

A / B 型流感病毒治疗药物——帕拉米韦水合物 (Peramivir hydrate)

赵丽嘉¹, 王利华², 胡雅萍³, 陈常青¹

1 天津药物研究院 信息中心, 天津 300193

2 天津医药集团 太平医药有限公司, 天津 300040

3 天津药物研究院药业有限责任公司, 天津 300193

关键词 帕拉米韦水合物; Peramivir hydrate; 新型环戊烷类抗流感病毒制剂; A 型、B 型流感病毒感染

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2010)05 - 0400 - 07

帕拉米韦水合物是美国 BioCryst 公司开发的以流感病毒表面糖蛋白神经氨酸酶为作用靶点的新型环戊烷类抗流感病毒制剂, 是世界首个静脉给药制剂, 日本盐野义制药株式会社自美国 BioCryst 公司引进本品, 将其作为流感病毒感染治疗药物在日本国内进行开发。日本商品名: RAPIACTA[®], 化学名: (1*S*, 2*S*, 3*R*, 4*R*)-3-[(1*S*)-1-(乙酰氨基)-2-乙基丁基]-4-胍基-2-羟基环戊基甲酸三羟化物, 结构式见图 1, 分子式为 C₁₅H₂₈N₄O₄ · 3H₂O, 相对分子质量 382.45。用于 A 型 (甲型)、B 型 (乙型) 流感病毒感染, 用 15 min 以上时间单次静脉滴注本品 300 mg, 对有可能因合并症导致病情加重的患者, 则采取 1 日 1 次、用 15 min 以上时间单次静脉滴注本品 600 mg, 且视病情可采取连日反复给药。根据病情程度调整给药量。截至批准时安全性评价对象 968 例中有 239 例 (24.7%) 得到确认发生含临床检查值异常在内的不良作用, 主要副作用为腹泻 56 例 (5.8%), 嗜中性白血球减少 27 例 (2.8%), 蛋白尿 24 例 (2.5%)。

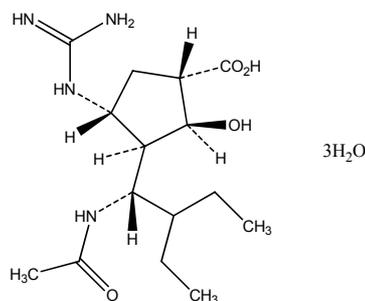


图 1 Peramivir hydrate[®]的结构

Fig.1 Structure of Peramivir hydrate[®]

1 相关背景

本品是美国 BioCryst 公司开发的以流感病毒表面糖蛋白神经氨酸酶为作用靶点的新型环戊烷类抗流感病毒制剂, 能抑制流感神经氨酸酶 (NA) 间相互作用, 阻止子代的病毒颗粒在宿主细胞的释放和增殖, 达到防治 A 型、B 型流感的作用。日本盐野义制药株式会社自美国 BioCryst 公司引进本品 (拥有在日本及台湾生产和销售本品的权利, BioCryst 则保留在美国生产本品的权利) 后将其作为流感病毒感染治疗药物于 2007 年在日本国内进行开发。随着新型流感病毒 (H1N1) 在全球肆虐, 对治疗药物的需求迫在眉睫。在这种形势下, 日本厚生省将盐野义公司 2009 年 10 月提交的本品生产销售申请案认定为优先审批项目, 并于 2010 年 1 月 13 日在全球率先批准本品在日本生产销售, 从申请到批准, 仅仅用了 3 个月时间, 表明本品对新型流感的疗效值得期待, 也反映出市场对新型流感病毒感染治疗药物的迫切需求。

