), 边添加新鲜 IPAc 边以约 20 L 恒体积真空浓缩 (25 ~ 46 °C, 100 mmHg), 进行从甲醇/IPAc 混合物向 IPAc 的恒体积溶剂切换。得到最终体积为 44 L, 水的 KF (卡尔·费歇尔) 滴定为 994 mg/L。NMR (核磁共振) 谱表明无可检测的甲醇。在 22 ~ 23 °C 一批添加苯并呋喃 - 2 - 甲醛 (1.49 kg, 9.70 mol), 并添加 500 mL IPAc 漂洗。在常温用 10 ~ 15 分钟时间以固体形式一批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.90 kg, 13.0 mol), 随后用 500 mL IPAc 冲洗。在 27 ~ 28 °C 添加冰乙酸 (495 mL), 混合物在 20 ~ 21 °C 老化 2.5 小时。通过添加 8 L 13.8 % KHCO<sub>3</sub> 水溶液使反应终止, 观察气体 (氢) 的释放。把合并的物料添加到萃取器中, 添加额外的 KHCO<sub>3</sub> 水溶液 (16 L) 和 IPAc

25

30

( 15 L )。混合物搅拌、分层，IPAc 相用额外的  $\text{KHCO}_3$  水溶液 ( 24 L ) 洗涤，然后用  $3 \times 24 \text{ L}$  去离子水洗涤。然后，将洗涤的粗化合物 A 游离碱溶液与相同规模物料平行加工产生的类似溶液合并，在 15 - 18 英寸 Hg 压和 55 - 62  $^\circ\text{C}$  物料温度进行 52 L 恒体积蒸馏，最终 KF 为 330 mg/L。得到的粘稠浆状物用 4 小时时间从 60  $^\circ\text{C}$  冷却到 3  $^\circ\text{C}$ ，用 23 英寸滤锅分离固体；滤饼用 10  $^\circ\text{C}$  冷 IPAc ( 共 10 L ) 洗涤，湿固体在 20  $^\circ\text{C}$ 、25 - 28 英寸 Hg 的真空烘箱中干燥，用氮气吹扫，得到化合物 A 游离碱。

## 实例 2

10 苯并呋喃 - 2 - 甲醇的制备

15

## 方法 A:

苯并呋喃 - 2 - 甲醛 ( 10.0 g, 68 mmol ) 溶解在甲醇 ( 90 mL ) 中。添加 5 % Pd/C ( 0.500 g )，反应混合物以 40 psi H<sub>2</sub> 加氢 4.5 小时。用薄层色谱 ( tlc ) ( 4:1 己烷/EtOAc ) 判断反应完成，溶液过滤以除去 Pd/C，真空浓缩以提供油状苯并 - 2 - 甲醇。

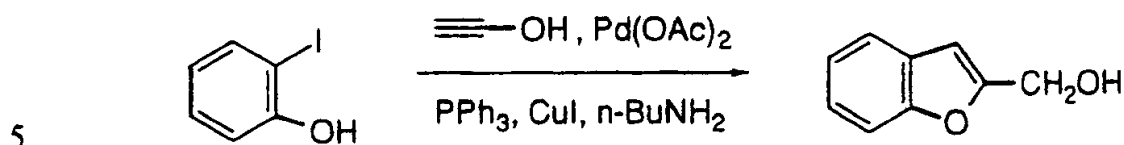
20

## 方法 B:

苯并呋喃 - 2 - 甲醛 ( 10.0 g, 68 mmol ) 溶解在甲醇 ( 70 mL ) 中，冷却到 5  $^\circ\text{C}$ 。在 5  $^\circ\text{C}$  分批添加硼氢化钠 ( 2.58 g, 68 mmol )。物料在 5  $^\circ\text{C}$  老化 40 分钟，并使之回升到室温 ( 22  $^\circ\text{C}$  )。用薄层色谱 ( 4:1 己烷/EtOAc ) 判断反应完成，让反应混合物冷却到 5  $^\circ\text{C}$ 。添加去离子水 ( 20 mL )，溶液真空浓缩。添加 EtOAc ( 80 mL )，溶液用去离子水 (  $2 \times 20 \text{ mL}$  ) 洗涤。EtOAc 层真空浓缩，提供油状苯并呋喃 - 2 - 甲醇。

