

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/44
A61P 31/18



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99812358.7

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1154491C

[22] 申请日 1999. 10. 29 [21] 申请号 99812358. 7
[30] 优先权
[32] 1998. 11. 4 [33] US [31] 60/106,963
[86] 国际申请 PCT/US1999/021469 1999. 10. 29
[87] 国际公布 WO2000/025784 英 2000. 5. 11
[85] 进入国家阶段日期 2001. 4. 19
[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司
地址 美国密执安州
[72] 发明人 J·J·菲瑞 J·R·鲍德温
M·T·柏林
审查员 高宁星

[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
代理人 李 瑛

权利要求书 2 页 说明书 33 页 附图 7 页

[54] 发明名称 用于改善替普拉那维的药物动力学的
方法

[57] 摘要

本发明涉及一种用于改善替普拉那维的药物动力学的新型方法，该方法包括对需要这类治疗的人给予治疗有效量的替普拉那维或其药物上可接受的盐和治疗有效量的利托那维或其药物上可接受的盐的组合物。

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

1. 一种用于改善替普拉那维的药物动力学的药物组合物, 该药物组合物包括治疗有效量的替普拉那维或其药物上可接受的盐和治疗有效量的利托那维或其药物上可接受的盐, 其中所述的治疗有效量的替普拉那维为 200mg - 6750mg 的替普拉那维且所述的治疗有效量的利托那维为 30mg - 1000mg 的利托那维。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述的治疗有效量的替普拉那维为 200mg - 900mg 的替普拉那维且所述的治疗有效量的利托那维为 30mg - 500mg 的利托那维。

3. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述的治疗有效量的替普拉那维为 200mg - 900mg 的替普拉那维且所述的治疗有效量的利托那维为 30mg - 300mg 的利托那维。

4. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述的治疗有效量的替普拉那维为 200mg - 600mg 的替普拉那维且所述的治疗有效量的利托那维为 30mg - 500mg 的利托那维。

5. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述的治疗有效量的替普拉那维为 200mg - 600mg 的替普拉那维且所述的治疗有效量的利托那维为 30mg - 300mg 的利托那维。

6. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述的治疗有效量的替普拉那维为 200mg - 600mg 的替普拉那维且所述的治疗有效量的利托那维为 30mg - 100mg 的利托那维。

7. 一种用于增加人体替普拉那维血药浓度的药物组合物, 该药物组合物包括治疗有效量的替普拉那维或其药物上可接受的盐和治疗有效量的利托那维或其药物上可接受的盐, 其中所述的治疗有效量的替普拉那维为 200mg - 6750mg 的替普拉那维且所述的治疗有效量的利托那维为 30mg - 1000mg 的利托那维。

8. 权利要求 7 的药物组合物, 其中所述的治疗有效量的替普拉那维为 200mg - 900mg 的替普拉那维且所述的治疗有效量的利托那维为 30mg -

500mg 的利托那维。

9. 权利要求 7 的药物组合物, 其中所述的治疗有效量的替普拉那维为 200mg - 900mg 的替普拉那维且所述的治疗有效量的利托那维为 30mg - 300mg 的利托那维。

10. 权利要求 7 的药物组合物, 其中所述的治疗有效量的替普拉那维为 200mg - 600mg 的替普拉那维且所述的治疗有效量的利托那维为 30mg - 500mg 的利托那维。

11. 权利要求 7 的药物组合物, 其中所述的治疗有效量的替普拉那维为 200mg - 600mg 的替普拉那维且所述的治疗有效量的利托那维为 30mg - 300mg 的利托那维。

12. 权利要求 7 的药物组合物, 其中所述的治疗有效量的替普拉那维为 200mg - 600mg 的替普拉那维且所述的治疗有效量的利托那维为 30mg - 100mg 的利托那维。

用于改善替普拉那维的药物动力学的方法

发明领域

本发明涉及一种用于改善替普拉那维 (tipranavir) 的药物动力学的新型方法, 该方法包括对需要这类治疗的人给予治疗有效量的或其药物上可接受的盐和治疗有效量的利托那维 (ritonavir) 或其药物上可接受的盐的组合物。

发明背景

由于近十年的初期首次描述了获得性免疫缺陷疾病综合征 (AIDS), 所以在世俗的和科学的压力下, 该疾病及其破坏性结果已经成为连续而强烈的新闻报道的主题。有关该疾病和病毒的文献已经如此之多以致不能全部引用。

人免疫缺陷病毒 (HIV) 很久以来一直被看作是 AIDS 的病原体, 尽管已经有少数人表明了相反的观点(例如 P. Duesberg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 755-764 (1989))。对来自几种感染性和非感染性 HIV 分离物的完整基因组的序列分析已经在相当程度上阐明了病毒的组成和对其复制和成熟为感染性种类所必不可少的分子的类型。HIV 蛋白酶是将病毒 gag 和 gag-pol 多肽类加工成成熟病毒体蛋白质所必需的。L. Ratner 等, Nature, 313: 277-284 (1985); L. H. Pearl 和 W. R. Taylor, Nature, 329: 351 (1987)。HIV 表现出与在其它逆转录病毒中所观察到的相同的 gag/pol/env 组构。L. Ratner 等, 文献同上; S. Wain-Hobson 等, Cell, 40: 9-17 (1985); R. Sanchez-Pescador 等, Science, 227: 484-492 (1985); 和 M. A. Muesing 等, Nature, 313: 450-458 (1985)。

逆转录酶 (RT) 是只有催化病毒 RNA 转化成双链 DNA 的逆转录病毒才具有的一种酶。在使用一种不能够延伸的异常脱氧核苷三磷酸诸

如 AZT (叠氮胸苷) 的转录过程中任意位点上的阻断应比病毒复制具有更显著的重要性。对 RT 靶的大量研究工作大部分正在以易于将类似于 AZT 这样的核苷类转运至细胞的事实为基础进行。然而, 对三磷酸的磷酸化步骤无效和特异性和随后毒性的缺乏构成了使用 AZT 和具有阻断或缺失 3' 羟基的类似核苷类的主要缺陷。

另外已经以 HIV 的 T4 细胞受体, 即所谓的 CD4 分子为靶作为 AIDS 疗法中的干预位点。R. A. Fisher 等, *Nature*, 331: 76-78 (1988); R. E. Hussey 等, *Nature*, 331: 78-81 (1988); 和 K. C. Deen 等, *Nature*, 331: 82-84 (1988)。已经在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中表达了这种跨膜蛋白质, 即一种 371 个氨基酸分子 (sCD4) 的外部分且自 1987 年秋天以来 Genentech (D. H. Smith 等, *Science*, 238: 1704-1707 (1987)) 已经在临床试验中提供了一种产品。已经证实 CD4 对野生型病毒具有窄谱活性并且到目前为止还不能控制人体内的 HIV 感染。Schinazi, Mead 和 Feorino, 963 页。作为基于 CD4 的疗法后盾的想法在于该分子可以通过干扰病毒与 T4, 和在其表面上表达 CD4 的其它细胞结合中和 HIV。关于这一课题的改变形式是使细胞毒素与用于特异性结合并转运至在其表面上显示糖蛋白 gp-120 的感染细胞的 CD4 结合。M. A. Till 等, *Science*, 242: 1166-1168 (1988); 和 V. K. Chaudhary 等, *Nature*, 335: 369-372 (1988)。

AIDS 中的另一种治疗靶涉及抑制加工 HIV 融合多肽前体所必需的病毒蛋白酶。在 HIV 和几种其它逆转录病毒中, 已经证实 gag 和 gag/pol 融合多肽类的蛋白水解成熟过程 (一种用于生成感染性病毒颗粒所必不可少的过程) 是由本身由病毒基因组中的 pol 区编码的蛋白酶介导的。Y. Yoshinaka 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 1618-1622 (1985); Y. Yoshinaka 等, *J. Virol.*, 55: 870-873 (1985); Y. Yoshinaka 等, *J. Virol.*, 57: 826-832 (1986) 和 K. von der Helm, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74: 911-915 (1977)。已经证实抑制所述的蛋白酶就可抑制 HIV p55 在哺乳动物细胞中的加工和 HIV 在 T 淋巴细胞中的复制。T. J. McQuade 等,

Science, 247: 454 (1990)。

仅由 99 个氨基酸组成的蛋白酶属于已知的最小酶类且其显示出的与诸如胃蛋白酶和肾素这样的天冬氨酰蛋白酶类的同源性 (L. H. Pearl 和 W. R. Taylor, Nature, 329: 351-354 (1987); 和 I. Katoh 等, Nature, 329: 654-656 (1987)) 导致了从那时起已经通过实验证实的有关所述酶的三维结构和机理的推论 (L. H. Pearl 和 W. R. Taylor, 文献同上)。已经在细菌中表达了活性 HIV 蛋白酶 (参见, 例如 P. L. Darke 等, J. Biol. Chem., 264: 2307-2312 (1989)) 并已经通过化学手段合成了该酶 (J. Schneider 和 S. B. Kent, Cell, 54: 363-368 (1988); 和 R. F. Nutt 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 7129-7133 (1988))。位点定向诱变 (P. L. Darke 等, 文献同上; 和 N. E. Kohl 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 4686-4690 (1988) 和抑胃酶肽抑制 (P. L. Darke 等, J. Biol. Chem., 264: 2307-2312 (1989); S. Seelmeier 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 6612-6616 (1988); C.-Z. Giam 和 I. Borsos, J. Biol. Chem., 263: 14617-14720 (1988); 和 J. Hansen 等, EMBO J., 7: 1785-1791 (1988)) 已经为作为天冬氨酰蛋白酶的 HIV 蛋白酶机械功能提供了证据。一项研究已经表明所述蛋白酶在实际上由病毒成熟过程中 gag 和 pol 前体蛋白中的酶切割的区之后构造的肽类中预计的位点上切割。P. L. Darke 等, Biochem. Biophys. Res. Commun., 156: 297-303 (1988)。对 HIV-蛋白酶 (M. A. Navia 等, Nature, 337: 615-620 (1989)) 和来自劳斯肉瘤病毒的相关逆转录病毒酶 (M. Miller 等, Nature, 337: 576-579 (1989)) 的 X-射线晶体学分析显示与在其它天冬氨酰蛋白酶类中观察到的相同的蛋白酶二聚体中的活性位点, 由此支持了 HIV 酶作为二聚体起作用的推测 (L. H. Pearl 和 W. R. Taylor, 文献同上)。还参见 Joseph A. Martin, “HIV 蛋白酶抑制剂设计中的最新进展” (Recent Advances in the Design of HIV Proteinase Inhibitors), 抗病毒研究 (Antiviral Research), 17 (1992) 265-278。