2010 年 1 月 27 日, 本品在日本上市销售。此次本品获批适用范围为成人流感病毒感染时单剂给药, 高危患者单剂给药及多剂给药。另外, 针对本品儿童用药, 以儿童为对象进行的临床试验业已结束, 盐野义公司正在为年内本品儿童用药的追加申请而努力。截至 2010 年 1 月, 本品在美国作为药品尚未获得 FDA 正式批准, 故日本盐野义制药获批的本品仍属世界首个静脉途径用药的流感治疗药物, 被认为对日本的流感治疗贡献巨大。该公司预计本品将产生的年销售额至少有 50 亿日元。

应美国疾病预防控制中心 (Centers for Disease

Control, CDC) 的要求, 2009年10月23日, 美国FDA给予BioCryst公司研发中的本品紧急使用授权(Emergency Use Authorization, EUA), 特别指出2009年度H1N1流感确诊病例或疑似病例(包括某些成人及儿科患者)住院后可接受NA抑制剂帕拉米韦静脉用药治疗。美国FDA仅授权帕拉米韦静脉注射用于认为静脉注射用药有“临床合理性”的住院患者, 临床合理性的判定标准为: 口服或吸入性抗病毒疗法对患者病情无效; 除静脉途径用药外, 医生认为使用其他任何用药途径均不可靠或不可行; 鉴于其他情况, 根据临床判断, 适宜静脉用药治疗——仅针对成人患者。在帕拉米韦静脉用药之前, 必须至少满足上述3项标准之一方可在紧急使用授权下用药。医护人员必须将不良事件和各种与帕拉米韦关联的用药失误在出现不良反应的7d内

报告至FDA的医学监视系统, 这也是紧急使用授权的一部分内容。

2 药物合成^[1]

(-)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(I)用盐酸甲醇溶液开环制备甲酯(II), 用Boc₂O和TEA做末端防护, 得到氨基甲酸盐(III)。环化的(III)用2-乙基-1-硝基丁烷(IV)经异氰酸苯酯和TEA与由柱层析分离的其他异构体一起得到二环化合物(V)。化合物(V)在甲醇中用PtO₂中的H₂氢化制备胺(VI), 用Ac₂O酰基化得到乙酰胺(VII)。(VII)通过麻醉乙醚中的HCl脱除N-Boc保护基制备胺(VIII), 用受保护的异硫脲(IX)经HgCl₂浓缩获得胍衍生物(X)。(X)用NaOH水解制备羧酸(XI), 最后用三氟醋酸脱保护制备得到目标产物环戊烷甲酸衍生物。合成路线见图2。