25

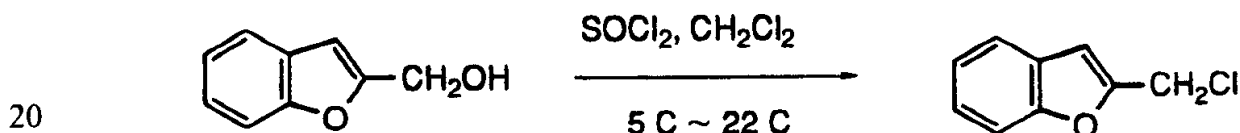
## 实例 3

苯并呋喃-2-甲醇的制备

10 2-碘苯酚 ( 500 mg, 2.27 mmol )、炔丙醇 ( 265  $\mu$ l, 4.54 mmol )、  
Pd(OAc)<sub>2</sub> ( 5.1 mg, 0.03 mmol )、三苯膦 ( 12 mg, 0.046 mmol )、正  
丁胺 ( 450  $\mu$ L, 4.5 mmol )和 CuI ( 8.6 mg, 0.045 mmol )合并于 4.5 mL  
四氢呋喃 ( THF ) 中, 混合物在氮气下于 40  $^{\circ}$ C 加热 36 小时。混合物冷  
却到室温, 溶剂真空脱除, 残留物用有 100 g 硅胶的 SiO<sub>2</sub> 柱色谱法、以  
己烷中 20 % 乙酸乙酯洗脱纯化。将含有产品的级分浓缩, 得到 2 - ( 羟  
甲基 ) 苯并呋喃。[ Kudu, N. G.; Pal, M.; Mahanty, J. S.; Dasgupta, F. K.  
JCS Chem. Com. 1992, 41]