目前对 HIV 感染的疗法集中在抑制上述维持病毒生活周期所必需的病毒酶的活性上。可以将目前应用中的抗逆转录病毒药分成三类，分别命名为核苷逆转录酶抑制剂（NRTIs）、非核苷逆转录酶抑制剂（NNRTIs）和蛋白酶抑制剂（PIs）。目前，联合疗法，即选择两种或多种抗逆转录病毒药彼此混合而构成“药物混合物”对于 HIV 感染来说是优选的治疗方法。已经证实联合疗法可降低机会感染的发生率并增加存活时间。一般来说，药物混合物可合并来自不同种类的药物以便在病毒复制过程中的几个阶段攻击病毒。已经证实这种手段可降低耐受给定药物或药物种类的病毒形式发育的可能性。

一般来说，药物混合物包括来自 NRTIs 的两种选择形式和来自 PI 类的一种或多种选择形式。用于混合的药物的选择必须考虑到某些药物组合的协同作用以及可能使某一组合低效乃至危险的其它种类药物-药物相互作用。

当开发一种联合疗法时，必须考虑的问题之一就是患者依从处方方案的可能性。几种药物的应用常常导致复杂的用药安排并需要服用大量药丸，其中所述的药物各自有一定的关于服多少次和必须何时服用（饭前或饭后；或与某些类型的食物一起服用）的用药限制。此外，这些药物中的每一种均涉及通常与剂量水平相关的各种副作用。

因此，持续寻找一种完全有效而安全的用于抑制 HIV 感染、同时简化治疗方案并减少患者经历的副作用且由此有效地治疗由这样一种病毒导致的疾病、诸如获得性免疫缺陷综合征（AIDS）的手段。

参考文献

WO 97/01349

WO 98/22106

Chong, K.-T., 和 P. J. Pagano, “一种 1 型人免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂 PNU-140690 与对利托那维敏感性的利托那维和利托那维抗性临床分离物的体外联合疗法” - 抗微生物剂和化疗（Antimicrobial Agents and Chemotherapy）41（11）：2367-2374（1997 年 11 月）。

发明概述

本发明提供了一种用于改善替普拉那维的药物动力学的方法，该方法包括对需要这类治疗的人给予治疗有效量的替普拉那维或其药物上可接受的盐和治疗有效量的利托那维或其药物上可接受的盐的组合物。此外，本发明提供了一种用于增加人替普拉那维血药浓度的方法，该方法包括对需要这类治疗的人给予治疗有效量的替普拉那维或其药物上可接受的盐和治疗有效量的利托那维或其药物上可接受的盐的组合物。

附图的简要说明

附图 1: 附图 1 是表示平均 ($\pm$ SD) 替普拉那维血浆浓度的示意图 (1350mg BID 替普拉那维/500mg BID 利托那维)。

附图 2: 附图 2 是表示平均 ($\pm$ SD) 利托那维血浆浓度的示意图 (1350mg BID 替普拉那维/500mg BID 利托那维)。

附图 3: 附图 3 是表示将 500mg BID 利托那维与 600mg BID 替普拉那维或 900mg BID 替普拉那维共同给药后的平均 ($\pm$ SD) 利托那维血浆浓度的示意图。

附图 4: 附图 4 是表示单独给予 600mg BID 替普拉那维、与 100mg BID 利托那维同时给药或与 500mg BID 利托那维同时给药后的平均 ($\pm$ SD) 替普拉那维血浆浓度的示意图。

附图 5: 附图 5 是表示单独给予 900mg BID 替普拉那维、与 100mg BID 利托那维同时给药或与 500mg BID 利托那维同时给药后的平均 ($\pm$ SD) 替普拉那维血浆浓度的示意图。

附图 6: 附图 6 是表示平均 ($\pm$ SD) delavirdine 血浆浓度的示意图 (400mg TID DLV/1200mg BID 替普拉那维)。

附图 7: 附图 7 是表示平均 ($\pm$ SD) 替普拉那维血浆浓度的示意图 (1250mg BID 替普拉那维/200mg BID 利托那维)。

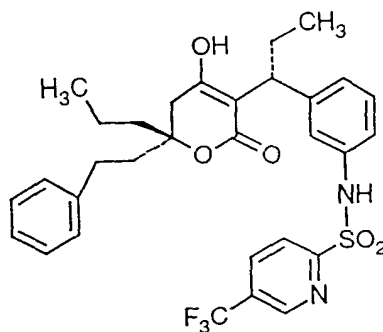
发明详述

定义：在下面的详细描述和实施例中使用下列标准药物动力学专有术语的符号和缩写。

λ_z	表观极限消除率常数
τ	给药间隔
A_t	到时间 t 时吸收的药物量
A_e	尿中排泄的药物量
AUC_{0-t}	0 时至 t 时的浓度-时间曲线下的面积
AUC_{0-t} (最后)	0 时至最后可检测的血清浓度时的浓度-时间曲线下的面积
$AUC_{0-\tau}$	给药间隔内的浓度-时间曲线下的面积
$AUC_{0-\infty}$	0 时至无穷大的浓度-时间曲线下的面积
AUC_{IV}	IV 给药后浓度-时间曲线下的面积
AUC_{PO}	口服给药后浓度-时间曲线下的面积
$AUC_{PO} (0-24)$	表示途径和时间间隔的浓度-时间曲线下的面积
$AUMC_{0-t}$	0 时至 t 时的瞬时曲线下的面积
$AUMC_{0-t}$ (最后)	0 时至最后可检测的血清浓度时的瞬时曲线下的面积
$AUC_{0-\infty}$	0 时至无穷大的浓度-时间曲线下的面积
C_0	0 时的药物浓度
CL	全身清除率
CL_{PO}	口服清除率
CL_{NR}	非肾脏清除率
CL_R	肾脏清除率
C_{max}	最大血清/血浆药物浓度
C_{min}	最小血清/血浆药物浓度
C_{av}	平均血清/血浆药物浓度 (计为 $\frac{AUC_{0-\tau}}{\tau}$)
C_t	t 时的药物浓度
C_t (最后)	当最后可检测到时的药物浓度
C_{ss}	稳态血清/血浆浓度
DP_0	口服药物剂量

DIV	静脉药物剂量
F	绝对生物利用度
fe %	表示为剂量%的尿中回收的药物级分
ka	一级吸收率常数
MRT	平均停留时间
tlag	吸收的滞留时间
tmax	C _{max} 出现的时间
t _{1/2}	表观极限半衰期
V _{ss}	分布容量 (稳态)
V _{ss} /F	基于非 IV 给药的稳态分布容量
V _z /F	根据极限半衰期确定的分布容量 (另外称作 V _{面积} 、V _β)

本发明涉及一种用于改善替普拉那维 ([R-(R*, R*)]-N-[3-[1-[5, 6-二氢-4-羟基-2-氧-6-(2-苯乙基)-6-丙基-2H-吡喃-3-基]丙基]苯基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶磺胺) 的药物动力学的新型方法, 该方法包括对需要这类治疗的人给予治疗有效量的替普拉那维或其药物上可接受的盐和治疗有效量的利托那维 ((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)氨基)-2-(N-((5-噻唑基)甲氧基羰基)氨基)-1, 6-二苯基-3-羟基己烷)或其药物上可接受的盐的组合物。替普拉那维的结构为:



“药物上可接受的”指的是从药理学/毒理学观点看对患者来说和从有关组合物、制剂、稳定性、患者可接受性和生物利用度的物理/化学观点看对制药的药剂师来说可接受的那些特性和/或物质。

正如下面的实施例 1 和 2 中所述, 已经证实替普拉那维可降低利托那维的血药浓度。因此, 预计利托那维的浓度将会太低以致不能对替普拉那维的血浆浓度产生影响。然而, 令人意外的是, 已经证实尽管导致了利托那维的血药浓度降低, 但是利托那维与替普拉那维共同给药可导致替普拉那维的血浆浓度升高至一定程度, 使得低剂量的替普拉那维与单独的更高剂量的替普拉那维具有相同的治疗作用。这一结果在考虑到替普拉那维对 delavirdine 的作用时是特别令人意外的(参见实施例 3)。不同于利托那维, delavirdine 抑制细胞色素 P450 单加氧酶 (CYP3A) 且由此预计它可降低清除率, 从而增加由 CYP3A 代谢的药物诸如替普拉那维的血药浓度。然而, 尽管替普拉那维可降低 delavirdine 的血药浓度(正象它降低利托那维的血药浓度那样), 但是 delavirdine 不会影响替普拉那维的血浆浓度。

当联合给药时, 可以将替普拉那维和利托那维配成可同时给药的单独的组合物或可以将替普拉那维和利托那维作为单一组合物给药。

本发明的方法提供了利托那维和替普拉那维的共同给药方法以便抑制逆转录病毒蛋白酶且由此抑制病毒的复制。因此, 本发明的方法用于治疗感染了可导致获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 和/或相关疾病的人逆转录病毒诸如人免疫缺陷病毒 (HIV-1 或 HIV-2 的毒株) 或人 T-细胞白血病毒 (HTLV-I 或 HTLV-II) 的患者。因此, 本发明的方法用于抑制人 HIV 蛋白酶且还用于抑制、治疗或预防人的 HIV 感染或 AIDS。

按照 PCT 申请号 W094/14436 中公开的方法可以证明化合物抑制 HIV 蛋白酶的能力。

在一个优选的实施方案中, 本发明提供了一种用于增加人体替普拉那维血药浓度的方法, 该方法包括对需要这类治疗的人给予治疗有效量的替普拉那维或其药物上可接受的盐和治疗有效量的利托那维或

其药物上可接受的盐的组合物。

术语人逆转录病毒 (HRV) 包括人免疫缺陷 I 型病毒、人免疫缺陷 II 型病毒或其毒株以及人 T 细胞白血病 1 型病毒和 2 型病毒 (HILV-1 和 HILV-2) 或对本领域技术人员来说是显而易见的毒株, 它们属于相同或相关的病毒科且可在人体内作为不同人逆转录病毒产生相似的生理作用。

