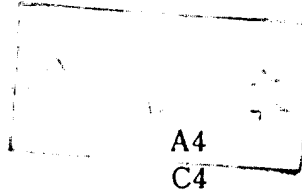


199861

申請日期	81年3月5日
案號	81101695
類別	7C02



(以上各欄由本局填註)

發明
新型 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明名稱	中文	抗病毒性核苷綜合物
	英文	Antiviral nucleoside combination
二、發明人	姓名	1. 喬治·潘特三世 Painter III George Robert 2. 菲利普·佛曼 Furman, Jr. Phillip Allen
	籍貫 (國籍)	美國
三、申請人	住、居所	1. 美國北卡羅來納州27514·伽波丘陵·皮其派恩巷108號 108 Pitch Pine Lane, Chapel Hill, NC 27514 USA 2. 美國北卡羅來納州27713·德漢·藍石路901號 901 Bluestone Road, Durham, NC 27713, USA
	姓名 (名稱)	威爾康基金股份有限公司 The Wellcome Foundation Limited
三、申請人	籍貫 (國籍)	英國
	住、居所 (事務所)	英國倫敦NW1 2BP尤斯頓路60號尤尼寇大廈 Unicorn House, 160 Euston Road, London NW1 2BP, England
三、申請人	代表人姓名	邁可·彼得·傑克遜 Jackson Michael Peter

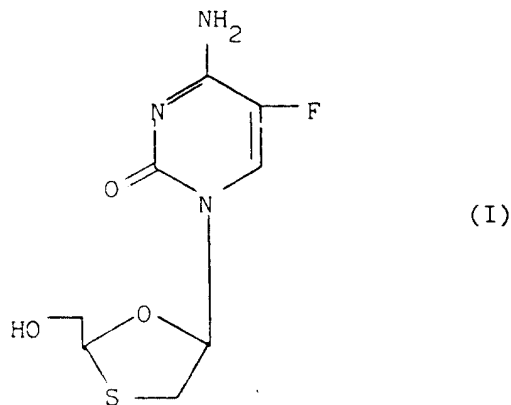
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

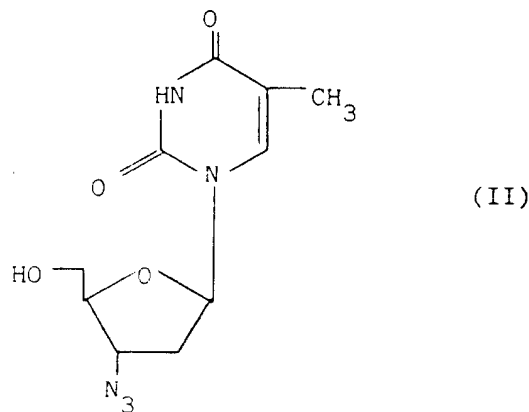
五、發明說明 (2)

— 氧硫雜環戊烷 — 5 — 基) — 5 — 氟胞嘧啶，聯合疊氮胸苷 (zidovudine)，與個別化合物之抗 — H I V 活性比較，前者可產生抗 — H I V 活性協同地增加。

依據本發明第一方面，提出 (a) 式 (I) 1 — 2 — (羥甲基) — 1, 3 — 氧硫雜環戊烷 — 5 — 基) — 5 — 胞嘧啶



或其生理上具官能性之衍生物，與 (b) 式 (II) 3' — 疊氮基 — 3' — 去氧胸苷 (zidovudine)：



或其生理上具官能性之衍生物，之綜合物；綜合物中之 (a) 及 (b) 組份一起應用，如此達到協同的抗病毒效應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (3)