15

## 实例 4

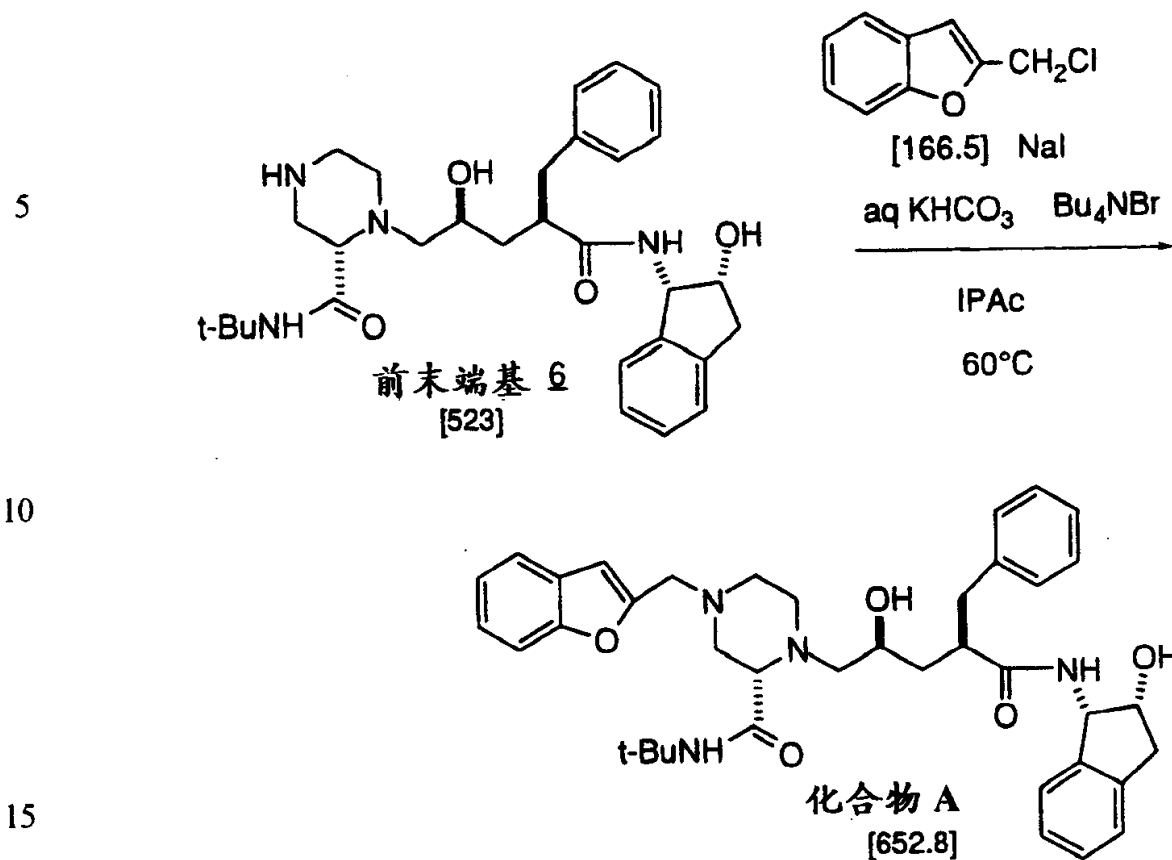
苯并呋喃-2-甲基氯的制备

## 方法 A:

25 苯并呋喃-2-甲醇 ( 10.38 g, 68.4 mmol ) 溶解在二氯甲烷 ( 100  
mL ) 中并冷却到 5  $^{\circ}$ C。用 5 分钟时间添加亚硫酸二氯 ( 5.49 mL, 75.2  
mmol ), 反应混合物在 5  $^{\circ}$ C 老化 30 分钟, 使之回升到 22  $^{\circ}$ C。反应混合  
物在 22  $^{\circ}$ C 老化 4 小时。二氯甲烷物料用去离子水 ( 4  $\times$  60 mL ) 洗涤,  
通过硅胶柱过滤。溶液真空浓缩, 冷却时提供一种固体。粗固体溶解在  
己烷 ( 120 mL ) 中, 用 Darco G - 60 ( 1.0 g ) 处理。浆状物过滤,  
溶液真空浓缩, 提供固体状苯并呋喃-2-甲基氯。