待治疗的患者大概是下列个体: 1) 感染了通过血清中存在的可测定病毒抗体或抗原测定的人逆转录病毒中的一种或多种毒株和 2) 就 HIV 而言, 患有无症状 HIV 感染或有症状 AIDS 确定感染诸如 i) 弥散性组织胞浆菌病、ii) 类银屑病 (isopsoriasis)、iii) 包括肺囊虫性肺炎在内的支气管和肺念珠菌病、iv) 非霍金奇淋巴瘤或 v) 卡波西肉瘤且年龄低于 60 岁; 或在外周血液中具有的绝对 CD4⁺ 淋巴细胞计数低于 500/mm³。治疗过程由下列步骤组成: 在所有时间在患者体内维持本发明所用的化合物的抑制浓度并持续至第二种有症状 AIDS 确定感染的发生表明需要另一种疗法时为止。

更具体地, 一种这类人逆转录病毒的实例是已被看作为人获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 中病原体的人免疫缺陷病毒 (HIV, 也称作 HTLV-III 或 LAV), P. Duesberg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 755 (1989)。HIV 含有逆转录病毒编码的蛋白酶 HIV-I 蛋白酶, 它将融合多肽类切割成成熟病毒颗粒的功能性蛋白质, E. P. Lillehoj 等, J. Virology, 62: 3053 (1988); C. Debuck 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84: 8903 (1987)。已经将这种酶, 即 HIV-I 蛋白酶分类为天冬氨酰蛋白酶且它与诸如肾素这样的其它天冬氨酰蛋白酶具有同源性, L. H. Pearl 等, Nature 329: 351 (1987); I. Katoh 等, Nature 329: 654 (1987)。抑制 HIV-I 蛋白酶可阻断 HIV 的复制且由此用于治疗人 AIDS, E. D. Clerq, J. Med. Chem. 29: 1561 (1986)。HIV-I 蛋白酶抑制剂用于治疗无症状或有症状 AIDS 的 HIV-感染个体。

因此, 使替普拉那维的药物动力学得到改善的本发明替普拉那维/

利托那维联合疗法用于治疗由逆转录病毒导致的疾病诸如人获得性免疫缺陷疾病综合征 (AIDS)。

在 1994 年 7 月 7 日公开的 PCT 专利申请号 W094/14436 和 1995 年 6 月 6 日提交的美国专利申请顺序号 08/469,965 中描述了可以制备利托那维 ((2S, 3S, 5S)-5(N-(N-((N-甲基-N-((2-异丙基-4-噻唑基)甲基)氨基)羧基)-L-缬氨酰)氨基)-2-(N-((5-噻唑基)甲氧基羧基)氨基)-1,6-二苯基-3-羟基己烷)的方法, 将这些文献的内容引入本文作为参考。在 1995 年 11 月 16 日公开的 PCT 专利申请号 W095/30670 中描述了可以制备替普拉那维 ([R-(R*, R*)]-N-[3-[1-[5,6-二氢-4-羟基-2-氧-6-(2-苯乙基)-6-丙基-2H-吡喃-3-基]丙基]苯基]-5-(三氟甲基)-2-吡啶磺胺)的方法, 将该文献的内容引入本文作为参考。

本发明方法中所用的替普拉那维和利托那维化合物可以是游离形式或带有一个或多个剩余(未预先保护的)羧基、氨基、羟基或其它反应基的保护形式。保护基可以是本领域中公知的那些任意的保护基。在 T. W. Greene 的 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, (1981); J. F. W. McOmie 编辑的 *Protecting Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press (1973) 以及 J. Fuhrhop 和 G. Benzlin 的 *Organic Synthesis*, Verlag Chemie (1983) 中列举了氮和氧保护基的实例。在氮保护基中包括的实例是叔丁氧基羰基 (BOC)、苄氧基羰基、乙酰基、烯丙基、邻苯二甲酰基、苄基、苯甲酰基、三苯甲氧基等。

本发明的方法提供了替普拉那维和利托那维的药物上可接受的盐和/或水合物的用途。药物上可接受的盐指的是对于制药的药剂师来说将是显而易见的在诸如制剂、稳定性、患者可接受性和生物利用度这样的性质上与母体化合物相同的那些盐。利托那维和替普拉那维的盐可以包括二盐诸如二钠、二钾和二钙盐, 最优选二钠盐。

本发明的方法用于治疗感染了可导致获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 和相关疾病的人免疫缺陷病毒 (HIV) 的患者。对于这一适应症来说, 可以通过口服、鼻内、经皮、皮下和非肠道(包括肌肉和静

脉内)途径给予下述剂量的替普拉那维和利托那维。

在利托那维和替普拉那维的临床药物-药物相互作用研究中研究了剂量范围在 100mg - 500mg、每日各给药 2 次 (BID) 的利托那维的剂量。证实所研究的全部利托那维剂量通过升高或提高替普拉那维的血浆浓度而对替普拉那维有实质性的显著影响。另外, 通过改变替普拉那维的剂量也可以改变替普拉那维血浆浓度。这些结果表明通过不同的而充分确定的利托那维剂量组合可以获得靶血浆替普拉那维。这种药物动力学药物相互作用因许多原因而在临床上具有潜在的巨大重要性, 包括:

- 较高的替普拉那维抗病毒活性, 这是因为抗病毒活性取决于血浆药物浓度的大小;

- 降低给予的替普拉那维剂量的可能性, 它可提高患者对抗病毒疗法的依从性;

- 可能改善的安全性分布, 这是因为可能需要较少的替普拉那维来引发所需的抗病毒作用。

以唯一可得到的商购利托那维片剂强度为基础选择每日给予 2 次的 100mg 的最低利托那维测试剂量。在该剂量浓度下, 利托那维将替普拉那维的血浆浓度提高了近 10 倍。与 100mg BID 利托那维一起测定的替普拉那维最低平均波谷浓度超过了 3 μ M, 它高于所报导的替普拉那维的 1 μ M 的 IC₉₀ 3 倍。

由于利托那维提高替普拉那维血浆浓度的作用几乎与所给予的利托那维的剂量大小成正比, 所以可以预计 30mg BID 的利托那维剂量可将替普拉那维的浓度升高至 1 μ M 的最低靶治疗阈值, 它高于在没有利托那维存在情况下观察到的平均波谷替普拉那维大约 3 倍。

在确定利托那维给药的上限值时, 重要的是注意: 在 500 mg BID 的利托那维剂量浓度下没有获得利托那维升高替普拉那维血浆浓度的最大作用或平顶曲线效应, 且由此较高剂量的利托那维将会产生成比例提高的替普拉那维浓度。例如, 在固定剂量的替普拉那维(600mg BID 或 900mg BID)下, 与 500mg BID 利托那维共同给药会导致波谷替普

拉那维浓度升高，它高于对 100mg BID 利托那维所观察到的浓度大约 5 倍。另外，在 500mg BID 利托那维固定剂量下的波谷替普拉那维血浆浓度按比例取决于替普拉那维剂量的大小。例如，1350mg BID 替普拉那维的替普拉那维波谷浓度高于 600mg BID 替普拉那维的替普拉那维波谷浓度大约 2 倍，每种情况均与 500mg BID 利托那维共同给药。由于疗法的一种选择可能是最大限度地降低替普拉那维的剂量，所以这些结果表明使用替普拉那维 600mg BID/利托那维 1000mg BID 方案能够实现使用替普拉那维 1350mg BID/利托那维 500mg BID 方案观察到的波谷替普拉那维血浆浓度。从这一分析推断与 1000mg 剂量的利托那维一起给予低剂量的替普拉那维会导致在将利托那维与替普拉那维合并给药的本研究中获得最高替普拉那维浓度，由此支持了 1000mg 利托那维的上限值。

可以进行相似的分析来支持降低替普拉那维的上限值。以使用在这些研究中测试的利托那维的最高剂量（500mg）的结果为基础，所测试的替普拉那维的最低剂量产生了超过 $3\mu\text{M}$ 的波谷浓度。由于替普拉那维的波谷血浆浓度取决于所给予的替普拉那维剂量的大小，所以这些结果表明低至 200mg 的替普拉那维剂量可成功地达到 $1\mu\text{M}$ 的最低治疗浓度。以所测试的利托那维的最低剂量（100mg）为基础并假定需要替普拉那维靶波谷浓度与对所测试的最高剂量组合观察到的浓度（替普拉那维 1350mg BID/利托那维 500mg BID）相同，那么预计需要 6750mg（ $5 \times 1350\text{mg}$ ）的替普拉那维剂量。

因此，用于研究涉及替普拉那维和利托那维药物动力学的药物-药物相互作用的这些合并的临床研究结果支持了下列给药限度：BID 给予约 30mg - 约 1000mg 剂量的利托那维且 BID 给予约 200mg - 约 6750mg 剂量的替普拉那维，相似地，可以如下每日 1 次给予替普拉那维/利托那维组合物：约 30mg - 约 2000mg 剂量的利托那维和约 200mg - 约 13500mg 剂量的替普拉那维。

本领域技术人员会了解如何将本发明的化合物配制成合适的药物剂型。所述剂型的实例包括诸如片剂或胶囊剂这样的口服制剂或诸如

无菌溶液这样的非肠道制剂。

可以制备用于口服给药的固体或液体剂型。通过将本发明的化合物与诸如滑石、硬脂酸镁、磷酸二氢钙、硅酸镁铝、硫酸钙、淀粉、乳糖、阿拉伯胶、甲基纤维素或功能相似的药物稀释剂和载体这样的常规成分混合来制备固体组合物。通过将本发明的化合物与惰性药物稀释剂混合并将该混合物置于合适大小的硬明胶胶囊中来制备胶囊剂。通过对本发明化合物的淤浆与诸如植物油或轻液体矿脂这样的可接受的惰性油进行机器包囊来制备软明胶胶囊。通过将本发明的化合物溶于含水载体并加入糖、芳香调味剂和防腐剂来制备糖浆剂。使用诸如乙醇这样的水醇载体、诸如糖或糖精这样合适的甜味剂和芳香调味剂制备酏剂。用含水载体和诸如阿拉伯胶、黄蓍胶或甲基纤维素这样的悬浮剂制备悬浮液。