。所謂的“協同抗病毒效應”在此表示抗病毒作用較綜合物個別的 (a) 及 (b) 組份所預測之純粹加成效應還要大。

應注意，式 (I) 化合物含有二個對掌性中心，因此可呈二對光學異構物型 (即對映體) 及包括外消旋混合物之混合物。因此，式 (I) 化合物可為順式或反式異構物，或其混合物。每一順及反式異構物可呈二個對映體之一，或其包括外消旋混合物之混合物型。所有此種式 (I) 異構物及其含外消旋混合物之混合物，及互變異構物型，均包括在本發明範圍之內。以式 (I) 化合物之順式異構物為較佳。

所謂“生理上具官能性的衍生物”意指式 (I) 化合物或其他任何化合物之藥學上可接受之鹽、醯胺、酯或醚之鹽，其一旦投予至個體後可 (直接或間接地) 提供該式 (I) 化合物或其活性代謝物或殘基。

依據本發明較佳的酯類包括羧酸酯，其中酯基羧酸部份之非羧基基團可選自直或分支的烷基，如正丙基，第三、丁基、正丁基、烷氧烷基 (如甲氧甲基)、芳烷基 (如苄基)、芳氧烷基 (如苯氧甲基) 及芳基 (如苯基)；磺酸酯類如烷基-或芳烷基磺酸基 (如甲烷磺醯基)；胺基酸酯類 (如 L-纈胺醯基或 L-異白胺醯基)；二羧酸酯類 (如半琥珀酸酯類)；及 5'-單、二、或三磷酸酯類。磷酸酯可進一步酯化，如 (1-20 醇或其反應性衍生物，或為 2, 3-二 (C₆₋₂₄) 醯基甘油。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (4)

存在於此酯類中之烷基部份，可有益地含 1 至 18 個碳原子，特別是 1 至 4 個碳原子。存在於此酯類中之任何芳基部份，可有益地含苯基，視所需地為如：鹵、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或硝基取代。

上述式 (I) 化合物，藥學上可接受之醯胺，包括其中胞嘧啶胺基係呈醯胺型式之衍生物，如 $-NHCO R$ ，其中 R 是 C_{1-6} 烷基或芳基（如苯基，視所需地為鹵、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基或羥基取代）。

依據本發明，藥學上可接受之鹽類實例包括鹼鹽，如衍生自適當的鹼者，如鹼金屬（如鈉）、鹼土金屬（如鎂）鹽、銻及 NX_4^+ （其中 X 是 C_{1-4} 烷基）。藥學上可接受之酸加成鹽包括有機羧酸之鹽類，如醋酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、二-羥基乙烷磺酸、乳糖酸及琥珀酸；有機磺酸，如甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸及對位-甲苯磺酸，及無機酸如氫氯酸、硫酸、磷酸及磺胺酸。

依據本發明可治療或預防之病毒感染及相關臨床狀況實例，包括人類反轉錄病毒感染，如人類免疫缺失病毒（HIV），如 HIV-1 或 HIV-2，及人類 T 細胞親淋巴病毒（HTLV），如 HTLV-1 或 HTLV-II 感染。本發明的綜合物尤其可用於治療 AIDS 及相關的臨床狀況，如 AIDS-相關複合症（ARC），漸進的綜合性淋巴病變（PGL）、AIDS-相關之神經性狀況，如多發性硬化或下肢輕癱、抗-HIV 抗體-陽性及 HIV-陽性狀況、如血小板減少性紫斑。本發明的綜合

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

.....
裝.....訂.....線.....

五、發明說明(5)

物也可用於治療牛皮癬。本發明的綜合物頃發現特別可用於治療由人類反轉錄病毒或其相關物所引起之無症狀性感染或疾病。

依據本發明的第二方面，提出如上述之綜合物，以用於醫學治療，特別是用於治療或預防上述任一種病毒感染或狀況，尤其是H I V感染，包括A I D S。

本發明進一步包括製備上述綜合物之方法，包括將綜合物中之(a)及(b)組份結合於藥物中，以提供協同性抗病毒效應。

本發明再一方面提出本發明綜合物之用法，可製成藥物以治療上述任一種病毒感染或狀況。

本發明進一步提出於哺乳動物(包括人類)中，治療或預防病毒感染(尤其是H I V感染)之方法，此方法包括對該哺乳動物投予有效劑量之如上述之綜合物。要了解，依據本發明，綜合物中之(a)及(b)組份可同時或依序投予。然而於後一例中，組份之投予需在確定達成協同性抗病毒效應之夠短間隔時間內投予。