30

## 实例 5

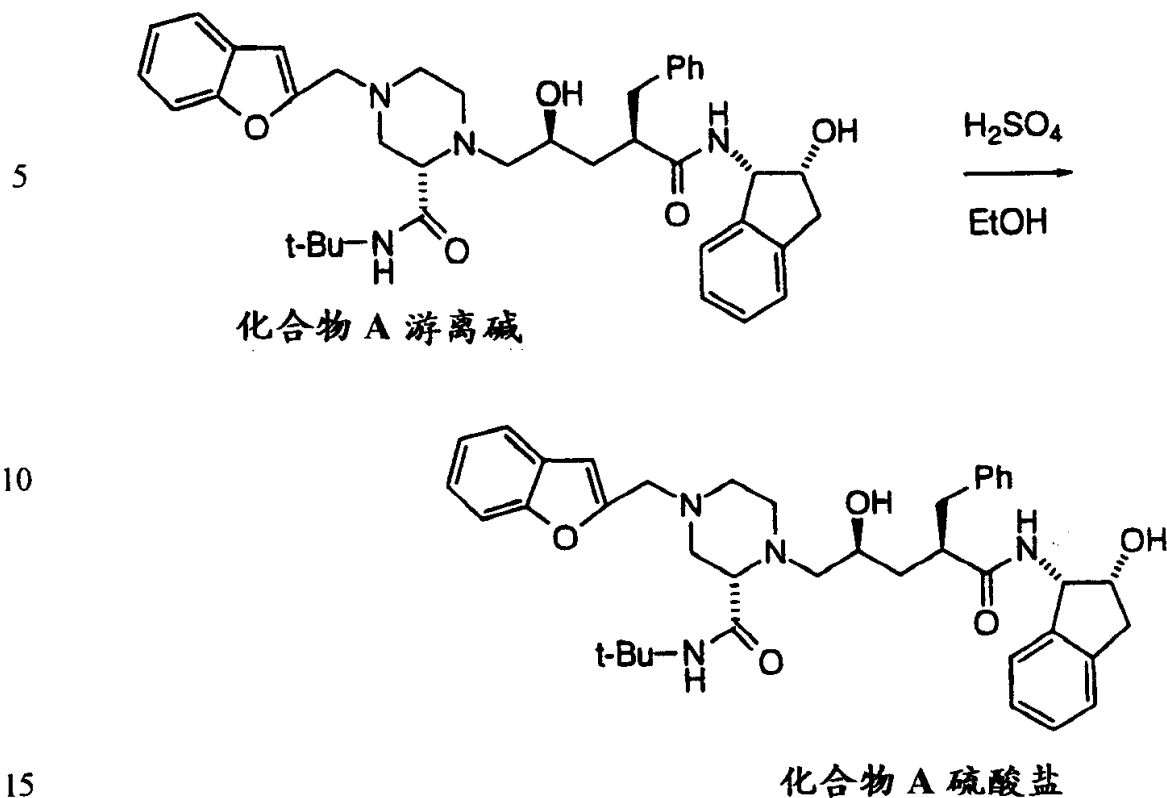


分离的前末端基固体 ( 13.1 g, 25 mmol ) 与 IPAc ( 60 mL )、水 ( 20 mL )、 $\text{KHCO}_3$  ( 4.25 g, 42.5 mmol )、碘化钠 ( 1.88 g, 12.5 mmol ) 和溴化四丁铵 ( 600 mg, 1.86 mmol ) 合并, 混合物在氮气氛围下加热到 45  $^{\circ}\text{C}$ 。添加 2 - ( 氯甲基 ) 苯并呋喃 ( 4.6 g, 27.5 mmol ) , 得到的混合物在 5 小时内加热到 59 ~ 61  $^{\circ}\text{C}$ 。让混合物冷却到室温, 用 IPAc ( 100 mL ) 稀释, 将水层分离。有机层用 3  $\times$  50 mL 水洗涤, 然后用 50 mL 食盐水溶液洗涤, 干燥 (  $\text{MgSO}_4$  ), 滤液真空浓缩, 用 100 mL IPAc 冲洗, 常压浓缩到 80 mL, 冷却到 25  $^{\circ}\text{C}$ , 加晶种, 在搅拌下老化 2 小时。将固体过滤、用冷 IPAc ( 2  $\times$  15 mL ) 洗涤, 给出化合物 A 游离碱。

20

25

## 实例 6



化合物 A 游离碱 ( 25 g, 38.3 mmol ) 溶解在 22 ℃ 的绝对乙醇 ( 150 mL ) 中。物料通过 5 μm 过滤器过滤, 过滤器用绝对乙醇 ( 50 mL ) 冲洗。在 < 5 ℃, 以温度保持在 < 5 ℃ 的速度向绝对乙醇 ( 50 mL ) 的冷却溶液 (< 5 ℃) 中添加浓硫酸 ( 3.91 g, 38.3 mmol )。把一份酸溶液 ( 10 mL, 20 % 体积) 添加到 22 ℃ 的化合物 A 物料溶液中。该化合物 A 物料此时可以在 22 ℃ 接种也可以不接种化合物 A · 硫酸盐 · 乙醇化物 ( 500 mg )。理想的是, 化合物 A 物料是接种 ( 即加晶种 ) 的, 因为接种缓解了结晶期间的过饱和。浆状物在 20 ~ 25 ℃ 老化 30 分钟。将该酸溶液的其余部分用 60 分钟时间经由套管添加该物料中。添加期间物料温度保持在 20 ~ 25 ℃ ( 注: 该酸溶液保持在 < 5 ℃ )。最终物料浆状物在 20 ~ 25 ℃ 老化 60 分钟、过滤。滤饼用绝对乙醇 ( 2 × 25 mL ) 洗涤, 真空干燥 ( 25" Hg, 20 ℃ ) 18 小时, 用氮气渗料, 给出化合物 A 硫酸盐。硫酸盐是用一条差示扫描量热法 ( DSC ) 曲线表征的, 加热速度为 10 ℃/分钟, 在通氮下用一个开杯进行, 显示出吸热, 其外推起始温度为约 190 ℃, 峰值温度为约 193 ℃, 缔合热为约 120 J/g。根据 TG 和 TG -

20

25

30

FTIR 的结果, 该吸热是由于乙醇损失和分解融熔的综合结果。X - 射线粉末衍射图的特征是 d 间隔为 11.72, 5.56, 5.20, 5.00, 4.60, 4.50, 4.40, 4.26, 4.17, 4.08, 3.90, 3.81, 3.69, 3.24 和 3.33 Å。