在一个优选的实施方案中，所用的剂型是自乳化药物转运系统（SEDDS）微乳制剂。有关 SEDDS 的具体描述可以在 PCT 专利申请，即 1999 年 2 月 11 日公开的国际公开号 WO 99/06044 和 WO 99/06043 中找到。SEDDS 制剂允许替普拉那维以极高的浓度存在同时获得改善的生物利用度。看起来由这种制剂产生的吸收程度的巨大提高不仅是因其可增溶替普拉那维的能力而且是因为亚微粒颗粒形式药物的释放和分散所导致的。临床研究还表明了表面活性剂/乳化剂在替普拉那维吸收中的重要性。

生物利用度的提高具有将现有制剂所要求的给药单位数量有效地减少到原来的一半的潜能且对患者的依从性具有正面影响。还应注意的是在该制剂中应用游离酸形式的替普拉那维的附加优点。

当通过非肠道给予本发明的化合物时，可以通过注射或通过静脉输注来给药。通过将本发明的化合物溶于含水载体且在置于合适的可密封的小瓶或安瓿中之前对该溶液进行过滤灭菌来制备非肠道溶液。除使用无菌悬浮液载体且在将其悬浮于所述载体中之前用环氧乙烷或合适的气体对本发明化合物灭菌外，以基本上相同的方式制备非肠道悬浮液。

本领域技术人员可以方便地确定确切的给药途径、剂量或给药频率且它们取决于所治疗患者的年龄、体重、一般身体状况或其它特定的临床症状。

替普拉那维与许多众所周知的 NRTIs、nNRTIs 和 PIs 之间的有临床意义的药物-药物相互作用的潜在在表 1 中给出。

虽然已经一般性地描述了本发明，但是通过参照下列实施例更易于理解本发明，这些实施例的目的在于解释而非用来限定本发明。

实施例

实施例 1: 研究 1: 替普拉那维和利托那维的药物动力学药物-药物相互作用

材料和方法:

对多重剂量的单一治疗组进行研究以便评估蛋白酶抑制剂替普拉那维和利托那维之间的药物动力学药物-药物相互作用潜能。以填充硬胶囊 (HFC) 的形式给予替普拉那维，该胶囊中含有 150mg 替普拉那维二钠盐的游离酸等价物和赋形剂；且以 100-mg 市售产品 (Norvir) 的形式给予利托那维。剂量为 1350mg BID 的替普拉那维和 500mg BID 的利托那维。在给药 7 天后的稳态条件下获得了各药物的基线药物动力学数据。然后共同给药 10 天，此后重新评估各药物的药物动力学并与基线数据进行比较。在 14 位平均年龄 29.9 岁 (21.3 - 43.9 岁范围)、身高 174.4cm (162.6 - 185.4cm 范围) 和体重 76.5kg (65.1 - 88.2kg 范围) 的健康志愿者 (13 位男性和 1 位女性) 中进行了该项研究。12 位受试者是白种人且 2 位受试者属于非洲血统。10 位受试者完成了本研究的所有方面。药物动力学分析以在这些受试者中获得的结果为基础。

分析方法:

人血浆中的替普拉那维:

使用灵敏性和选择性高效液相层析 (HPLC) 法进行了替普拉那维在人血浆中的定量。将含有内标 (IS) PNU-109011 的乙腈溶液掺入血浆样本 (0.200mL) 中。通过离心分离变性蛋白质并将上清液的等分试样与注射小瓶中的 0.15% 三氟乙酸 (TFA) 溶液混合。开始将等分试样 (0.150mL) 注射到短 Zorbax®RX-C8 柱上, 该柱通过柱转换阀与分析柱 Zorbax®RX-C8 柱连接。流动相由乙腈: 甲醇: 0.1% TFA 水溶液 (40: 35: 25, v/v) 组成。通过在 260nm 处的 UV 吸收度进行检测。替普拉那维和 IS 的保留时间分别约为 9.9 和 13.0 分钟。替普拉那维和 IS 的平均回收率分别约为 96.6% 和 95.0%。

人血浆中的利托那维:

使用一种有效的、灵敏的和特异的等度 HPLC-UV 法测定了血浆样品的利托那维 (A-84538) 浓度。通过用乙酸乙酯混合物进行液-液萃取而从人血浆中提取利托那维和内标 (IS)。主分析物的保留时间为 ~ 8.1 分钟 (利托那维) 和 ~ 12.1 分钟 (IS)。利托那维和内标 (IS) 的平均回收率分别为 101% 和 91.4%。

药物动力学和统计学方法:

使用标准非区室化技术测定了诸如 AUC、C_{max}、t_{max}、口服清除率和极限半衰期这样的药物动力学参数。使用 Wilcoxon's Signed Rank Test 评估了有关药物动力学参数的治疗作用。

结果:

利托那维对替普拉那维的作用:

在替普拉那维单独给药和与利托那维共同给药后的平均 (SD) 替普拉那维血浆浓度如附图 1 中所示。将来源于各个受试者数据的药物

动力学估计值列在表 2 中。在有利托那维存在的情况下替普拉那维的中数 C_{max} 值增加了约 5.6 倍；而替普拉那维的中数 C_{min} 值增加了 45 倍。平均来说，替普拉那维在与利托那维一起给药后的平均稳态血浆浓度 (C_{ss}) 增加了 12 倍。值得注意的是，替普拉那维浓度的增加并不伴随有消除半衰期 ($t_{1/2}$) 的延长。这表明利托那维增加替普拉那维血浆浓度的作用部分涉及全身前机理的可能性。据推测，这可能是由于利托那维对 P-糖蛋白的抑制作用所致，从而导致替普拉那维的吸收提高和/或利托那维对肠壁替普拉那维代谢的抑制。

替普拉那维对利托那维的作用：

在利托那维单独给药和与替普拉那维共同给药后的平均 (SD) 利托那维血浆浓度如附图 2 中所示。将来源于各个受试者数据的药物动力学估计值列在表 3 中。尽管在本研究中对健康志愿者中仅给予每日 2 次 500mg 剂量的利托那维，但是在用利托那维单独给药后观察到的利托那维血浆浓度稍高于在接受每日 2 次 600mg 剂量利托那维的 HIV 感染患者中报导的利托那维血浆浓度。这一结果证明了按照本研究中所用的剂量接触利托那维的临床相关性。

与单独给予利托那维相比替普拉那维与利托那维组合物的给药导致平均稳态利托那维浓度下降约 5 倍。在与替普拉那维共同给药后利托那维的中数 C_{max} 值下降了 3.8 倍。当将利托那维与替普拉那维共同给药时，与较短的表观消除半衰期相关的利托那维的中数 C_{min} 浓度比单独给予利托那维低 10 倍以上。为了比较目的，应注意在本研究中对替普拉那维一起给药后观察到的利托那维血浆浓度低于在每日 2 次对 HIV 感染患者给予 300mg 剂量的利托那维中所公布的数值。利托那维浓度的下降和消除半衰期 ($t_{1/2}$) 的缩短与预先由替普拉那维导致的代谢诱导作用一致。

讨论：

本研究结果揭示了涉及替普拉那维和利托那维的实质性药物动力

学相互作用。已经证实利托那维既可抑制属于细胞色素 P450 3A (CYP3A) 底物的药物的代谢 (CYP3A 是替普拉那维 I 期代谢的主要 P450 同种型) 又可通过 P-糖蛋白抑制作用而影响吸收。同样, 已经证实利托那维血浆浓度通过已知诱导代谢的化合物 (诸如利福平) 而降低。

然而, 当共同给予具有这些合并特性的两种药物时, 还远不能够清楚地预测定量作用。结果取决于包括各自给予的剂量在内的许多因素。由于给出了这些忠告, 所以预计低于本研究所用剂量的利托那维基本上足以增加替普拉那维的血浆浓度看来是合理的。例如, 在以低至 50mg 剂量共同给予利托那维后, 由 Abbott Labs 开发的一种新型 HIV 蛋白酶抑制剂 ABT-378 的浓度的增加超过了一定数量级。

实施例 2: 研究 2: 替普拉那维和利托那维的药物动力学药物-药物相互作用

材料和方法:

受试者人数统计:

对多重剂量的随机化的两个治疗组进行了研究以进一步探究蛋白酶抑制剂替普拉那维和利托那维之间的药物动力学药物-药物相互作用潜能。以填充硬胶囊 (HFC) 的形式给予替普拉那维, 该胶囊中含有 150mg 替普拉那维二钠盐的游离酸等价物和赋形剂; 且以 100-mg 市售产品 (Norvir) 的形式给予利托那维。评估两种固定剂量浓度的替普拉那维: 600mg BID 和 900mg BID。在整个研究期间两组均连续接受指定剂量的替普拉那维。

在各剂量组内, 在单独给予替普拉那维 6 天后开始以 100mg BID 的剂量同时给予利托那维。在预定时间期限后在各组中以逐步方式将利托那维的剂量进一步增加至 300mg BID 和 500mg BID。在单独给药 6 天后获得了替普拉那维的基线药物动力学数据, 且然后当与 100mg

或 500mg 利托那维共同给药时在稳态条件下获得了替普拉那维基线药物动力学数据。当与替普拉那维共同给药时获得了 500mg BID 剂量下的利托那维药物动力学数据。评估与利托那维共同给药时替普拉那维的药物动力学并与基线数据进行比较, 同时将利托那维数据与历史数据进行比较。

在 19 位平均年龄 30 岁 (19 - 52 岁范围)、身高 177.1cm (162.6 - 190.5cm 范围) 和体重 76.7kg (57.3 - 95.0kg 范围) 的健康志愿者 (16 位男性和 3 位女性) 中进行了该项研究。18 位受试者是白种人且 1 位受试者是黑人。13 位受试者完成了本研究的所有方面 (7/600mg 替普拉那维和 6/900mg 替普拉那维)。药物动力学分析以那些完成了基线评估和伴随至少一个给药期限的受试者为基础。

分析方法:

人血浆中的替普拉那维:

使用灵敏性和选择性高效液相色谱 (HPLC) 法进行了替普拉那维在人血浆中的定量。将含有内标 (IS) PNU-109011 的乙腈溶液掺入血浆样本 (0.200mL)。通过离心分离变性蛋白质并将上清液的等分试样与注射小瓶中的 0.15% 三氟乙酸 (TFA) 溶液混合。开始将等分试样 (0.150mL) 注射到短 Zorbax®RX-C8 柱, 该柱通过柱转换阀与分析柱 Zorbax®RX-C8 柱连接。流动相由乙腈: 甲醇: 0.1% TFA 水溶液 (40: 35: 25, v/v) 组成。通过在 260nm 处的 UV 吸收度进行检测。替普拉那维和 IS 的保留时间分别约为 11.0 和 14.5 分钟。替普拉那维和 IS 的平均回收率分别约为 96.6% 和 95.0%。

人血浆中的利托那维:

使用一种有效的、灵敏的和特异的等度 HPLC-UV 法测定了血浆样品的利托那维 (A-84538) 浓度。通过用乙酸乙酯混合物进行液-液萃取而从人血浆中提取利托那维和内标 (IS)。主分析物的保留时间为 ~

7.0 分钟（利托那维）和 ~ 10.0 分钟（IS）。利托那维和内标（IS）的平均回收率分别为 101% 和 91.4%。

药物动力学和统计学方法：

使用标准非区室化技术测定了诸如 AUC、C_{max}、t_{max}、口服清除率和极限半衰期这样的药物动力学参数。

结果：

替普拉那维对利托那维的作用：

将给予利托那维 500mg BID 和替普拉那维 600mg BID 或 900mg BID 后的中数利托那维血浆浓度描绘在附图 3 中。将来源于各个受试者数据的利托那维药物动力学概括在表 4 中。为了比较目的，该表中包括单独给药时利托那维的药物动力学。本研究中利托那维和替普拉那维的联合使用导致利托那维稳态血浆浓度比单独给予利托那维时下降约 4 倍。当将利托那维与替普拉那维一起给药时，利托那维的中数 C_{max} 值下降了 2 倍以上；而 C_{min} 值下降了 10 倍以上。利托那维血浆浓度的下降和消除半衰期的缩短与由替普拉那维导致的代谢诱导作用一致。

利托那维对替普拉那维的作用：

将单独给予替普拉那维 600mg BID 和与利托那维 100mg BID 或利托那维 500mg BID 共同给药后的中数替普拉那维浓度描绘在附图 4 中。将来源于各个受试者数据的替普拉那维药物动力学参数列在表 5 中。利托那维对替普拉那维的血浆浓度的定量作用与剂量相关。在伴随给予利托那维 100mg BID 后替普拉那维的中数 AUC 值增加了约 9 倍且对于与利托那维 500mg BID 一起给药来说增加了约 14 倍。在与利托那维 100mg BID 一起给药后替普拉那维的中数波谷浓度增加了约 9 倍且对于利托那维 500mg BID 来说增加了约 40 倍。与单独给予替普拉那维 600mg BID 相比，在分别伴随给予利托那维 100mg BID 和 500mg

BID 后，中数 C_{max} 值分别增加了 5 倍和 7 倍。正如在评估替普拉那维 1350mg BID 和利托那维 500mg BID 的药物动力学药物-药物相互作用的上述研究所述，在伴随给药后没有观察到替普拉那维的表观极限半衰期延长。

将单独给予替普拉那维 900mg BID 和与利托那维 100mg BID 和利托那维 500mg BID 共同给药后的中数替普拉那维浓度描绘在附图 5 中。将来源于各个受试者数据的药物动力学参数列在表 5 中。正如对替普拉那维 600mg BID 数据所观察到的，利托那维对替普拉那维的血浆浓度的定量作用与剂量相关。在伴随给予利托那维 100mg BID 后替普拉那维的中数 AUC 值增加了约 8 倍且对于与利托那维 500mg BID 一起给药来说增加了约 20 倍。在与利托那维 100mg BID 一起给药后替普拉那维的中数波谷浓度增加了约 7 倍且对于利托那维 500mg BID 来说增加了约 45 倍。与单独给予替普拉那维 900mg BID 相比，在分别伴随给予利托那维 100mg BID 和 500mg BID 后，中数 C_{max} 值分别增加了 5 倍和 10 倍。在伴随给药后没有观察到替普拉那维的表观极限半衰期延长。

讨论：

在伴随给予替普拉那维 1350mg BID 和利托那维 500mg BID 的上述研究中证实了影响利托那维和替普拉那维的有意义的药物动力学药物-药物相互作用。在本研究中应用联合剂量的利托那维和替普拉那维进一步探究了这种药物相互作用的药物动力学方面。在共同给予测试的最低替普拉那维剂量（600mg BID）后，利托那维浓度明显和基本上下降。这一发现与证明替普拉那维在宽剂量范围内诱导其自身代谢的上述研究结果一致。

此外，替普拉那维降低利托那维血浆浓度的作用与 600 - 1350mg BID 范围的替普拉那维剂量的作用相似，这表明替普拉那维的酶诱导作用看来（实际上）达到了在或低于 600mg BID 下出现的平顶曲线效应。这一结果和上述与利托那维相互作用的研究结果支持了在与替普

拉那维共同给药后很可能不能达到利托那维的治疗相关浓度的结论。

尽管在伴随给予替普拉那维后观察到利托那维的血浆浓度降低了约 4 倍，但是利托那维基本上和明显增加了替普拉那维的血浆浓度。重要的是，低于治疗 HIV-感染所用剂量 6 倍的 100mg 剂量利托那维比单独给予相同剂量的替普拉那维将替普拉那维浓度提高了近 10 倍。当与看来主要由对 CYP3A 受体的竞争性抑制所导致的相互作用一致时，替普拉那维浓度随利托那维剂量的增加而进一步得到提高。同样，在固定剂量的利托那维下，替普拉那维浓度随替普拉那维剂量的增加而增加。例如，将本研究结果与利托那维 500mg BID 给药后的 M/3342/0009 方案获得的那些结果结合起来，当替普拉那维的剂量从 600mg BID 增加至 1350mg BID 时，替普拉那维的中数波谷浓度从 14.3 μ M 增加至 42 μ M。因此，当共同给予替普拉那维和利托那维时，按照许多方式可以获得替普拉那维的靶浓度且它们取决于替普拉那维或利托那维剂量的大小。

实施例 3: 替普拉那维和 Delavirdine 的药物动力学药物-药物相互作用

材料和方法:

受试者人数统计:

本研究的目的是评估 delavirdine 给药对替普拉那维药物动力学的作用和替普拉那维给药对 delavirdine 药物动力学的作用。替普拉那维制剂是胶囊中的散装药物，所述胶囊含有 300mg 替普拉那维二钠盐的游离酸等价物，且 delavirdine 制剂是 100-mg 市售片剂 (RESCRIPTOR® Tablets)。按照 1200mg BID 给药剂量给予替普拉那维并按照 400mg TID 给予 delavirdine。在给药 7 天后的稳态药物动力学条件下获得了各药物的基线药物动力学数据。然后将各药物共同给药 10 天，此时重新评估各药物的药物动力学并与基线数据比较。

在 8 位平均年龄 40.7 岁（26.3 – 53.9 岁范围）、身高 169cm（158 – 179cm 范围）和体重 70.2kg（59.9 – 82.6kg 范围）的健康志愿者（6 位男性和 2 位女性）中进行了该项研究。所有受试者均是白种人。6 位受试者完成了本研究的所有方面。药物动力学分析以在这些受试者中获得的结果为基础。

分析方法:

人血浆中的替普拉那维:

使用灵敏性和选择性高效液相层析（HPLC）法进行了替普拉那维在人血浆中的定量。将含有内标（IS）PNU-109011 的乙腈溶液掺入血浆样本（0.200mL）。通过离心分离变性蛋白质并将上清液的等分试样与注射小瓶中的 0.15% 三氟乙酸（TFA）溶液混合。开始将等分试样（0.150mL）注射到短 Zorbax®RX-C8 柱，该柱通过柱转换阀与分析柱 Zorbax®RX-C8 柱连接。流动相由乙腈: 甲醇: 0.1% TFA 水溶液（40: 35: 25, v/v）组成。通过在 260nm 处的 UV 吸收度进行检测。替普拉那维和 IS 的保留时间分别约为 9.9 和 13.0 分钟。替普拉那维和 IS 的平均回收率分别约为 96.6% 和 95.0%。

人血浆中的 Delavirdine:

使用一种有效的、灵敏的和特异的等度高效液相层析（HPLC）法测定了血浆样品的 delavirdine 浓度：一个是上限浓度范围，而另一个是下限浓度范围。通过用乙腈进行蛋白质沉淀而从血浆中提取 Delavirdine 和内标（IS; PNU-88822）。将上清液与缓冲液混合并直接注入。使用 Brownlee 氨基保护柱和分析柱 DuPont Zorbax®SB CN 进行层析分离。流动相由 10mM KH₂PO₄（pH 6.0）: 乙腈: 甲醇（20: 7: 7）组成，以 1.5mL/分钟的流速通过。通过使用 295nm 的激发波长的荧光和 418nm 处的发射滤光器来检测分析物。主分析物的保留时间为 ~ 7.5 分钟（IS）和 ~ 8.5 分钟（delavirdine）。

药物动力学和统计学方法:

使用标准非区室化技术测定诸如 AUC、C_{max}、t_{max}、口服清除率和极限半衰期这样的药物动力学参数。使用 Wilcoxon's Signed Rank Test 评估了有关药物动力学参数的治疗作用。

结果:

Delavirdine 对替普拉那维的作用:

正如表 7 中所示, Delavirdine 对替普拉那维的药物动力学没有影响。

替普拉那维对 Delavirdine 的作用:

相反, 正如附图 6 中所示和表 8 中所概括的, 共同给予替普拉那维导致了如 delavirdine 血浆浓度明显增加所反映的 delavirdine 清除率的大大增加。当与替普拉那维共同给药时, delavirdine 的中数波谷浓度比单独给予 delavirdine 低 100 倍以上; delavirdine 的中数 auc 值降低了 20 倍以上。这种对 delavirdine 的作用的大小类似于上述共同给予利福平和 delavirdine 所观察到的结果。这些结果与由替普拉那维给药所导致的酶诱导作用一致并表明了对与替普拉那维相互作用的其它 cyp3a 底物的潜能。可以通过这种如下充分预计可抑制 cyp3a 的 delavirdine 血浆浓度的实质性下降来部分地解释 delavirdine 对替普拉那维药物动力学作用缺乏的。