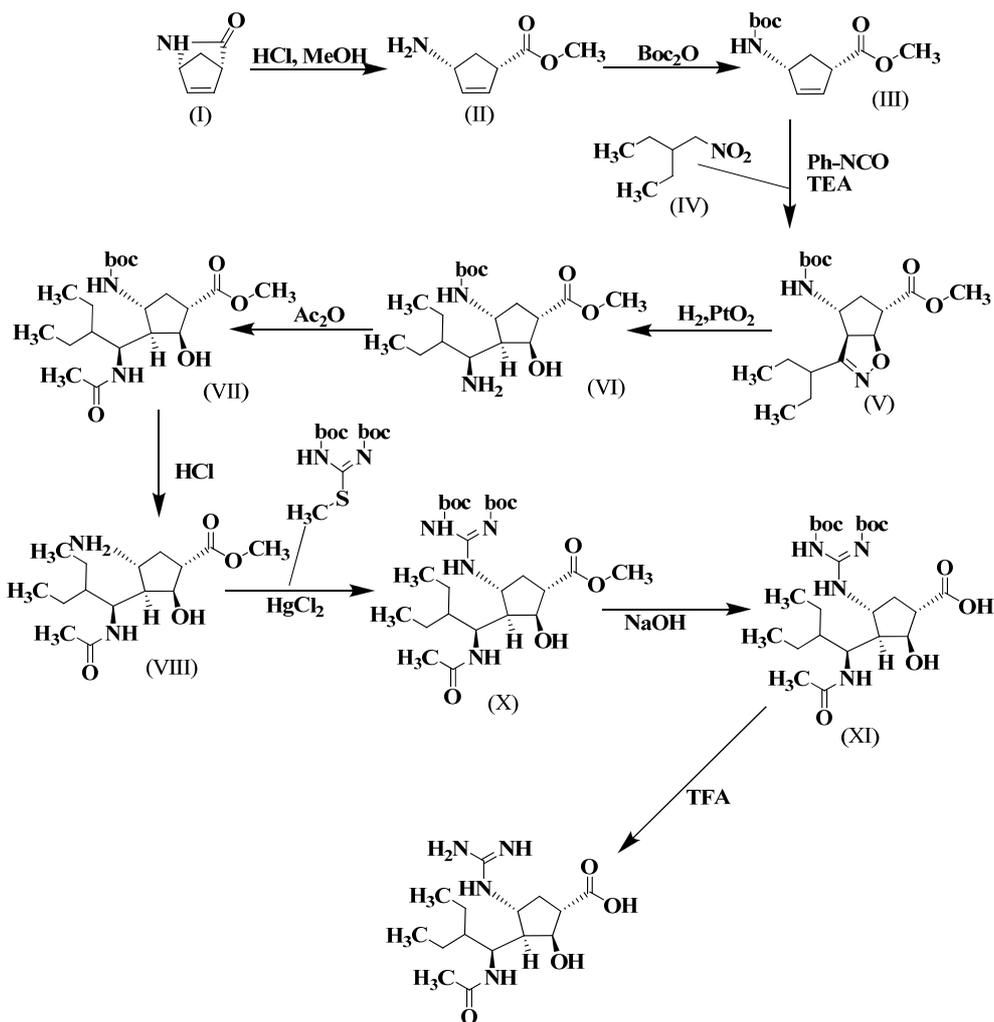


图2 Peramivir的合成路线
Fig.2 Synthetic route of Peramivir

3 药效药理^[2]

3.1 作用机制

本品选择性抑制人 A 型及 B 型流感病毒的 NA, 与磷酸奥塞米韦 (oseltamivir phosphate) 的活性物质奥塞米韦羧酸、扎那米韦 (Zanamivir) 相比显示出同等以上的抑制作用。本品通过抑制 NA 切断子代病毒颗粒从受感染细胞表面游离的进程, 防

止病毒向其他细胞扩散, 达到抑制病毒细胞增殖作用。

3.2 药效药理试验结果

3.2.1 在活体外, 对流感病毒的 NA 的抑制作用

本品对人 A 型及 B 型流感病毒的显示抑制活性, 其 IC₅₀: A 型为 0.54~11 nmol / L, B 型为 6.8~17 nmol / L (表 1)。

表 1 帕拉米韦对季节性人流感病毒的 NA 活性的抑制作用

Table 1 Inhibition of Peramivir hydrate on NA activity of seasonal human influenza viruses

型	亚型	株名	IC ₅₀ / (nmol·L ⁻¹)		
			帕拉米韦	奥塞米韦羧酸	扎那米韦
实验室株					
A	H1N1	A/PR/8/34	1.80	9.0	3.8
A	H1N1	A/WS/33	1.40	5.7	2.6
A	H3N2	A/Kumamoto/Y5/67	0.66	1.3	4.2
A	H3N2	A/Hong Kong/8/68	0.57	1.6	3.9
A	H3N2	A/Victoria/3/75	0.54	1.0	2.0
A	H3N2	A/Osaka/7522/97	0.72	2.1	5.6
临床分离株					
A	H1N1	A/Kadoma/3/2006	1.80	8.3	7.3
A	H1N1	A/Sendai H/1049/2007	2.00	9.1	9.1
A	H3N2	A/Kadoma/1/2003	11.00	14.0	14
A	H3N2	A/Sendai H/F494/2007	3.30	4.6	7.4
A	H3N2	A/Sendai H/F570/2007	2.9	3.9	4.6
实验室株					
B	—	B/Maryland/1/59	17.00	28.0	22.0
B	—	B/Lee/40	15.00	59.0	40.0
B	—	B/Hong Kong/5/72	14.00	51.0	36.0
临床分离株					
B	—	B/Kadoma/1/2005	6.8.0	39.0	14.0
B	—	B/Sendai H/1051/2007	15.00	79.0	30.0

