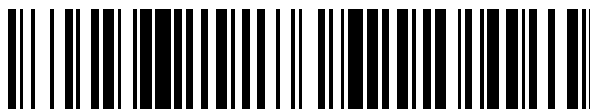


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 736**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.1996 E 10185624 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2295052**

54 Título: **Uso de ritonavir para mejorar la farmacocinética de los fármacos metabolizados por el citocromo P450**

30 Prioridad:

29.06.1995 US 654 P

15.09.1995 US 3849 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.02.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**NORBECK, DANIEL W;
KEMPF, DALES J;
LEONARD, JOHN M y
BERTZ, RICHARD J**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 441 736 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de ritonavir para mejorar la farmacocinética de los fármacos metabolizados por el citocromo P450.

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere al ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso para mejorar la farmacocinética de un inhibidor de la proteasa de VIH (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa. Además, la presente invención se refiere a dicho uso en un método para inhibir proteasas retrovirales y, en particular, para inhibir la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en un método para inhibir una infección retroviral, en particular una infección por VIH.

Antecedentes de la invención

La infección por el retrovirus conocido como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un problema grave para la salud humana. Los métodos para tratar las infecciones por VIH incluyen la administración de agentes que inhiben la actividad de enzimas virales que son esenciales para el ciclo de vida del virus.

Los genomas de los retrovirus codifican una proteasa que es responsable del procesamiento proteolítico de uno o más precursores de poliproteínas tales como los productos génicos *pol* y *gag*. Véase Wellink, Arch. Virol. 98 1 (1988). Las proteasas retrovirales, la mayoría de las veces procesan el precursor *gag* para dar proteínas del núcleo y también procesan el precursor *pol* para dar transcriptasa inversa y proteasa retroviral. Se sabe que las proteasas retrovirales son específicas de secuencia. Véase, Pearl, Nature 328 482 (1987).

El procesamiento correcto de las poliproteínas precursoras por la proteasa retroviral es necesario para el ensamblaje de viriones infecciosos. Se ha mostrado que la mutagénesis *in vitro* que produce virus defectuosos en proteasas conduce a la producción de formas de núcleo inmaduras que carecen de efectividad. Véase Crawford, J. Virol. 53 899 (1985); Katoh, et al., Virology 145 280 (1985). Por lo tanto, la inhibición de proteasas retrovirales proporciona una diana atractiva para la terapia antiviral. Véase, Mitsuya, Nature 325 775 (1987).

Recientemente se ha divulgado que el inhibidor de la proteasa de VIH ritonavir (también conocido como ABT-538) es eficaz en seres humanos para inhibir una infección por VIH.

Se divulgan combinaciones de ritonavir con ciertos inhibidores de la proteasa de VIH en las siguientes solicitudes de patente, que se presentaron anteriormente, pero se publicaron después de la anterior fecha de prioridad de esta solicitud:

el documento **WO96/04913** divulga una combinación de ritonavir con N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanyl)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil)-pentanomida(indinavir);

el documento **WO95/33464** divulga combinaciones específicas de ritonavir con (2R,3S)-3-(N-metilaminoacetil-L-terc-butilglicinil)amino-1-(N-isoamil-N-(terc-butilcarbamoil)amino-4-fenil-2-butanol; N-[2R-hidroxi-3-[(1,3-benzodioxol-5-il)-sulfonil](2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]-2S-[[pirrolidin-1-il)acetil)amino]3,3-dimetilbutanamida y 2S-[(N-metilamino)acetil]amino-N-[2R-hidroxi-3-[(1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil(2-metilpropil)amino]-1S-(fenilmetil)propil]3,3-dimetilbutanamida;

el documento **EP-A-691345** divulga una combinación de ritonavir con 1,1,-dimetiléter éster del ácido [1S-[1R*,2S*(2S*,3R*)]]-[3-[[3-[(1,1-dimetiletoxi)carbonilo]amino]-2-hidroxi-4-(4-[2-(4-morfonilil)-2-oxo-etoxi]fenil)butil]amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil) carbámico.

Se ha descubierto también que el ritonavir es un inhibidor de la enzima metabólica citocromo P450 monooxigenasa.

Algunos fármacos y, en particular, algunos inhibidores de la proteasa de VIH se metabolizan por la citocromo P450 monooxigenasa, conduciendo a una farmacocinética desfavorable y la necesidad de dosis más frecuentes y mayores de lo que sería deseable. La administración de dichos fármacos con un agente que inhibe el metabolismo por la citocromo P450 monooxigenasa mejorará la farmacocinética (es decir, aumenta la semivida, aumenta el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima en plasma, aumenta los niveles en sangre) del fármaco.