讨论:

delavirdine 是一种非核苷逆转录酶抑制剂, 已获准与合适的抗逆转录病毒药联用治疗 HIV-1 感染。已经证实 delavirdine 在体外可非竞争性地抑制 CYP3A。正如系列红霉素呼吸试验所估测的, 在体内以 200、300 和 400mg TID 对 HIV-1 感染患者给予 delavirdine 可对

CYP3A 产生快速而明显的抑制作用。还证实 delavirdine 可导致由诸如沙奎那韦和 indinavir 这样的 CYP3A 代谢的其它药物的清除率明显下降，该结果与由 delavirdine 导致的代谢抑制一致。相反，已经证实诱导 CYP3A 活性的药物可增加 delavirdine 的清除率。例如，delavirdine 与利福布丁和利福平的共同给药可使 delavirdine 的清除率明显增加而 delavirdine 的血浆浓度相应降低。

体外和体内数据已经证实替普拉那维是一种酶的诱导物；在本研究中共同给予的替普拉那维降低 delavirdine 血浆浓度的作用进一步支持了这些发现。delavirdine 血浆浓度的降低是明显的。当 delavirdine 与替普拉那维共同给药时，与基线 delavirdine 浓度相比，delavirdine 中数波谷浓度降低了 100 倍以上且中数 delavirdine AUC 值降低了 20 倍以上。尽管在上述研究中已经证实 delavirdine 可导致本研究中由 CYP3A 代谢的药物的血浆浓度明显升高，但是在稳态给药条件下 delavirdine 对替普拉那维浓度没有影响。特别是当涉及相同的同种型时，本研究结果使在预测与已知为酶抑制剂（诸如 delavirdine）的药物相伴给予已知为酶诱导物的药物（例如替普拉那维）的药物动力学结果中所涉及的复杂性突出。

除在下列说明和实施例 4 中特别描述的之外，显然可以实施本发明。根据上述教导能够对本发明作大量改善和改变且由此它们均属于本发明的范围。将本文所引的所有公开文献的全部公开内容引入作为参考。

实施例 4: 替普拉那维 SEDDS 和利托那维口服溶液的药物动力学药物-药物相互作用

材料和方法:

对治疗组（单独的替普拉那维或替普拉那维和利托那维）进行两个独立的多重剂量的研究以便评估替普拉那维与奈韦拉平或

efavirenz 之间的药物动力学药物-药物相互作用潜能。在各研究组的前 7 天期限中,每日 2 次(BID)单独给予 1250mg 替普拉那维或与 200mg 利托那维一起给药后评估替普拉那维的药物动力学。以 250-mg SEDDS 软弹性胶囊的形式给予替普拉那维并以 80mg/mL 市售口服溶液的形式给予利托那维(Norvir)。在给药 7 天后的稳态条件下获得了药物动力学分布。在 48 位平均年龄 32 岁(19-55 岁范围)、身高 176cm(155-193cm 范围)和体重 77kg(59-95kg 范围)的健康志愿者(39 位男性、9 位女性)中进行了这些研究。44 位受试者是白种人、2 位是黑人且 2 位是亚洲人。

分析方法:

人血浆中的替普拉那维:

使用灵敏性和选择性高效液相层析(HPLC)法进行了替普拉那维在人血浆中的定量。将含有内标(IS)PNU-109011 的乙腈溶液掺入血浆样本(0.200mL)。通过离心分离变性蛋白质并将上清液的等分试样与注射小瓶中的 0.15% 三氟乙酸(TFA)溶液混合。开始将等分试样(0.150mL)注射到短 Zorbax®RX-C8 柱上,该柱通过柱转换阀与分析柱 Zorbax®RX-C8 柱连接。流动相由乙腈:甲醇:0.1% TFA 水溶液(40:35:25, v/v)组成。通过在 260nm 处的 UV 吸收度进行检测。替普拉那维和 IS 的保留时间分别约为 11.0 和 14.5 分钟。替普拉那维和 IS 的平均回收率分别约为 96.6% 和 95.0%。

人血浆中的利托那维:

使用一种与检测用三联四极质谱仪连接的有效的、灵敏的和特异的 HPLC 系统来测定血浆样品的利托那维(A-84538)浓度。将内标(IS)indinavir 掺入人血浆(0.200mL)、缓冲并加入条件固相萃取柱柱体(SPE)中。在从 SPE 上洗脱后,用 C-18AR 分析柱进行层析分离;流动相是甲醇和 25mM 乙酸铵梯度。通过加热喷雾器接口引入样品,对在

722 (分子离子) 和 296m/z (产物离子) 处的利托那维与在 614 (分子离子) 和 421m/z (产物离子) 处的 IS 进行多重反应监测, 以阳离子形式操作。保留时间约为 1.5 分钟。利托那维和 IS 的平均回收率分别为 71.0% 和 91.5%。

药物动力学和统计学方法:

使用标准非区室化技术测定诸如 AUC、C_{max}、t_{max}、口服清除率和极限半衰期这样的药物动力学参数。

结果:

利托那维对替普拉那维的作用:

在替普拉那维单独给药 (1250mg BID) 和与利托那维共同给药 (200mg BID) 后的平均 (SD) 替普拉那维血浆浓度如附图 7 中所示。将来源于各个受试者数据的药物动力学估计值列在表 9 中。在接受替普拉那维与利托那维口服溶液的患者中替普拉那维的中数 AUC 值比单独接受替普拉那维的受试者高约 11 倍且中数替普拉那维 C_{min} 高约 75 倍。在与利托那维相伴给药后的中数 C_{max} 值增加了约 5 倍。正如在共同给予替普拉那维 HFC 和利托那维胶囊的上述研究中所观察到的, 替普拉那维的表观极限半衰期没有受到利托那维的显著影响。

将给予利托那维口服溶液 200mg BID 与替普拉那维 1250mg BID 后的中数 (范围) 利托那维药物动力学参数列在表 10 中。对于这种联合用药来说, 中数利托那维的 AUC、C_{min} 和 C_{max} 分别比单独给予每日 2 次 500-mg 剂量的利托那维低 12 倍、54 倍和 10 倍。利托那维的表观消除半衰期也比单独给予利托那维下降, 这与由替普拉那维产生的代谢诱导作用一致。

讨论:

将替普拉那维 SEDDS SEC 和利托那维口服溶液联合使用也证明了

利托那维对上述使用不同形式的两种药物（替普拉那维二钠盐 HFC 和利托那维胶囊）所观察到的替普拉那维药物动力学的显著作用。比治疗 HIV-1 感染中所用剂量低 3 倍的 200mg 剂量利托那维比单独给予相同剂量（1250mg BID）替普拉那维将替普拉那维稳态浓度增加了 10 倍以上。尽管在有替普拉那维存在的情况下利托那维浓度显著下降，但是仍能观察到这一作用。

表 1
替普拉那维药物-药物相互作用潜能

类别	主要消除途径	有临床意义的相互作用的潜能
NRTIs		
AZT	接合/肾脏排泄	低
3TC	以不变形式在尿中排泄	低
ddI	在尿中肾小管分泌 ~ 55%；其它？	低
ddC	在尿中以不变形式排泄	低
d4T	在尿中肾小管分泌 ~ 40%；其它？	低
Abacavir	葡萄糖苷酸化和羧酸化	低
nNRTIs		
Delavirdine	CYP3A, CYP2D6	高（且不利） （替普拉那维降低 delavirdine AUC>95%）
PNU-142721	接合, CYP3A	不确定
Efavirenz (DMP-266)	CYP3A	不确定 （Efavirenz 是一种可能的 CYP3A 诱导物）

表 1 (续)

替普拉那维药物-药物相互作用潜能

类别	主要消除途径	有临床意义的相互作用的潜能
蛋白酶抑制剂		
替普拉那维对另一种 PI 的作用		
奈韦拉平	CYP2B6, CYP3A	不确定 (利福平降低奈韦拉平浓度 ~ 40%)
Indinavir Nelfinavir Amprenavir 沙奎那韦	CYP3A (另外对 nelfinavir 是 CYP2C9)	高 (且不利) (利福平使 AUC 降低了 ~ 80%)
另一种 PI 对替普拉那维的作用		
利托那维	CYP3A, CYP2D6	高 (可能有利) (利托那维增加替普拉那维波谷浓度; 预计替普拉那维降低利托那维浓度)

表 2. 给予替普拉那维 1350mg BID 后的中数（范围）替普拉那维药物动力学参数（n=10）

参数	单独给予替普拉那维	替普拉那维 + 利托那维 500mg BID	统计学分析*
CLPO (L/h)	31 (11-100)	1.9 (1.2-3.8)	p<.05
AUC _τ (μM·h)	74 (23-202)	1202 (586-1935)	p<.05
C _{ss} (μM)	6.1 (1.9-16.8)	100 (49-161)	p<.05
C _{min} (μM)	0.78 (0.34-1.42)	42 (12-84)	p<.05
C _{max} (μM)	26 (8.2-57.5)	189 (93-278)	p<.05
T _{max} (h)	2.0 (1.0-3.0)	3.0 (2.0-5.0)	p<.05
t _{1/2} (h) +	---+ +	3.9 (3.3-5.1)	nc

*nc=未计算的

+谐振平均值

+

+无法以可接受的精确度计算的

表 3. 给予利托那维 500mg BID 后的中数（范围）利托那维药物动力学参数（n=10）

参数	单独给予利托那维	利托那维 + 替普拉那维 1350mg BID	统计学分析*
CLPO (L/h)	5.1 (3.9-7.8)	26 (17-61)	p<.05
AUC _τ (μg·h/mL)	100 (64-128)	19 (8.2-30.0)	p<.05
C _{ss} (μg/mL)	8.4 (5.3-10.7)	1.6 (0.69-2.50)	p<.05
C _{min} (μg/mL)	1.9 (1.0-3.9)	0.10 (0.04-0.29)	p<.05
C _{max} (μg/mL)	19 (12-28)	4.8 (2.2-10.1)	p<.05
T _{max} (h)	3.0 (1.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)	NS
t _{1/2} (h) +	2.9 (2.6-4.4)	1.8 (1.3-2.1)	nc