本發明也提出於具有病毒感染之哺乳動物(包括人類)中，加強綜合物(a)及(b)組份抗病毒活性之方法，此方法包括對該哺乳動物投予有效協同劑量的(a)組份，同時，在之前，或在之後加上(b)組份之投予。

本發明綜合物的一個優點是，其在抗病毒組份之一的特殊劑量下可達到改進的抗病毒效力(與只使用某組份相比)，由此改進組份之治療指數。因此，如，綜合物可用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (6)

於治療當其中需相當大劑量抗病毒組份，且此劑量下會發生毒性問題之例子。綜合物之較小劑量，對受者可提供更多的便利，且有增加的順服性。

本發明的綜合物，可以合宜方式投予至哺乳動物。如上文所示，(a) 及 (b) 組份可以同時（如於一個單一的藥學調和物中），或分別地（如於分別的藥學調和物中）投藥。一般而言，綜合物可局部、口服、經直腸或腸外地（如靜脈內、皮下或肌內）投予。要了解，投予路徑可依如欲治療之狀況嚴重性，及受者本身而定。

要了解，為確使達到最大的加強作用，通常在組份間有最佳之比率存在，即使極微量的一組份，也足以加強另一者效應達某程度，且因此任何比率的二加強組份，將仍具有所需之協同效應。然而，當二組份以特殊比率存在，通常可觀察到最大的協同性。

因此，疊氮胸苷與 1 - 2 - (羥甲基) - 1 , 3 - 硫氧雜環戊烷 - 5 - 基) - 5 - 氟胞嘧啶，或其個別的生理上具官能生衍生物之最佳莫耳濃度比率，依據本發明之用法為由 1 : 1 至 1 : 600，較好是由 1 : 10 至 1 : 250，且更好是 1 : 25。

下文中，綜合物之組份可稱之為“活性成份”。

綜合物之劑量依經處理之狀況及其他臨床因素而定，如受者之體重及病況，及綜合物組份之投藥路徑。劑量範圍與組份比率之實例如下：

一般而言，本發明綜合物之適當劑量，依據 (a) 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (7)

(b) 組份總重量計，在每天每公斤受者體重由 3 至 120 毫克範圍，較好是 6 - 90 毫克 / 公斤 / 天，且更好是 15 - 60 毫克 / 公斤 / 天。欲求劑量較好在一天之適當間隔下以二、三、四、五、六以上之亞劑量呈現。這些亞劑量可以單位劑型投予，如於每單位劑型中含有 10 至 1500 毫克，較好是 20 - 1000 毫克，且更好是 50 - 700 毫克。

雖然活性成份可單獨投予，但較好呈藥學調合物型式。本發明的藥學調和物含有依據本發明之綜合物，加上一種以上之藥學上可接受之載體或賦形劑，及視所需的其他治療劑。當綜合物之個別組份分別投予，其通常各自呈藥學調和物。下文中提及調和物，除非另有所述，係指含有綜合物或其組份之調和物。調和物包括適合口服、經直腸、經鼻、局部（包括穿皮、經頰及舌下），經陰道或腸外（包括皮下、肌內、靜脈內及皮內）投藥者。調和物可合宜地呈單位劑型，且可以藥學技藝中熟知之任一方式製備。此種方法包括，將活性成份與構成一種以上輔助成份之載體結合。

大體而言，調和物之製備係將活性成份與液態載體或細碎的固體載體，或二者均勻且緊密地結合，且若必要時可再成型。

適合口服的本發明調和物可呈分離的單位，如膠囊劑、扁囊劑、或錠劑，各自含有預定量之活性成份；可呈散劑或顆粒劑；呈於水性或非水性液體中之溶液劑或懸液劑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (8)