Se ha descubierto que la coadministración de ritonavir con un fármaco que se metaboliza con la citocromo P450 monooxigenasa, especialmente la isozima P450 3A4, produce una mejora en la farmacocinética de dicho fármaco.

En particular, se ha descubierto que la coadministración de ritonavir con un inhibidor de la proteasa de VIH que se metaboliza con la citocromo P450 monooxigenasa produce una mejora inesperada en la farmacocinética de dicho inhibidor de la proteasa de VIH.

De acuerdo con la presente invención, se divulga ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para

uso para mejorar la farmacocinética de un inhibidor de la proteasa de VIH (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa en un método de inhibición, tratamiento o profilaxis de una infección por VIH o SIDA en seres humanos, donde el ritonavir o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe la citocromo P450 monooxigenasa.

5 Cuando se administran en combinación, los dos agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o tiempos diferentes, o los dos agentes terapéuticos pueden administrarse como una sola composición.

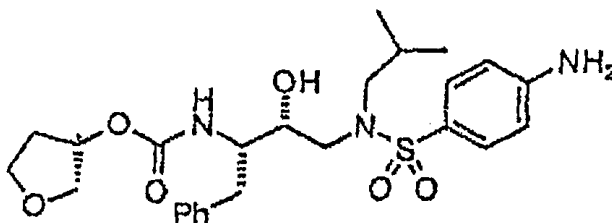
10 Los inhibidores de proteasa de VIH que se metabolizan por la citocromo P450 monooxigenasa y que se benefician de la coadministración con ritonavir incluyen A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186.318, LB71262, SC-52151, 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 y U-103017.

15 Dicha combinación de ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la proteasa de VIH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa es útil para inhibir la proteasa de VIH en seres humanos y también es útil para la inhibición, tratamiento o profilaxis de una infección por VIH o SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) en seres humanos. Cuando se administran
20 en combinación, los dos agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en momentos diferentes o los dos agentes terapéuticos pueden administrarse como una sola composición.

25 Los inhibidores de la proteasa de VIH preferidos que se metabolizan por la citocromo P450 monooxigenasa incluyen A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478 y AG1343.

El ritonavir es (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil-amino)-2-(N-((5-tiazolil)metoxycarbonil)amino)-1,6-difenil-3-hidroxi)hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El
30 ritonavir puede sintetizarse por los procedimientos divulgados en la Solicitud de Patente PCT N° WO94/14436, publicada el 7 de julio de 1994 y la Solicitud de Patente de Estados Unidos con el N° de Serie 08/469.965, presentada el 6 de junio de 1995.

VX-478 es



35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. VX-478 puede sintetizarse por los procedimientos divulgados en la Solicitud de Patente PCT N° WO94/05639, publicada el 17 de marzo de 1994.

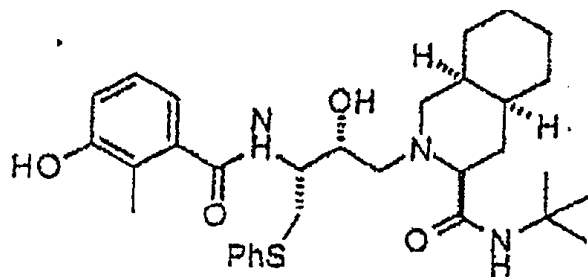
40 A-77003 es (2S,3R,4S,5S)-2,5-DI-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)amino)carbonil)valinilamino)-3,4-dihidroxi-1,6-difenil hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 5.142.056, expedida el 25 de agosto de 1992.

45 A-80987 es (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((2-piridinil)metoxycarbonil)valinil)amino)-5-N-(3-piridinil)metoxycarbonil)amino)-1,6-difenil-3-hidroxi)hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 5.354.866, expedida el 11 de octubre de 1994.

50 MK-639 es N-(2(R)-hidroxi-1 (S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Solicitud de Patente Europea N° EP541168, publicada el 12 de mayo de 1993 y en la Patente de Estados Unidos N° 5.413.999, expedida el 9 de mayo de 1995.