*NS=没有显著性差异 (p>.05)；nc=未计算的

+谐振平均值

表 4. 利托那维 500mg BID 与替普拉那维共同给药后的中数（范围）利托那维药物动力学参数

参数	单独给予利托那维	利托那维 + 替普拉那维 600mg BID ⁺	利托那维 + 替普拉那维 900mg BID ⁺⁺
CLPO (L/h)	5.1 (3.9-7.8)	19 (11-31)	19 (12-27)
AUC _τ (μg · h/mL)	100 (64-128)	27 (16-44)	26 (19-40)
C _{ss} (μg/mL)	8.4 (5.3-10.7)	2.3 (1.4-3.7)	1.9 (1.6-3.4)
C _{min} (μg/mL)	1.9 (1.0-3.9)	0.15 (0.08-0.53)	0.15 (0.09-0.62)
C _{max} (μg/mL)	19 (12-28)	7.0 (4.8-8.5)	5.8 (3.9-7.9)
T _{max} (h)	3.0 (1.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)
t _{1/2} (h) ξ	2.9 (2.6-4.4)	1.8 (1.5-2.2)	1.8 (1.5-2.7)

*取自 M/3342/0009 方案的结果

+N = 7

++N = 6

ξ谐振平均值

表 5. 单独给予替普拉那维 600mg BID 或与利托那维共同给药后的中数（范围）替普拉那维药物动力学参数 (n=7)

参数	单独给予替普拉那维	替普拉那维 + RTV 100mg BID	替普拉那维 + RTV 500mg BID
CLPO (L/h)	31.3 (17.3-88.8)	3.35 (2.44-6.07)	2.23 (1.02-4.79)
AUC _τ (μM · h)	32.5 (11.3-57.5)	297 (164-407)	446 (207-972)
C _{ss} (μM)	2.70 (0.94-4.79)	24.8 (13.7-34.0)	37.2 (17.3-81.0)
C _{min} (μM)	0.341 (0.165-0.929)	3.14 (1.61-12.8)	14.3 (4.70-32.5)
C _{max} (μM)	11.3 (4.18-19.1)	56.8 (32.5-75.4)	78.6 (36.6-144.0)
T _{max} (h)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.5-3.0)	2.0 (2.0-3.0)
t _{1/2} (h) *	3.6 (2.9-4.8)	2.3 (1.8-4.1)	3.7 (2.8-4.8)

*谐振平均值

表 6. 单独给予替普拉那维 900mg BID 或与利托那维共同给药后的中数（范围）替普拉那维药物动力学参数（n=6）

参数	单独给予替普拉那维	替普拉那维 + RTV 100mg BID	替普拉那维 + RTV 500mg BID
CLPO (L/h)	32.4 (20.8-53.1)	4.10 (2.45-7.86)	1.64 (1.00-2.82)
AUC _τ (μM·h)	46.5 (28.1-71.8)	368 (190-610)	913 (530-1,497)
C _{ss} (μM)	3.88 (2.34-5.98)	30.6 (15.8-50.8)	76.1 (44.1-124.8)
C _{min} (μM)	0.499 (0.160-1.150)	3.62 (1.98-6.95)	22.7 (9.91-63.2)
C _{max} (μM)	14.6 (9.38-24.8)	68.9 (39.7-129.0)	148 (122-187)
T _{max} (h)	2.0 (1.5-3.0)	3.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-3.0)
t _{1/2} (h) *	4.2 (2.6-6.8)	1.9 (1.6-2.4)	3.5 (3.0-5.3)

*谐振平均值

表 7. 给予替普拉那维 1200mg BID 后的中数（范围）替普拉那维药物动力学参数

参数	单独给予替普拉那维	替普拉那维 + DLV 400mg BID	统计学分析
CLPO (L/h)	28.1 (11-70)	25.6 (13-64)	NS*
AUC _τ (μM·h)	80.9 (29-182)	80.0 (31-153)	NS
C _{ss} (μM)	6.74 (2.4-15)	6.67 (2.6-13)	NS
C _{min} (μM)	0.64 (0.20-1.3)	0.85 (0.13-1.4)	NS
C _{max} (μM)	25.1 (5.0-46)	23.0 (8.3-47)	NS
T _{max} (h)	1.8 (1.0-4.0)	2.5 (2.0-3.0)	NS
t _{1/2} (h)	3.4 (1.6-4.6)	2.4 (1.5-3.6)	NS

*NS=没有显著性差异 (p>.05)

表 8. 给予 Delavirdine 甲磺酸盐 400mg TID 后的中数 (范围)

Delavirdine 药物动力学参数

参数	单独给予 Delavirdine	Delavirdine + 替普 拉那维 1200mg BID	统计学分析
CLPO (L/h)	5.18 (1.5-7.8)	118 (60-465)	p>.05
AUC _τ (μM·h)	171 (93-491)	6.3 (1.6-12.0)	p>.05
C _{ss} (μM)	21.4 (12-61)	0.79 (0.19-1.5)	p>.05
C _{min} (μM)	12.7 (4.2-41)	0.09 (0.0-0.14)	p>.05
C _{max} (μM)	31.1 (17-81)	2.16 (0.53-3.9)	p>.05
T _{max} (h)	1.2 (1.0-2.0)	1.8 (1.0-3.0)	NS
t _{1/2} (h)	4.7 (3.0-6.3)	1.3 (1.2-2.1)	p>.05
CLf/CLm	0.16 (0.09-0.23)	1.9 (1.5-2.6)	p>.05

*NS=没有显著性差异 (p>.05)

表 9. 单独给予替普拉那维 SEDDS SEC 1250mg BID 或与利托那维口服溶液 200mg BID 共同给药后的中数 (范围) 替普拉那维药物动力学

参数

参数	TPV (N=22)	TPV + RTV (N=21)
CLPO (L/h)	12.7 (6.1-23.7)	1.19 (0.47-2.29)
AUC _τ (μM·h)	163 (88-338)	1745 (906-4448)
C _{ss} (μM)	13.6 (7.3-28.1)	145 (76-371)
C _{min} (μM)	0.82 (0.30-2.20)	62.1 (11.2-261)
C _{max} (μM)	56.0 (23.5-99.4)	271 (148-434)
t _{max} (h)	2.0 (2.0-4.0)	3.0 (1.5-4.0)
t _{1/2} (h)	5.4 (1.8-12.1)	3.8 (2.7-12.5)

表 10. 利托那维口服溶液 200mg BID 与替普拉那维 SEDDS SEC 1250mg
BID 共同给药后的中数（范围）利托那维药物动力学参数

参数	RTV (N = 22)
CLP0 (L/h)	25.1 (8.4-73.1) *
AUC _τ (μg · h/mL)	8.0 (2.7-23.9) *
C _{ss} (μMg/mL)	0.67 (0.23-1.99) *
C _{min} (μg/mL)	0.035 (0.000-0.341) *
C _{max} (μg/mL)	2.0 (0.7-4.4)
t _{max} (h)	3.0 (0.5-4.0)
t _{1/2} (h)	1.7 (1.3-2.9)

*N = 21

图 1

平均 ($\pm$ SD) 替普拉那维血浆浓度
(1350mg BID 替普拉那维/500mgBID RIT)

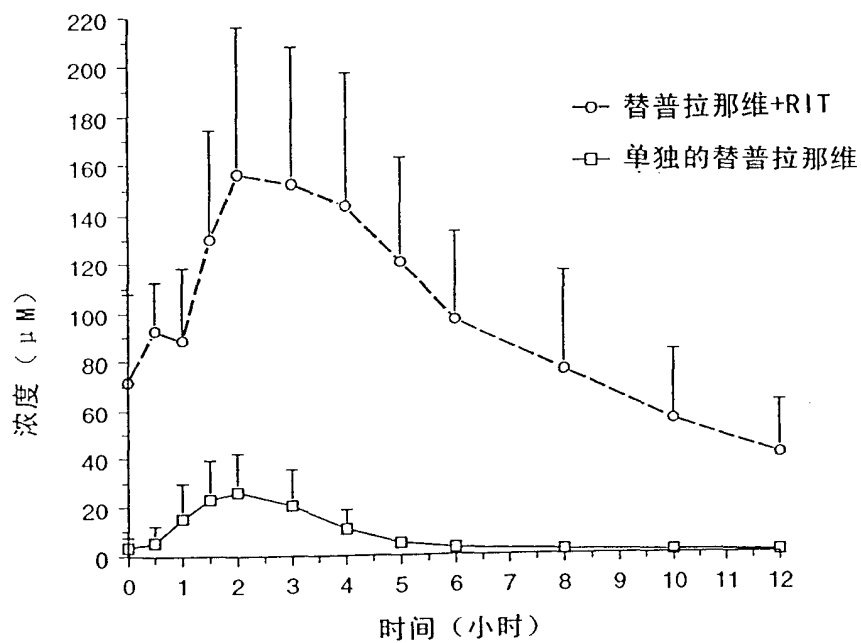


图 2

平均 ($\pm$ SD) 利托那维血浆浓度
(500mg BID RIT/1350mg BID 替普拉那维)