；或呈油水液態乳劑或水油液態乳劑。活性成份也可呈大丸劑，舐劑或糊劑。

錠劑之製作可採壓製法或模製法，視所需地加上一種以上的輔助成份。壓製錠之製備係將呈自由流動型式，如粉末或顆粒之活性成份於機器中壓縮，視所需地混合粘合劑（如普維酮、明膠、羥丙基甲基纖維素）、潤滑劑、惰性稀釋劑、保藏劑、崩散劑、（如澱粉羥基乙酸鈉、交聯的普維酮、交聯的羧甲基纖維素鈉）、界面活性劑或分散劑。模製錠之製作係將粉末狀化合物以惰性液體稀釋劑潤濕、再於適當的機器中模製。錠劑可視所需地包衣或刻痕，且可調和以提供活性成份緩慢或控制性釋出，其中使用如：各種比率之羥丙基甲基纖維素，以提供欲求之釋出概圖。錠劑可視所需地包以腸衣，使其於腸部位釋出而非於胃中釋出。

適合於口中局部投藥之調和物，包括含錠，係活性成份含於芳香的基劑中，通常是蔗糖及阿拉伯膠或西黃耆膠；軟錠劑，活性成份於惰性基劑，如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠；及漱口劑，包括活性成份於適合的液體載體中。供經直腸投藥之調和物，可呈栓劑係於適當基劑中，如可可油脂或水楊酸酯。

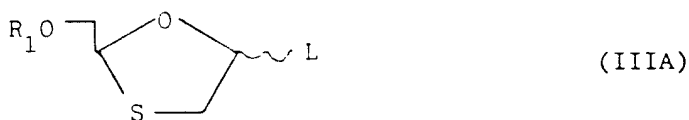
局部投藥也可利用穿皮離子電泳裝置。

適合經陰道投藥之調和物，可呈陰道栓劑、棉球、乳膏、糊劑、泡沫劑或噴霧劑調和物，其中除了活性成份的、載體係技藝中已知之適用者。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

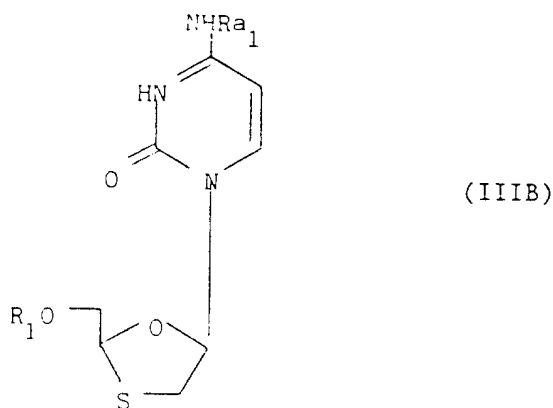
裝
訂
線

五、發明說明 (10)



其中 R₁ 是氫或經基保護基，且 L 是離去基團；或

b) 反應式 (III B) 化合物



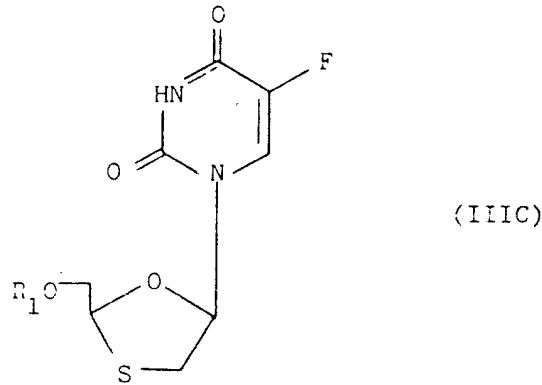
(其中 R₁ 如上文般定義，且 R₁^a 為胺基保護基) 與氟化劑，以在胞嘧啶環 5 - 位置上提供氟原子；或

c) 反應式 (III C) 化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (11)