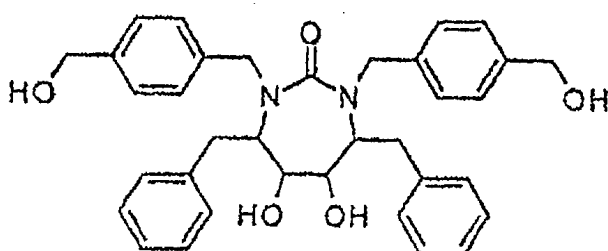
El saquinavir es N-terc-butil-decahidro-2-[2(R)-hidroxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino]butil]-
55 (4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Patente de Estados Unidos N° 5.196.438, expedida el 23 de marzo de 1993.

AG1343 es



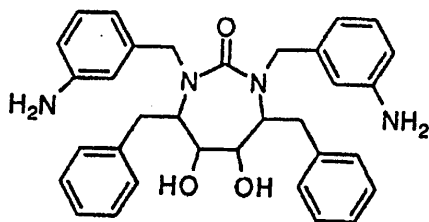
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Solicitud de Patente PCT N° WO95/09843, publicada el 13 de abril de 1995 y en la Patente de Estados Unidos N° 5.484.926, expedida el 16 de enero de 1996.

DMP-323 es



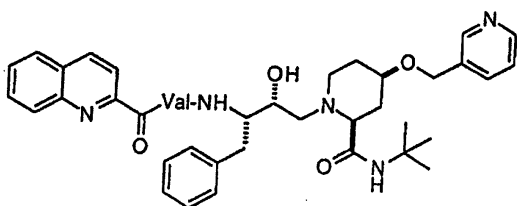
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Solicitud de Patente PCT N° WO93/07128, publicada el 15 de abril de 1993.

XM-450 es



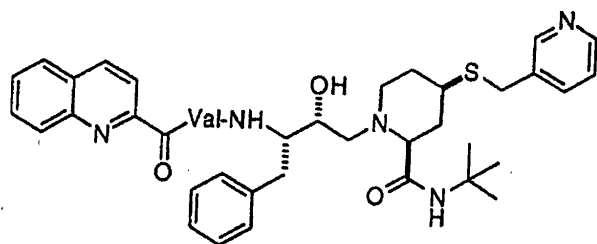
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Solicitud de Patente PCT N° WO93/07128, publicada el 15 de abril de 1993.

BILA 2011 BS es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Solicitud de Patente Europea N° EP560268, publicada el 15 de septiembre de 1993.

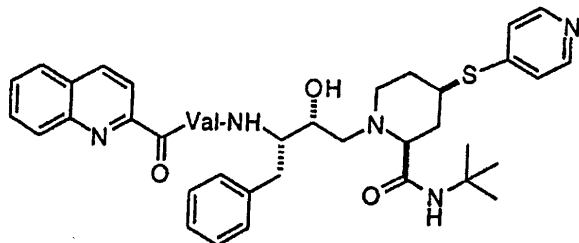
BILA 1096 BS es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Solicitud de Patente Europea N° EP560268, publicada el 15 de septiembre de 1993.

BILA 2185 BS es

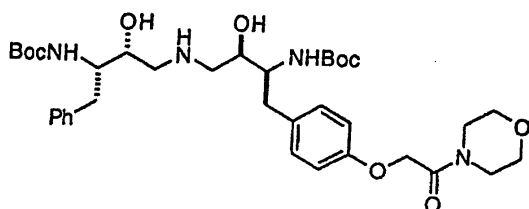
5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Solicitud de Patente Europea N° EP560268, publicada el 15 de septiembre de 1993.

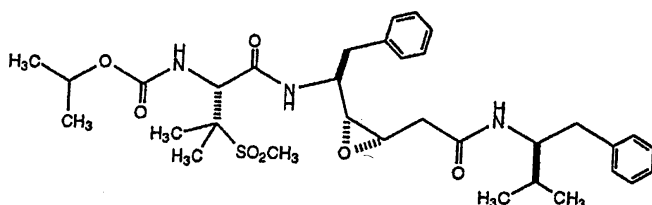
10

BMS 186.318 es



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Solicitud de Patente Europea N° EP580402, publicada el 26 de enero de 1994.

LB71262 es

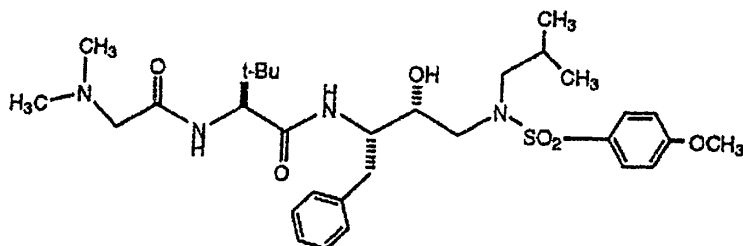


20

y se divulga en la Solicitud de Patente Europea N° EP687675, publicada el 20 de diciembre de 1995.