3.2.2 对感染流感病毒小鼠的疗效

3.2.2.1 对 A 型流感病毒感染小鼠的疗效

人 A 型流感病毒感染小鼠致死模型中, 确认小鼠存活数量的增加与本品单次静脉给药呈用量依存关系, 其 ED₅₀ 为 0.4~1.5 mg / kg (表 2)。

3.2.2.2 对 B 型流感病毒感染小鼠的疗效

人 B 型流感病毒感染小鼠致死模型中, 确认小鼠存活数量的增加与本品单次静脉给药呈用量依存关系, 其 ED₅₀ 为 0.1~1.0 mg / kg (表 2)。

3.2.2.3 在体外帕拉米韦对 NA 的解离速率

单独的 NA, 加入底物 (Munana) 1 h 后显示

100% 的活性; 而与帕拉米韦结合后的 NA, 恢复其酶活性的速度迟缓, 加入底物 4 h 后显示的活性为单独时的 10% 以下, 即使是 24 h 后也停留在单独时的 30% 左右。表明帕拉米韦与 NA 结合后不易分离, 可能长时间抑制 NA 活性。

3.2.3 体外病毒增殖抑制作用

帕拉米韦浓度依赖性减少病毒由感染细胞释放, 其对 A 型、B 型临床分离病毒株的 IC₉₀ 分别为 13~1 800 nmol / L、110~490 nmol / L。

帕拉米韦浓度依赖性抑制蚀斑形成, 其对 A 型、B 型病毒的 EC₅₀ 分别为 0.064~18 nmol / L、4.8~

表 2 帕拉米韦水合物对 A 型流感病毒感染小鼠的 ED₅₀
Table 2 ED₅₀ of Peramivir hydrate in mice infected by A type influenza virus

型	病毒株	ED ₅₀ / (mg·kg ⁻¹)			
		0.5%甲基纤维	帕拉米韦水合	磷酸奥塞米	磷酸奥塞米韦
A	A/WS/33 株	—	1.5	3.0	>10
	A/PR/8/34 株	—	0.4	6.7	>30
	A/Kumamoto/Y5/67 株	—	0.9	3.4	>30
	A/Victoria/3/75 株	—	0.6	4.3	>30
B	B/Maryland/1/59 株	—	0.1	1.7	>10
	B/Lee/40 株	—	1.0	7.8	>30

120 nmol / L。

对 A 型、B 型病毒实验室分离株，帕拉米韦具有减轻 MDCK (Madin-Darby canine kidney) 细胞的细胞病变作用，其 EC₅₀ 为 0.013~1.739 nmol / L。

3.2.4 对磷酸奥塞米韦耐药性病毒的效果

对临床分离获得的磷酸奥塞米韦耐药性病毒株 H274Y 的变异 NA，帕拉米韦的 IC₅₀ 为 19.9~88.9 nmol / L。

H274Y 变异 A / PR / 8 / 34 株感染小鼠致死模型中，确认小鼠存活数量的增加与本品单次静脉给药呈用量依存关系，其 ED₅₀ 为 2.4 mg / kg。

与奥塞米韦羧酸、扎那米韦相比，帕拉米韦对 N1 型的 N294S、N2 型的 E119V 和 N294S、B 型的 S250G 的变异 NA 具有较高的抑制作用。