(其中 R_1 如上文般定義) 與可將尿嘧啶 4 - 位置上之酮基轉化成胺基之作用物反應；任何剩下的保護基可除去、如利用酸或鹼水解以產生欲求的產物。

關於 a) 製程，羥基保護基包括保護基，如醯基（如乙醯）、芳醯基（如苄醯或經取代之苄醯），三苯甲基或單甲氧基三苯甲基、苄基或經取代之苄基、三烷基矽烷基、如二甲基 - 第三，丁基矽烷基）或二苯基甲基矽烷基。5 - R - 胞嘧啶化合物可視所需地以矽烷基保護之。如三甲基矽烷基。此種基團可以習知方式移去。離去基團 L 是精於核苷化學技藝者典型已知的，如鹵，如氯或溴，烷氧基如甲氧基或乙氧基，或醯基如乙醯基或苄醯基。

a) 製程的反應可於有機溶劑中達成（如 1, 2 - 二氯乙烷或乙腈），並有路易氏酸之存在，如氯化鋁或三甲基矽烷基三氟磷酸酯。

式 (III A) 化合物可得自經適當保護的式 III 2 - 羥基乙醛

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (12)



其中 R_1 如上述般定義，如 *Can. J. Research*, 8, pp (1933) 及歐洲專利案第 0 382 526 號所述。式 IV 化合物與巰基縮醛 $HSC H_2CH(OR)_2$ 反應，其中 R 是 C_{1-4} 烷氧基如 $HSC H_2CH(OC_2H_5)_2$ ，係技藝中已知的 (*Chm. Ber.* 85:924-932, 1952)，可生成式 III A 化合物，其中 L 是 OR (烷氧基)、如甲氧及乙氧。此外，式 III A 化合物，其中 L 是烷氧基，可轉化成其中 L 是鹵或醯基之式 III A 化合物，利用碳水化合物化學技藝中已知之方法。

式 IV 化合物可製備自 1, 2-鄰亞異丙基甘油，係引入 R_1 (如經三取代之矽烷基、苄基或三苯甲基) 並以緩和的酸 (如甲酸或醋酸水溶液) 移去亞異丙基，或利用溴化鋅於乙腈、之後以高碘酸鹽水溶液氧化醇基團。

關於 b) 製程，5-氟取代基可以技藝中已知之方法引入 (*M. J. Robins, et al., in Nucleic Acid Chemistry, Part 2, L. B. Townsend and R. S. Tipson, editors, J. Wiley and Sons, New York, 895-900 (1978)*) 且列為此中參考; *R. Duschinsky in Nucleic Acid Chemistry, Part 1, L. B. Townsend and R. S. Tipson, editors, J. Wiley and Sons, New York, 43-46 (1978)* 且列為此中參考)。氟化劑可為如三甲基次氟酸鹽 / 氟三氟甲烷。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (13)

關於製程 c) , 式 III C 化合物可有益地以 1 , 2 , 4 - 三唑處理 , 有益地加上二氯磷酸 4 - 氯苯基酯 , 以形成相當的 4 - (1 , 2 , 4 - 三唑基) 化合物 , 其再與如甲醇反應 , 轉化成欲求之 4 - 胺基 (胞嘧核苷) 化合物。

式 III B 及 III C 之起始物質 , 其製備可由適當的 (視所需予以保護) 的鹼與式 III A 化合物 , 以類似製程 a) 之方式反應。5 - 氟尿嘧啶與 5 - 氟胞嘧啶可購自 Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI 53233, U S A。

(±) - 順式與 (±) - 反式異構物 (如呈經保護型式) 之分離 , 可利用有機溶劑混合物於矽膠上層析而完成 , 如乙酸乙酯 / 甲醇、乙酸乙酯 / 己烷或二氯甲烷 / 甲醇。任何保護基可利用針對每種基團之適當試劑予以再除去。