5

### 实例 7

作为经口组合物中的一个特定实施方案, 将 100 mg 实例 6 化合物和 50 mg DMP - 266 用足够的微细乳糖配制, 提供总量为 580 - 590 mg, 以灌装 0 号硬胶囊。

10

### 实例 8

#### 化合物 A 和 DMP - 266 组合疗法的药物动力学评估实验方案

这是一种固定顺序、随机化、两时期的平行实验方案, 以测定 DMP - 266 对化合物 A, 即一种 HIV - 1 蛋白酶抑制剂, 在血清阴性患者中的药物动力学、安全性和可耐受性的影响。化合物 A 的单一 600 mg 经口剂量的药物动力学和安全性, 是在 DMP - 266 以一天一次 600 mg 或一天两次 300 mg (或一种替代 DMP - 266 的安慰剂) 给药后的基线期(时期 I) 和重复期(时期 II) 测定的, 为期 6 天。研究设计详见表中。化合物 A 的血浆中浓度是在给药后 0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10 和 12 小时测定的。实验室安全性是在给药前、和第 1 天化合物 A 给药后 12 小时测定的。

20

化合物 A 的总血浆廓清率是以该剂量除以血浆浓度 - 时间曲线之下从零到无穷的总面积来计算的。从用最小二乘法与 log 血浆浓度 - 时间曲线 - 拟合的末端期斜率估计表观半衰期。血浆或血浆滤液中化合物 A 的浓度是通过 HPLC 分析、在 220 nm 吸收监测确定的。

25

表 1

时期 I (第 0 日)

时期 I (第 1 日)

化合物 A 药物动力学

化合物 A 单一 600 mg 剂量

血浆中分布 (12 小时)

时期 I - II 中期处理

(第 2 - 7 日)

DMP - 266 每日 600 mg

### 实例 9

#### 化合物 A 和 DMP - 266 组合疗法的实验方案

- 5 本实验方案显示在 HIV 血清阴性对象中用 DMP - 266 给出的化合物 A 一种给药方案的抗病毒活性, 其中, 化合物 A 的给药剂量为 1200 mg 一日 2 次, DMP - 266 的给药剂量为 300 mg 一日 2 次。抗病毒活性是在组合疗法之前和期间, 通过测定 HIV p24 抗原的血清水平、HIV RNA 的血清水平、和 CD4 淋巴细胞计数来测定的。

10

### 实例 10

#### 健康男人中化合物 A 的药物动力学研究

- 15 在健康成年男人中, 在禁食状态下, 对化合物 A 进行一种双盲、单一递增剂量、交替两组、四时期、安慰剂对照研究。化合物 A 的硫酸盐形式在无菌水中的经口悬浮液剂, 以 20、50、100、200、400、800 和 1200 mg 化合物 A 或安慰剂的单一剂量给药。在交替组中, 在四个处理时期的每一个期间, 每位对象都得到递增单一经口剂量的化合物 A 或安慰剂。A 组剂量水平是 20、100、400 mg, 和 400 mg 与食品。B 组剂量水平是 50、200、800 和 1200 mg。每一个时期, 都有 6 位对象
- 20 得到化合物 A 和 2 位对象得到安慰剂, 由一个随机化时间表分配。在 A 组中, 得到 400 mg 化合物 A 的对象也得到 400 mg 化合物 A 与食品。对象的安全性是在给药前和给药后, 通过临床有害事件报告、重要征兆测量、体检、血液和尿液实验室安全性试验、和心电图 (ECG) 来监测的。化合物 A 的血浆中浓度是在每个时期的给药前和每个单一剂量给药后

0.5、1、1.5、2、3、4、6、10、12、24、36和48小时,利用有荧光检测的逆相HPLC柱切换方法测定的。该研究期间测定的药物动力学参数列于下表。

5

表 2

剂量 (mg)	C <sub>max</sub> (nM)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (μM·hr)	C <sub>8 hrs</sub> (nM)	C <sub>12 hrs</sub> (nM)
50	12(64)	0.6	--	--	--
100	36(51)	0.5	--	--	--
200	85(68)	0.7	0.24(82)	5(--)	--
400	166(72)	1.8	0.66(68)	15(--)	6(--)
400 与食品	170(75)	4.0	0.80(56)	32(47)	7(--)
800	568(45)	2.6	3.09(54)	126(102)	45(82)
1200	1354(125)	2.1	7.28(124)	338(130)	128(130)