3.2.5 免疫抑制处理对本品疗效的影响

未经免疫抑制处理 A / WS / 33 株感染小鼠致死模型中，本品单次静脉内给药的 ED₅₀ 为 2.4 mg / kg。经过免疫抑制处理的 A / WS / 33 株感染小鼠致死模型中，确认在本品单次静脉内给药 100 mg / kg 时小鼠存活率得到改善，1 日 1 次、连续 5 日静脉给药，其 ED₅₀ 为 6.8 mg / kg。

3.2.6 对高致病性禽流感的效果

对有死亡病例报告、含 A / Hong Kong / 483 / 97 株 (实验室株) 的 5 株 H1N1 型高致病性禽流感病毒的 NA，帕拉米韦的 IC₅₀ 为 0.12~0.40 nmol / L，IC₉₀ 为 1.0~7.5 nmol / L。受到这种病毒感染的小鼠致死模型中，确认帕拉米韦水合物 10 mg / kg、30 mg / kg 单次静脉内给药组与培养基给予组相比，小鼠存活数显著增加。而且，1 日 1 次、连续 5 日静脉给药组的疗效更强，30 mg / kg 药量下所有小鼠全部存活。

3.2.7 活体外对新型流感病毒的抑制作用^[3]

对于 2009 年墨西哥爆发的新型流感病毒 (A / H1N1 型)，帕拉米韦对该病毒的 NA 活性的 IC₅₀ 为 0.06~0.26 nmol / L，与对季节性流感病毒 NA 的 IC₅₀ (0.16 nmol / L) 程度相同 (表 3)。

3.2.8 耐药性

日本国内 II 期临床试验确认，帕拉米韦给药前后，对帕拉米韦敏感性降低 3 倍以下的病毒株只存在于少数 A 型病例。国际共同 III 期临床试验证实了帕拉米韦对于感染与这类低敏感性下病毒株同型且敏感度相同病毒的患者治疗的效果。而且，活体外耐药性病毒分离试验，有与这类药物呈交叉耐药性病毒株出现的报告，未见单独对帕拉米韦呈耐药性的病毒株^[4-5]。

4 药动学^[2]

4.1 血药浓度

4.1.1 健康成年男性

健康成年男性分为 100、200、400、800 mg 组，各 6 例接受 15 min 单次 / 连续静脉滴注给药时的药动学参数如表 4 所示；C_{max} 及 AUC 呈剂量依赖性增加，MRT 在 3 h 左右帕拉米韦很快消失了。反复给药时的体内动态与单次给药时几乎相同，未发现药物蓄积。

4.1.2 肾功能损伤者

临床试验表明，与年龄因素相比，肾功能损伤情况 (Ccr) 对药物动态的影响更大，有必要根据肾功能受损情况调整给药剂量。

海外数据显示，包括肾功能损伤者在内的患者接受 15 min、静脉滴注帕拉米韦 2 mg / kg (非批准用量) 时，伴随肾功能降低，帕拉米韦从血液中消失时间延迟，AUC 增大。

表 3 帕拉米韦对 2009 H1N1 流感病毒的 NA 活性的抑制作用
Table 3 Inhibition of Peramivir hydrate on NA activity of 2009 H1N1 influenza virus

株名	IC ₅₀ * (nmol/L)		
	帕拉米韦	奥塞米韦羧酸**	扎那米韦
A/California/04/2009	0.13	1.37	1.34
A/California/05/2009	0.15	1.41	1.30
A/California/06/2009	0.08	0.28	0.49
A/California/07/2009	0.10	0.56	0.31
A/California/08/2009	0.09	0.73	0.93
A/Texas/04/2009	—	0.64	0.62
A/Texas/05/2009	0.10	0.54	0.44
A/Mexico/4482/2009	0.06	0.39	0.51
A/Mexico/4486/2009	0.12	0.42	0.50
A/Mexico/4108/2009	0.12	0.39	0.56
A/Mexico/4516/2009	0.26	1.01	0.86
A/Mexico/4603/2009	0.07	0.34	0.35
A/Mexico/4604/2009	0.07	0.44	0.30
A/Georgia/17/2006 (对照: 季节性流感病毒)	0.16	0.61	0.56