25 SC-52151 es [1S-[1R*(R*),2S*]]-N¹[3-[[[1,1-dimetiletil)-amino]carbonilo](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]-butanodiamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Solicitud de Patente PCT N° WO92/08701, publicada el 29 de mayo de 1992 y en la Solicitud de Patente PCT N° WO93/23368, publicada el 25 de noviembre de 1993.

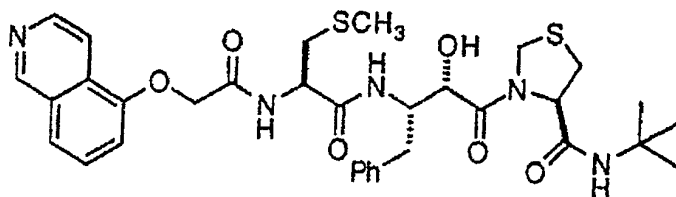
30 SC-629 (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenil)sulfonyl)(2-metilpropil)amino)-1-(fenilmetil)propil)-3-metil-L-valinamida) es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Solicitud de Patente PCT N° WO95/06030, publicada el 2 de marzo de 1995.

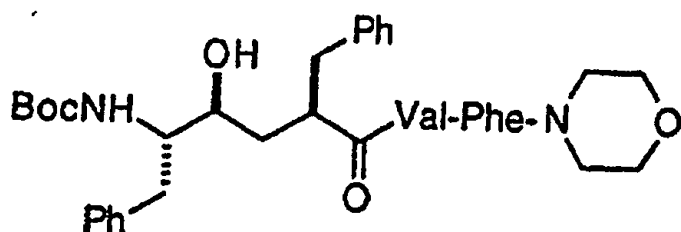
35

KNI-272 es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se divulga en la Solicitud de Patente Europea N° EP574135, publicada el 15 de diciembre de 1993.

CGP 53437 es

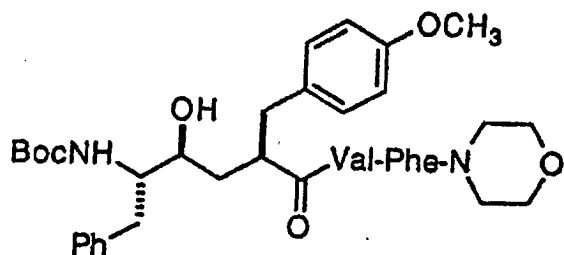


10

y se divulga en la Solicitud de Patente Europea N° EP532466, publicada el 17 de marzo de 1993.

CGP 57813 es

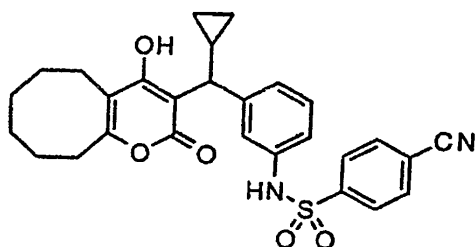
15



y se divulga en la Solicitud de Patente Europea N° EP618222, publicada el 5 de octubre de 1994.

20

U-103017 es



y se divulga en la Solicitud de Patente PCT N° WO94/418188, publicada el 12 de agosto de 1994.

25

Las expresiones configuración "S" y "R" son como se definen por la IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30.

30

El término "Val" como se usa en el presente documento, se refiere a valina. A menos que se indique otra cosa, cuando se usa "Val" en el presente documento se refiere al isómero L. En general, las abreviaturas de aminoácidos usadas en el presente documento siguen la Comisión Mixta de la IUPAC-IUB sobre Nomenclatura Bioquímica para

aminoácidos y péptidos (Eur. J. Biochem. 1984, 158, 9-31).

La capacidad de un compuesto de inhibir la proteasa de VIH puede demostrarse de acuerdo con los métodos divulgados en la Solicitud de Patente PCT N° WO94/14436.

La capacidad de un inhibidor de la proteasa de VIH para inhibir una infección por VIH puede demostrarse de acuerdo con los métodos divulgados en la Solicitud de Patente PCT N° WO94/14436.