C<sub>max</sub> 表示化合物 A 的最大血浆浓度。

C<sub>8 hrs</sub> 和 C<sub>12 hrs</sub> 分别表示给药后 8 小时和 12 小时血浆中化合物 A 的浓度。

AUC 表示血浆浓度-时间曲线之下的面积。

10 C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、AUC、C<sub>8 hrs</sub> 和 C<sub>12 hrs</sub> 的每一个报告值均为 6 对象的算术平均。括号内的值以百分率指出变异系数。

“--”表示数值无法测定,因为血浆浓度降低到试验量化极限以下。

20 20 mg 剂量的数值没有列出,因为血浆浓度降低到试验量化极限以下。

15

## 实例 11

化合物 A 单独及其与因地那韦组合在健康男人中的药物动力学研究

20 在健康成年男人中,在禁食状态下,对化合物 A 及其与因地那韦的组合,进行一种双盲、单一递增剂量、交替两组、四时期、安慰剂对照研究。在 A 组中,每一位对象在第一时期得到 1600 mg 化合物 A 或安慰剂的经口剂量;随后在下一时期得到 200 mg 单一经口剂量的化合物 A 或安慰剂,并与单一 800 mg 经口剂量的因地那韦联合给药;随后在第三

时期得到 400 mg 化合物 A 或安慰剂，加上 800 mg 因地那韦；然后在第四时期得到 200 mg 化合物 A 或安慰剂，加上 1200 mg 因地那韦。在 B 组中，每一位对象在第一时期得到 2000 mg 化合物 A 或安慰剂的经口剂量；随后，在下一时期，得到 600 mg 单一经口服剂的化合物 A 或安慰剂；然后，在第三时期，得到 600 mg 化合物 A 或安慰剂，加上 800 mg 因地那韦；然后在第四时期，得到 600 mg 化合物 A 或安慰剂。化合物 A 剂量全部以化合物 A 硫酸盐形式给药。化合物 A 剂量全部是硫酸盐形式在无菌水中的经口悬浮液，例外的是，在第四阶段对 B 组给药的 600 mg 剂量是片剂。因地那韦是以 CRIVAN® 胶囊形式给药的。这些对象的安全性是在给药之前和之后，通过临床有害事件报告、重要征兆测量、体检、血液和尿液实验室安全性试验、和心电图（ECG）来监测的。化合物 A 的血浆中浓度是在每个时期的给药前和每个单一剂量给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、20、24、30、36 和 48 小时，利用有荧光检测的逆相 HPLC 柱切换方法测定的。该研究期间测定的药物动力学参数列于下表。

表 3

化合物 A 剂量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (nM)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	C <sub>8 hrs</sub> (nM)	C <sub>12 hrs</sub> (nM)	C <sub>24 hrs</sub> (nM)
600 (片剂)	8	211	1.5	1.42(68)	50	38	17
600	8	208	1.4	1.41(42)	55	39	13
1600	6	613	2	4.72(40)	163	93	46
2000	8	1267	2.5	10.43(50)	444	250	105
200+	6	1576	2.2	7.45(8)	232	70	8
800 IDV							
400+	6	2349	2.5	12.2(20)	399	124	20
800 IDV							
600+	8	3884	3.3	25.22(21)	1193	352	65
800 IDV							
200+	6	1561	2.3	9.22(30)	416	107	10
1200 IDV							

IDV 表示因地那韦。

n 是对象数目。

C<sub>max</sub> 表示化合物 A 的最大血浆浓度。

5 C<sub>8 hrs</sub>、C<sub>12 hrs</sub>、和 C<sub>24 hrs</sub> 分别表示给药后 8、12、和 24 小时血浆中化合物 A 的浓度。

AUC 表示血浆浓度-时间曲线之下的面积。

C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、AUC、C<sub>8 hrs</sub>、C<sub>12 hrs</sub>、和 C<sub>24 hrs</sub> 的每一个报告值均为算术平均。括号内的值以百分率指出变异系数。