*: 使用 2009 年 4 月发生的新型流感病 (A/H1N1 型) 患者的临床分离株, 测定对 NA 活性的抑制

** : 磷酸奥塞米韦活性物质

*: Detection of inhibition on NA activity by April 2009 A/H1N1 influenza virus

** : Active substance of oseltamivir phosphate

表 4 单次静脉给药帕拉米韦主要药动学参数
Table 4 Pharmacokinetic parameters of Peramivir hydrate with single dose

参数	单位	100 mg	200 mg	400 mg	800 mg
C _{max}	ng/mL	11 200±2 900	21 100±1 600	46 800±7 000	86 200±15 400
AUC _{0-∞}	ng•h/mL	17 513±2 001	33 695±3 622	63 403±8 620	133 795±19 972
CL	L/h	5.77±0.61	5.99±0.65	6.41±0.90	6.10±0.96
MRT	h	2.64±0.33	2.65±0.27	2.44±0.28	2.83±0.49
V _{ss}	L	15.16±2.14	15.77±1.35	15.53±1.71	16.96±1.53
反复给药 (第 6 天)					
C _{max}	ng/mL	10 900±2 000	19 800±2 300	45 300±8 000	85 500±13 100
AUC _{0-t}	ng•h/mL	16 436±1 540	30 358±2 980	65 409±9 498	131 385±12 871
CL	L/h	6.13±0.56	6.64±0.69	6.23±0.93	6.14±0.58

4.1.3 血液透析患者

海外数据显示, 血液透析患者接受 15 min、单次静脉滴注帕拉米韦 2 mg/kg (非批准用量), 从开始滴注 2 h 后至 4 h, 血液透析导致血中浓度约降低至 1/4。

4.1.4 健康高龄者 (65 岁以上)

海外数据显示, 健康高龄者接受 15 min、单次静脉滴注帕拉米韦 4 mg/kg (非批准用量), 其 AUC 约为非高龄者的 1.3 倍, C_{max} 相似。

4.2 排泄

健康成年男性分为 100、200、400、800 mg (非批准用量) 4 组, 各 6 例接受单次静脉滴注时, 至

开始给药后 48 h 的尿中排泄率(均值)为 86.3%~95.4%; 接受 6 d 反复静脉滴注时, 其总给药量的尿中排泄率(均值)为 77.2%~92.6%。

5 非临床-安全性药理试验^[2]

为了从药理学观点评价本品的安全性, 用鼠、豚鼠、猴子、土拨鼠乳头肌、hERG 通道表达 HEK293 细胞, 采用 GLP 标准进行了安全性药理试验, 结果表明本品对中枢神经系统、呼吸系统及心血管系统无影响。

6 非临床-毒性试验^[2]

6.1 单次给药毒性试验

SD 大鼠单次静脉内给药毒性试验、食蟹猴单次静脉内给药及单次持续静脉内给药毒性试验, 最高给药量分别达到 400、120、720 mg/kg 时均无死亡, 未见明显毒性。推断致死量分别超过 400、120、720 mg/kg。

6.2 反复给药毒性试验

连续 1 个月大鼠反复静脉内给药毒性试验(给药量: 15、40、120 mg/(kg·d))、食蟹猴反复静脉内给药毒性试验(给药量: 10、30、90 mg/(kg·d)), 并无特别毒性变化, 推断大鼠和食蟹猴的无毒性药量分别为 120、90 mg/(kg·d)。