Inhibición del Citocromo P450

La capacidad de ritonavir para inhibir la actividad de la citocromo P450 monooxigenasa se ensayó con terfenadina como sustrato de prueba (Yun, et al., Drug Metabolism & Disposition, Vol. 21 403-407 (1993)). El ritonavir inhibía la actividad hidroxilasa de la terfenadina que representa la forma más abundante del citocromo P450 (CYP3A4) presente en el hígado humano con un valor de Cl_{50} de 0,25 μ M.

Mejora Farmacocinética

La capacidad del ritonavir de mejorar la farmacocinética de un compuesto que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa puede demostrarse por el método de ensayo descrito más adelante, en el que se usa VX-478 como ejemplo.

Se dejaron en ayunas a las ratas (macho, Sprague-Dawley, de 0,3-0,45 kg) durante una noche antes de la dosificación, pero se les dejó acceso al agua ad libitum. Para la dosificación de combinación, se preparó una sola solución que contenía tanto ritonavir como VX-478 (5 mg/ml de cada uno) en un vehículo de 20 % de etanol: 30 % de propilenglicol y D5W con un número apropiado de equivalentes molares de ácido metano sulfónico para ayudar a la solubilización. También se prepararon soluciones separadas de VX-478 y ritonavir y estas soluciones se usaron para evaluar la farmacocinética de VX-478 y ritonavir cuando se administraron como un solo agente en ratas. Las soluciones, administradas por vía oral mediante una sonda a un grupo de ratas a un volumen de dosificación de 2 ml/kg, proporcionadas una dosis de 10 mg/kg de cada compuesto. Se obtuvieron muestras de sangre a partir de la vena de la cola de cada rata 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 y 8 horas después de la dosificación. El plasma se separó de los glóbulos rojos por centrifugación y se congeló (-30 °C) hasta el análisis. Las concentraciones de ritonavir y VX-478 se determinaron simultáneamente por HPLC de fase inversa con una detección de UV de baja longitud de onda después de la extracción líquido-líquido de las muestras de plasma. La concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima en plasma ($T_{m\acute{a}x}$) para cada rata se obtuvieron directamente a partir de los datos de concentración en plasma. Se calculó el área bajo la curva por el método trapezoidal durante el transcurso de tiempo del estudio. La semivida de eliminación del plasma se obtuvo a partir de NONLIN84 o a partir de una regresión de lineal-log de las concentraciones en plasma terminales como función del tiempo después de la dosificación. Se evaluó cada combinación en un grupo que contenía al menos tres ratas; los valores presentados son medias para cada grupo de animales. Los datos obtenidos a partir de la combinación se compararon con los datos obtenidos a partir de un grupo separado de ratas que recibieron una sola dosis separada del compuesto bajo evaluación.

En la Tabla 1 presentada a continuación se muestran los resultados de los experimentos farmacocinéticos con VX-478 y otros inhibidores de la proteasa de VIH en ratas. Se proporcionan los niveles máximos en plasma ($C_{m\acute{a}x}$), el tiempo necesario para alcanzar el nivel máximo en plasma ($T_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración en plasma (AUC) para un intervalo de muestreo de 8 horas después de la dosificación del inhibidor de la proteasa de VIH solo frente a la dosificación en combinación con ritonavir.

<u>Tabla 1</u>			
<u>Compuesto</u>	<u>$C_{m\acute{a}x}$ (mcg/ml)</u>	<u>$T_{m\acute{a}x}$ (h)</u>	<u>AUC(0-8 h) (mcg•h/ml)</u>
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

‡ compuesto administrado como un solo agente.

El siguiente ejemplo no forma parte de la invención.

Se demostró la capacidad de ritonavir de mejorar la farmacocinética de claritromicina en seres humanos de acuerdo con el método descrito a continuación.

Se administraron claritromicina (comprimido de 500 mg/BIAXIN® cada 12 horas) y una combinación de ritonavir (200 mg de formulación líquida cada 8 horas) y claritromicina (500 mg cada 12 horas) a grupos de 4 voluntarios humanos sanos. Se recogieron muestras de sangre el día cuatro de dosificación para la determinación por HPLC de las concentraciones en plasma de claritromicina.

En la Tabla 2 presentada a continuación se muestran los resultados de los experimentos farmacocinéticos con claritromicina en seres humanos. Se proporcionan la media de los niveles máximos en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración en plasma (AUC) calculados usando métodos no compartimentales durante el intervalo de tiempo de 0-24 horas el día cuatro de dosificación de claritromicina sola frente a dosificación en combinación con ritonavir.