式 I 及式 II 組份化合物之酯 , 可以習知方法製備 , 如與適當的酯化劑反應 , 如醯基鹵或酐。式 I 及 II 化合物或其酯可以適當的鹼處理 , 以轉化成其藥學上可接受之鹽。組份化合物之酯或鹽可以水解作用轉化成其母化合物。

式 (I) 化合物藥學上可接受之醯胺 , 可由如與適當的醯化劑反應而製備 , 如醯基鹵或酐 , 用以醯化 5 ' - OH 及 4 - NH₂ 基團。醯基可再自一個或另一個 5 ' - OH 及 4 - NH₂ 基團上選擇性移去。如 , 在酸性條件下 (如路易氏酸) 處理經二醯化之化合物 , 如溴化鋅 / 甲醇 , 可移去 4 N - 醯基 , 因而生成相當的 5 ' - OH 酯 ; 而以鹼性條件 (如甲氧化鈉) 處理經二醯化之化合物 , 可移

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (14

去 5'-OH 鹼基，生成相當的 4-鹼胺。鹼基也可用買的酯酶或脂酶辛醇素處理而選擇性地移去，如豬肝酯酶，或胰脂酶，或依美國專利案第 507 1983 中所述之方法處理。式 (I) 化合物可以習知方法轉化成其藥學上可接受之鹽，如以適當的鹼處理。

以下實例用以說明，而非以任一方式限制本發明。“活性成份”表示組份疊氮胸苷 (zidovudine) 與順式-1-2-(羥甲基)-1,3-氧硫雜環戊烷-5-基)-5-氟胞嘧啶，於 1:25 莫耳濃度比率之混合物。

實例 1：錠劑調和物

以下 A、B 及 C 調和物之製備，係成份與普維酮溶液行濕粒法，再加硬脂酸鎂及壓錠而成。

A 調和物

	<u>毫克 / 錠</u>
活性成份	250
乳糖 B.P.	210
普維酮 B.P.	15
澱粉羥基乙醇酸鈉	20
硬脂酸鎂	5
	500

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (13)

B 調和物

	<u>毫克 / 錠</u>
活性成份	2 5 0
乳糖 B . P .	1 5 0
Avicel pH 101	6 0
普維酮 B . P .	1 5
澱粉經基乙醇酸鈉	2 0
硬脂酸酶	5
	<hr/>
	5 0 0

C 調和物

	<u>毫克 / 錠</u>
活性成份	2 5 0
乳糖 B . P .	2 0 0
澱粉	5 0
普維酮	5
硬脂酸鎂	4
	<hr/>
	3 5 9

以下 D 及 E 調和物，係直接壓製摻合成份而製備。於 E 調和物中之乳糖為直接壓製型 (Dairy Crest-“ Zepa-rox ”)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (16)

D 調和物

	<u>毫克 / 錠</u>
活性成份	2 5 0
預明膠化之澱粉 N F 1 5	1 5 0
	—————
	4 0 0

E 調和物

	<u>毫克 / 錠</u>
活性成份	2 5 0
乳糖 B . P .	1 5 0
Avicel	1 0 0
	—————
	5 0 0

F 調和物 (控制釋出調和物)

調和物之製備是成份與普維酮溶液製粒，再加硬脂酸酯及壓錠。

	<u>毫克 / 錠</u>
活性成份	5 0 0
羥丙基甲基纖維素 (Methocel K4M Premium)	1 1 2
乳糖 B . P .	5 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (17)

普維酮 B . P .	2 8
硬脂酸鎂	7
	7 0 0

藥物之釋出歷約 6 - 8 小時，且在 1 2 小時後可完全。

實例 2：膠囊劑調和物

A 調和物

膠囊調和物之製備係將實例 1 D 調和物之成份混合，再充填至 2 片硬明膠膠囊中。B 調和物（下文）以相似方式製備。

B 調和物

	<u>毫克 / 膠囊劑</u>
活性成份	2 5 0
乳糖 B . P .	1 4 3
澱粉羥基乙醇酸鈉	2 5
硬脂酸鎂	2
	4 2 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (18)