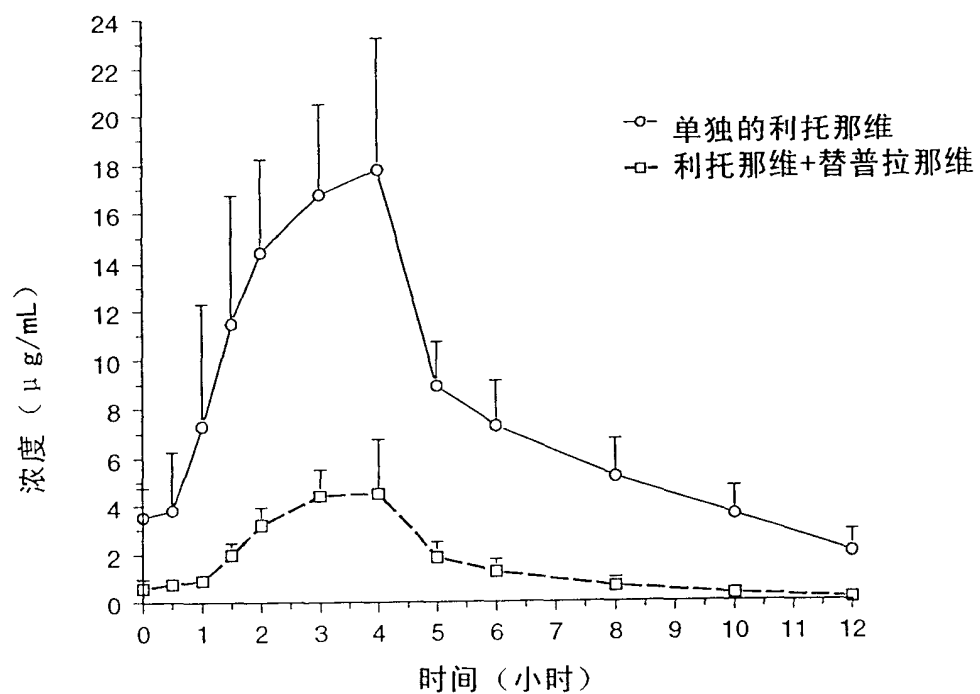


图 3

利托那维 500mg BID 与替普拉那维
600mg BID 或替普拉那维 900mg BID 共同给药后
的平均 ($\pm$ SD) 利托那维血浆浓度

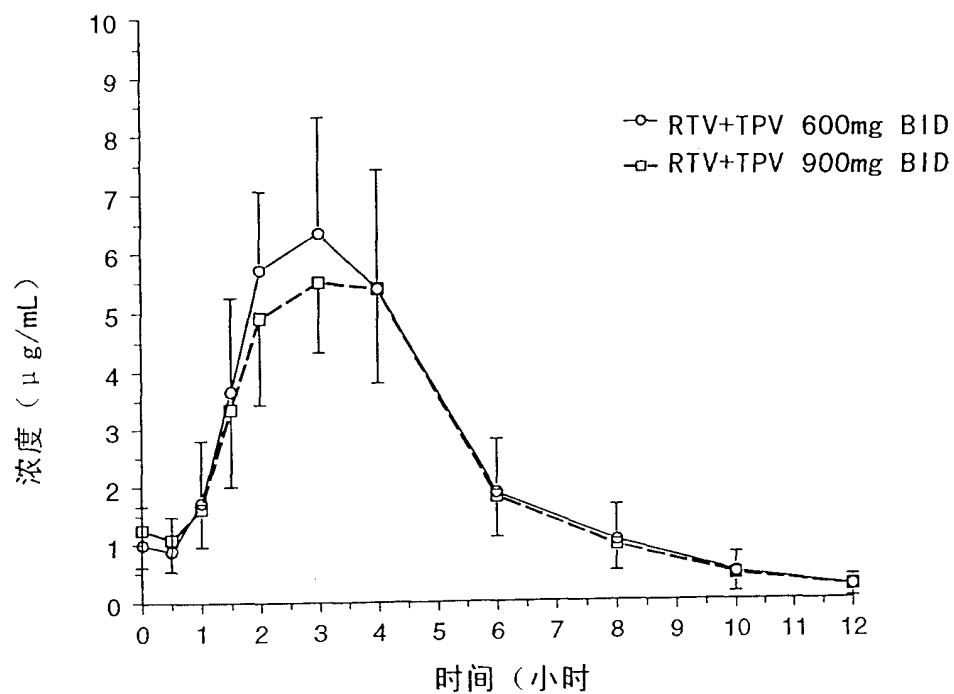


图 4

单独给予 600mg BID 替普拉那维、与利托那维
100mg BID 同时给药或与利托那维 500mg BID
共同给药后的平均 ($\pm$ SD) 替普拉那维血浆浓度

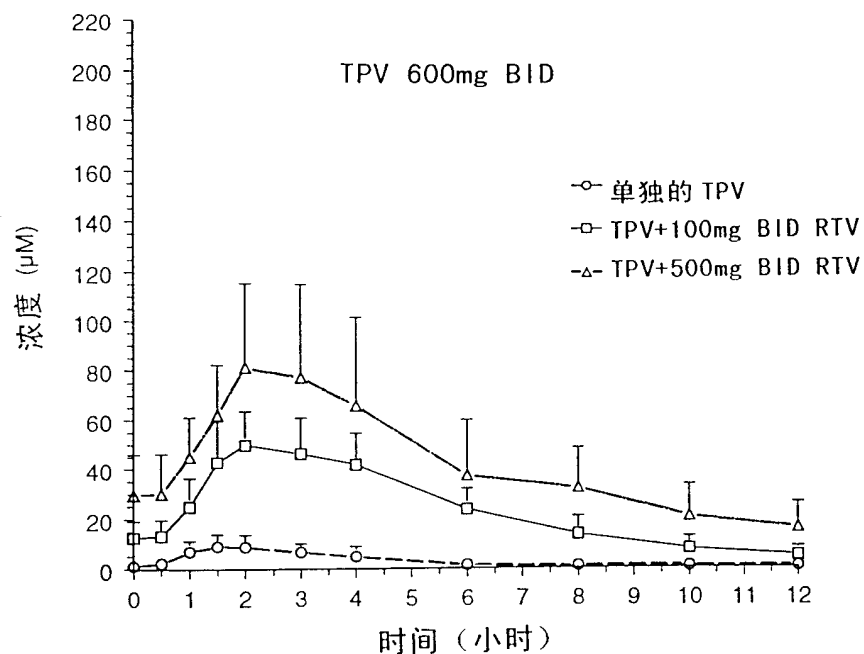


图 5

单独给予替普拉那维 900mg BID、与利托那维
100mg BID 共同给药或与利托那维 500mg BID 共同给药
后的平均 ($\pm$ SD) 替普拉那维血浆浓度

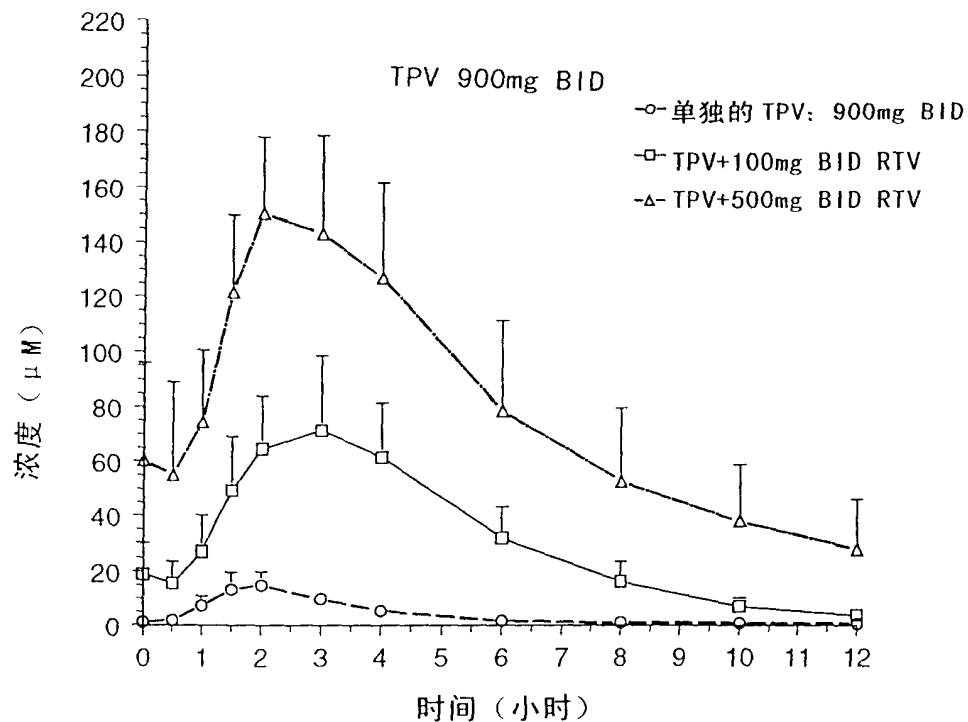


图 6

平均 ($\pm$ SD) Delavirdine 血浆浓度
(400mg TID DLV/1200mg BID 替普拉那维)

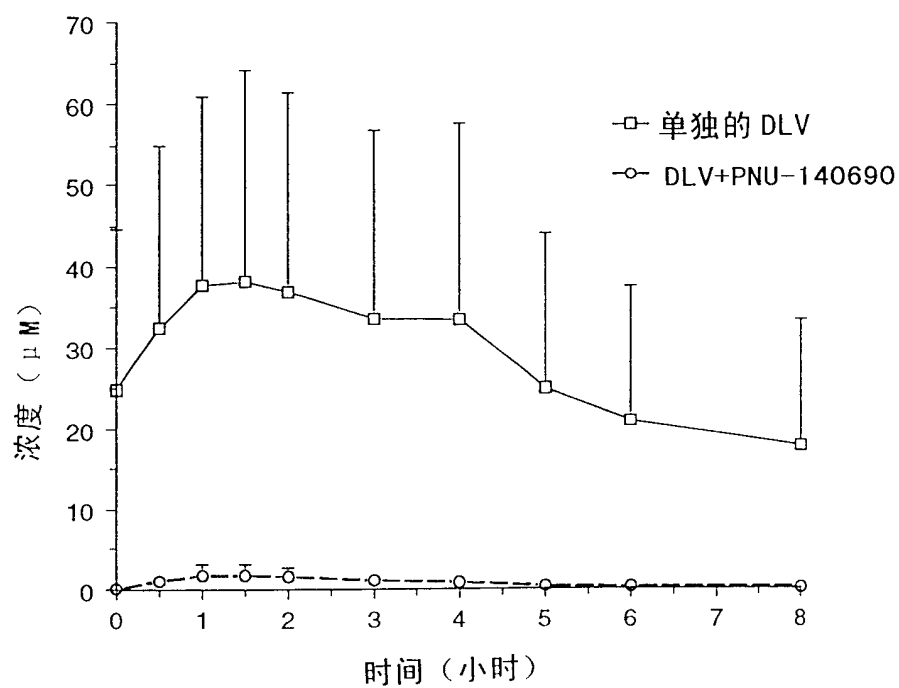


图 7

平均($\pm$ SD) 替普拉那维血浆浓度
(1250mg BID 替普拉那维/200mg BID 利托那维)