Tabla 2		
	$C_{m\acute{a}x}$	AUC(0-24 h)
Compuesto	(mcg/ml)	(mcg•h/ml)
claritromicina‡	3,93	49,04
claritromicina (+ritonavir)	5,13	86,88

‡ compuesto administrado como un solo agente.

Los agentes terapéuticos de la presente invención pueden usarse en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Estas sales incluyen, pero sin limitación, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yorhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquil sulfatos tales como dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De esta manera, se obtienen productos solubles o dispersables en agua.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otras sales incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio o con bases orgánicas.

La administración de ritonavir y un inhibidor de la proteasa de VIH que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa es útil para mejorar en los seres humanos la farmacocinética del inhibidor de la proteasa de VIH que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa.

La combinación de ritonavir y un inhibidor de la proteasa de VIH que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa también es útil para inhibir una proteasa retroviral, en particular, la proteasa de VIH, *in vitro* o *in vivo* (especialmente en mamíferos y en particular en seres humanos). Esta combinación de agentes terapéuticos también es útil para la inhibición de retrovirus *in vivo*, especialmente el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta combinación de agentes terapéuticos también es útil para el tratamiento o profilaxis de enfermedades producidas por retrovirus, especialmente el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o una infección por VIH, en un ser humano u otro mamífero.

La dosis diaria total de ritonavir para administrarse a un hospedador humano u otro mamífero en una sola dosis o en dosis divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de 0,001 a 300 mg/kg de peso corporal al día y, más habitualmente, de 0,1 a 50 mg/kg, e incluso más habitualmente de 0,1 a 25 mg/kg. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

La dosis diaria total de inhibidor de la proteasa de VIH que se metaboliza por la citocroma P450 monooxigenasa para administrarse a un ser humano u otro mamífero es bien conocida y puede determinarse fácilmente por un experto habitual en la materia. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una sola forma de dosificación de cada fármaco, individualmente o en combinación, variará dependiendo del hospedador tratado y el modo de administración particular.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación del fármaco y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

La combinación de agentes terapéuticos de la presente invención (como composiciones individuales o como una sola composición) puede administrarse por vía oral, parenteral, sublingual, por pulverización de inhalación, por vía rectal o tópicamente en formulaciones de dosificación unitarias que contienen vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales según se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral, como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión.

De acuerdo con la técnica conocida pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, usando agentes humectantes o de dispersión y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y aceptable para la vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ciertos ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los supositorios para administración rectal del fármaco pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas normales pero líquidos a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y píldoras además pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión y edulcorantes, saporíferos y agentes de perfume.

La combinación de agentes terapéuticos de la presente invención (como composiciones individuales o como una sola composición) también puede administrarse en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas generalmente proceden de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además del compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos.

En la técnica se conocen métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

Las formas de dosificación preferidas para ritonavir incluyen (a) una forma de dosificación líquida para la administración oral como se divulga en el documento U.S. con el N° de Serie 08/283.239, presentado el 29 de julio de 1994 (ahora Patente de Estados Unidos N° 5.484.801, presentada el 16 de enero de 1996), (b) una forma de dosificación sólida o semisólida encapsulada como se divulga en la Solicitud de Patente PCT N° WO95/07696, publicada el 23 de marzo de 1995 y el documento U.S. con el N° de Serie 08/402.690, presentado el 13 de marzo de 1995, ambos incorporados en el presente documento por referencia y (c) una forma de dosificación sólida encapsulada como se divulga en la Solicitud de Patente PCT N° WO95/09614, publicada el 13 de abril de 1995.

Lo anterior es simplemente ilustrativo de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso para mejorar la farmacocinética de un inhibidor de la proteasa de VIH (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que se metaboliza por la citocromo P450 monooxigenasa en un método de inhibición, tratamiento o profilaxis de una infección por VIH o SIDA en seres humanos, donde el ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe la citocromo P450 monooxigenasa.
2. Ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ritonavir o una sal farmacéutica del mismo y el inhibidor de la proteasa de VIH (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se formulan como composiciones separadas.
3. Ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ritonavir o una sal farmacéutica del mismo y el inhibidor de la proteasa de VIH (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administran como una sola composición.
4. Ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde se selecciona el inhibidor de la proteasa de VIH entre A-77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186.318, LB71262, SC-52151, SC-629, KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017.