6.3 遗传毒性试验

细菌回复突变试验结果均呈阴性, 未见遗传毒性。由此认为本品未发现基因突变诱发性及染色体异常诱发性, 无遗传毒性。

6.4 抗原性试验

本品临床用药为短期, 遗传毒性试验结果均呈阴性, 未发现向特定组织的药物蓄积性及残留性, 故未进行抗原性试验。推测本品有抗原性的可能性极小。

6.5 生殖毒性试验

大鼠及兔子生殖毒性试验, 未见雌雄动物生殖能力及下一代繁殖的毒理学影响。

6.6 针对新生儿的试验

幼鼠 1 个月反复静脉内给药毒性试验(给药量: 60、12、240 mg/(kg·d), 出生后 9 日龄开始给药), 未发生本品导致的死亡, 240 mg/(kg·d) 组雌性鼠确认轻度抑制体重增加, 但并不影响发育指标。判断无毒性剂量为 120 mg/(kg·d)。

7 临床试验疗效评价^[2]

日本国内 II 期临床试验及国际多中心 III 期临床

试验均以单纯 A 型及 B 型流感病毒感染症患者为对象, 从流感患病时间(开始给药至咳嗽、喉痛、头痛、鼻塞、发烧、发冷、肌肉或关节疼痛、倦怠 7 项主要症状消除时间, 为该试验的主评价项目)等方面进行评价, 前者验证了帕拉米韦明显优于安慰剂组, 后者证实了帕拉米韦与奥塞米韦组相比的非劣性。

日本国内 III 期临床试验(反复给药)以有产生严重合并症的高危因素(伴有糖尿病、慢性呼吸系统疾病或正在服用免疫抑制剂等)的 A 型及 B 型流感病毒感染症患者为对象, 从流感患病时间等方面进行评价, 证实帕拉米韦对这类患者的疗效。

7.1 日本国内 II 期临床试验及国际多中心 III 期临床试验

7.1.1 流感患病时间

日本国内 II 期临床试验显示, 帕拉米韦 300 和 600 mg 单次静脉内滴注组患病时间(开始给药至咳嗽、喉痛、头痛、鼻塞、发烧、发冷、肌肉或关节疼痛、倦怠 7 项主要症状消除时间)中间值分别为 59.1 和 59.9 h, 与安慰剂组的 81.8 h 相比, 分别缩短了 23 和 22 h, 患病时间明显缩短。

国际多中心 III 期临床试验显示, 帕拉米韦 300 和 600 mg 单次静脉内滴注组患病时间中间值分别为 78.0 和 81.0 h, 奥塞米韦 75 mg 经口给药组患病时间中间值为 81.8 h; 帕拉米韦各组的危险系数分别为 0.964 (97.5% 置信区间: 0.793, 1.129)、0.970 (97.5% 置信区间: 0.814, 1.157), 低于危险系数的 97.5% 置信区间上限的 1.170。由此证明了帕拉米韦各组对奥塞米韦组的非劣性。

上述两项临床试验结果论证了帕拉米韦对这类患者的有效性。

7.1.2 流感症状(7 项)综合评分

日本国内 II 期临床试验和国际多中心 III 期临床试验显示, 帕拉米韦给药 24 h 以后显著改善流感症状, 其显效速度与磷酸奥塞米韦相同。

7.1.3 受试者给药 24 h 后体温恢复正常(37.0℃)的比例

日本国内 II 期临床试验和国际多中心 III 期临床试验显示, 帕拉米韦给药 24 h 以后解热效果最显著, 不仅远高于安慰剂组, 且早于磷酸奥塞米韦。

7.1.4 受试者恢复正常生活起居的时间

日本国内 II 期临床试验显示, 帕拉米韦治疗可

以令患者更早复原;国际多中心Ⅲ期临床试验显示,帕拉米韦与磷酸奥塞米韦相同。

7.1.5 对流感病毒的效价

日本国内Ⅱ期临床试验和国际多中心Ⅲ期临床试验显示,帕拉米韦给药次日即开始抑制流感病毒增殖并令其减少,其效果与磷酸奥塞米韦相同。

7.1.6 流感病毒的并发症

帕拉米韦可能会抑制流感并发症尤其是临床意义重大的肺炎并发症。

7.2 日本国内Ⅲ期临床试验(反复给药)