C 調和物

	<u>毫克 / 膠囊劑</u>
活性成份	2 5 0
Macrogel 4000 B.P.	3 5 0
	—————
	6 0 0

C 調和物之膠囊劑製備係先熔化 Macrogel 4000 BP, 活性成份分散於熔融物中, 再充填至二片硬明膠膠囊中。

D 調和物

	<u>毫克 / 膠囊劑</u>
活性成份	2 5 0
卵磷脂	1 0 0
花生油	1 0 0
	—————
	4 5 0

D 調和物之膠囊劑製備, 係將活性成份分散於卵磷脂與花生油中, 並將分散相充填至軟, 且具彈性之明膠膠囊中。

E 調和物 (控制釋出性膠囊劑)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

199861

A 6
B 6

五、發明說明 (19)

以下控制釋出膠囊劑調和物，係由成份 a，b 及 c 於擠壓器中擠壓，之後擠出物成球狀再乾燥。經乾燥之團塊塗覆以控制釋出膜 (d)，再充填至二片硬明膠膠囊中。

	<u>毫克 / 膠囊劑</u>
(a) 活性成份	2 5 0
(b) 微晶體纖維素	1 2 5
(c) 乳糖 B . P .	1 2 5
(d) 乙基纖維素	1 3
	5 1 3

實例 3 : 可注射調和物

A 調和物

	<u>毫克</u>
活性成份	2 0 0
氫氯酸溶液，0.1M 或	
氫氧化鈉溶液 0.1M 適量至 pH	4 . 0 - 7 . 0
無菌水適量加至	1 0 毫升

活性成份溶於大部份水中 (35 - 40 °C)，pH 再以氫氯酸或氫氧化鈉依所需調至 pH 4 . 0 及 7 . 0 之間。以無菌水加至其體積，再濾過無菌微孔濾膜至無菌的 1 0 毫升褐色玻璃小瓶中 (1 型)，並以無菌封口及外帽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (20)

熔封。

B 調和物

活性成份	1 2 5 毫克
無菌、無熱原、p H 7 磷酸鹽	
緩衝溶液，適量加至	2 5 毫升

實例 4：肌肉注射劑

活性成份	2 0 0 毫克
苯醇	0 . 1 0 克
呋喃糖醇 7 5	1 . 4 5 克
注射用水適量加至	3 毫升

活性成份溶於呋喃糖醇中。再加苯醇並溶解，並加水至 3 毫升。之後混合物過濾（經無菌多孔濾膜）並溶於無菌的 3 毫升褐色玻璃小瓶中（1 型）。

實例 5：糖漿劑

活性成份	2 5 0 毫克
山梨糖醇溶液	1 . 5 0 克
甘油	2 . 0 0 克
苯甲酸鈉	0 . 0 0 5 克
梨子香味	0 . 0 1 2 5 毫升
純水	5 . 0 0 毫升

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (21)

活性成份溶於甘油及大部份水之混合液中。再加苯甲酸鈉水溶液至溶液中，繼而加入山梨糖醇溶液最後是香料。體積以純水加足，再混合均勻。

實例 6：栓劑

	<u>毫克 / 膠囊栓劑</u>
活性成分	250
硬脂 B. P. (Witepsol H-15-Dynamit Nobel)	1770
	—————
	2020

1 / 5 的 Witepsol H 15 熔於最高 45 °C 之蒸汽套鍋中。活性成份經由 200 M 篩加至熔化之基劑中，攪拌地，利用配有 Silverson 之切頭，直到達到均勻的分散相為止。混合物保存在 45 °C 下，剩下的 Witepsol H 5 加至懸液中，再攪拌以確使達均勻的混合物。全部懸液通過 250 M 不銹鋼篩，在繼續攪拌下，令其冷卻至 40 °C。達 38 °C - 40 °C 時，2.02 克混合物填至適當的 2 毫升塑膠模型上。令栓劑冷卻至室溫。