10 表 2 和表 3 中结果的比较显示，因地那韦与化合物 A 联合给药实质性地提高了化合物 A 血浆水平。化合物 A 的 AUC，相对于 200 mg 化合物 A 单独给药而言，对于 200 mg 化合物 A 和 800 mg 因地那韦联合给药来说，高出约 30 倍。C<sub>max</sub> 和 C<sub>8 hrs</sub> 实质上也提高了，即分别高出约 19 倍和 46 倍。在得到 600 mg 化合物 A 和 800 mg 因地那韦的组合的那  
15 一组中，AUC 比化合物 A 单独给药的那一组高出约 18 倍。除提高化合

物 A 在血浆中的水平外，与因地那韦联合给药也降低了化合物 A 水平的变异率。表 2 中 AUC 的变异系数范围是 54 ~ 124 %，而对表 3 中的组合疗法，该范围是 8 ~ 30 %。

5

## 实例 12

化合物 A 与因地那韦组合在禁食和无禁食健康男人中的药物动力学研究

作为一种双盲、安慰剂对照研究的一部分，一个有 10 名健康成年男人的试验组的 8 名成员中每位都得到经口 600 mg ( 3 × 200 mg 片剂) 化合物 A 与经口 666 mg ( 2 × 333 mg 胶囊剂) 因地那韦的组合，其余 2 名成员每一位都得到一份化合物 A 的安慰剂和 666 mg 因地那韦的组合。试验对象全部得到一次禁食状态给药和一次有高脂肪早餐的给药。这两个单一剂量处理 ( 禁食、进食) 是间隔一周的随机化交换方式给药的。对于有食品的处理，在不超过 15 分钟内吃一顿早餐，其组成为 2 枚鸡蛋、与 2 小勺 ( 2 × 12.5 g ) 奶油一起烘烤的两片咸猪肉、120 g 炸土豆和 240 ml 全脂牛奶，并在早餐吃完后 5 分钟内给药试验药剂。

因地那韦的剂量全部以两个 333.3 mg Crixivan® 胶囊的形式给药。化合物 A 的剂量全部以化合物 A 的硫酸盐形式给药。化合物 A 剂量全部是含 200 mg 化合物 A 的片剂。片剂中的其它组分包括微晶纤维素 ( Avicel PH 101 )、甘露糖醇 SD 200、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素和硬脂酸镁。这些片剂用羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和二氧化钛的悬浮液进行薄膜包衣。

这些对象的安全性是在给药前和给药后，通过临床有害事件报告、重要征兆测量、体检、血液和尿液实验室安全性试验、和心电图 ( ECG ) 来监测的。化合物 A 的血浆中浓度是在每个时期的给药前和每个单一剂量给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、20、24、30、36 和 48 小时，利用有荧光检测的逆相 HPLC 柱切换方法测定的。该研究期间测定的药物动力学参数列于下表。

表 4

化合物 A 剂量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (nM)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	C <sub>8 hrs</sub> (nM)	C <sub>12 hrs</sub> (nM)	C <sub>24 hrs</sub> (nM)
600+ 666 IDV (禁食)	7	2915	2.6	15.73(36)	583	188	37
600+ 666 IDV (进食)	7	4232	3.7	25.32(26)	1323	433	58

IDV 表示因地那韦。

n 是对象数目。

C<sub>max</sub> 表示化合物 A 的最大血浆浓度。

- 5 C<sub>8 hrs</sub>、C<sub>12 hrs</sub>、和 C<sub>24 hrs</sub> 分别表示给药后 8、12、和 24 小时血浆中化合物 A 的浓度。

AUC 表示血浆浓度 - 时间曲线之下的面积。

C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、AUC、C<sub>8 hrs</sub>、C<sub>12 hrs</sub>、和 C<sub>24 hrs</sub> 的每一个报告值均为算术平均。括号内的值以百分率指出变异系数。

- 10 表 4 中的结果意外地显示，化合物 A 与因地那韦以及食品（即进食状态）联合给药，同化合物 A 与因地那韦而无食品（即禁食状态）的联合给药相比，能提供更高的化合物 A 血浆水平。