日本国内Ⅲ期临床试验(反复给药)显示,37例(帕拉米韦300 mg组18例、600 mg组19例)可评估者流感患病时间的中间值为68.6 h(90%可信区间为41.5, 113.4),其中,300 mg组的中间值为114.4 h(90%可信区间为40.2, 235.3)、600 mg组的中间值为42.3 h(90%可信区间为30.0, 82.7)。每天1次、1~5 d静脉内给予帕拉米韦300 mg组和600 mg组,都显示出帕拉米韦对这类患者的疗效;600 mg组效果更高于300 mg组,且期待反复给药更强化治疗效果。

8 国内研发进展

由军事医学科学院研发并拥有完全自主知识产权的国家一类新药“帕拉米韦三水合物”,2008年6月获SFDA批准进行临床试验,2009年5月初对外宣布研制成功。据介绍,“帕拉米韦三水合物”体外实验表明其对流感A、B型病毒NA的半数抑制浓度 IC_{50} 值是达菲的1600倍,对多数流感病毒株具有很好的抑制作用。I期临床试验表明“帕拉米韦三水合物”的安全性和耐受性良好。量产的“帕拉米韦三水合物”为注射剂,尤其适用于重症病人。目前正在进行Ⅱ期与Ⅲ期合并的临床试验。根据国内A型H1N1流感疫情形势和国外机构同类新药的研发进度,有望申请“绿色通道”加快审批程序。2009年5月15日,湖南有色金属控股集团有限公司已经与军事医学科学院签署协议引进帕拉米韦三水合物,落户旗下控股公司湖南有色凯铂生物药业

有限公司以实现产业化,总投资约为5亿元,并有意将此投资打造成单品种产值过10亿元的项目,其远期新增产值估计超过30亿元,成为湖南新型工业化的标志性项目。另外,扬子江药业集团已确定对帕拉米韦注射液的立项研发。

9 小结

本品为新型环戊烷衍生物类抗流感病毒药物,对流感病毒NA的有很强的抑制作用,可有效对抗已对扎那米韦(商品名:乐感清)和磷酸奥司他韦(商品名:达菲)已产生耐药性的A型和B型流感病毒变异体,其抗A型H1N1药力更为有效,而且本品采用静脉途径给药,明显优于其他治疗法,更加容易向病重的患者给药,可以较高浓度直达血液,在血液中浓度比“达菲”和“乐感清”更高,保持活性时间更长,可更有力地杀死病毒。帕拉米韦有望成为继达菲及乐感清之后的第3种治疗A型H1N1的药物,在全球防范A型H1N1疫潮蔓延的战役中发挥重要作用。

参考文献

- [1] Chand P, Kotian P L, Dehghani A, *et al.* Systematic structure-based design and stereoselective synthesis of novel multisubstituted cyclopentane derivatives with potent antiinfluenza activity [J]. *J Med Chem*, 2001, 44 (25): 4379.
- [2] 塩野義製薬株式会社. ラピアクタ非臨床試験の概観評価[EB/OL]. (2010-05-28). http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/340018_6250405A1024_1_002_1F.pdf
- [3] US Centers for Disease Control and Prevention. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses [J]. *MMWR*, 2009, 58 (16): 433-435.
- [4] Baz M, Abed Y, Boivin G. Characterization of drug-resistant recombinant influenza A/H1N1 viruses selected *in vitro* with Peramivir and Zanamivir [J]. *Antiviral Res*, 2007, 74 (2): 159.
- [5] Baum E Z, Wagaman P C, Ly L, *et al.* A point mutation in influenza B neuraminidase confers resistance to Peramivir and loss of slow binding [J]. *Antiviral Res*, 2003, 59 (1): 13-22.