實例 7：陰道栓劑

	<u>毫克 / 栓劑</u>
活性成份	250

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (22)

無水右旋糖	3 8 0
馬鈴薯澱粉	3 6 3
硬脂酸鎂	7
	<hr/>
	1 0 0 0

活性成份直接混合，並將生成的混合物直接壓縮成陰道栓劑。

實例 8：製備 1 - 2 - (羥甲基) - 1 , 3 - 氧硫雜環戊烷 - 5 - 基) - 5 - 氟胞嘧啶

A 方法：(±) - 順式及 (±) - 反式 2 - 苄氧甲基 - 5 - (N₄-乙醯基 - 胞嘧啶 - 1 - 基) - 1 , 3 - 氧硫雜環戊烷，如歐洲專利案 (EP) 0 3 8 2 5 2 6 中所述地製備，且分離成 (±) - 順式及 (±) - 反式異構物。(±) - 順式異構物在 - 7 8 °C 下，以次氯酸三氟甲基酯於氟三氯甲烷 (C C l₃F) 及氯仿中氟化，此依據 Robins, et al. Nucleic Acid Chemistry, Part 2, 8 9 5 - 9 0 0, 1 9 7 8 之方法進行。N₄-乙醯基及 2 - 苄醯基，以二甲胺 / 乙醇移去，並分離出產物，(±) - 順式 - 1 - 2 - (羥甲基) - 1 , 3 - 氧硫雜環戊烷 - 5 - 基) - 5 - 氟胞嘧啶。

B 方法：(±) - 順式與 (±) - 反式 - 2 - 苄醯氧基甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (23)

基 - 5 - (尿嘧啶 - 1 - 基) - 1, 3 - 氧硫雜環戊烷, 如 EP 0 382 526 所述般製備。經以飽和的甲醇性氨, 對 2 - 羥基去保護後, 異構物於矽膠上以 EtOAc / MeOH 為溶離劑 (EP 0 382 526) 而分離。(±) - 順式異構物與醋酸酐 / 吡啶在室溫下反應以生成 2 - 醋酸鹽。溶劑於 < 30 °C 之真空下移去。2 - 醋酸鹽再溶於 CHCl₃ 中, 並以碳酸氫鈉水溶液洗滌。乾燥所分出之有機相, CHCl₃ 再真空下蒸發。(±) - 順式 - 2 - 乙醯氧基甲基 - 5 - (尿嘧啶 - 1 - 基) - 1, 3 - 氧硫雜環戊烷, 如上述地氟化 (A 方法) (係利用 Robins et al 之方法)。5 - F - 尿嘧啶鹼轉化成 5 - F - 胞嘧啶鹼, 係先依據 C. B. Reese, J. Chem. Soc., Perkins I, 1771, 1984 及 W. L. Sung, Nucleic Acids Res., 9, 6139, 1981 之方法, 於環境溫度下利用 1, 2, 4 - 三唑及 2 當量的 4 - 氯苯基二氯磷酸酯 / 無水吡啶中製備 4 - (1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 衍生物。此轉化作用後繼以與先前已用氨壓 0 °C 下飽和之甲醇反應, 且 2 - 醋酸鹽水解生成 (±) - 順式 - 1 - 2 - (羥甲基) - 1, 3 - 氧硫雜環戊烷 - 5 - 基) - 5 - 氟胞嘧啶。

抗病毒活性

依據本發明之綜合物, 進行於經 HIV 感染之 MT 4 細胞分析中抗 - HIV 活性之測試, 如 Averett, D. R.,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....
裝.....
訂.....
線.....

五、發明說明 (25)

表 1

分別抑制劑濃度 (F I C) 之計算
70% 抑制作用

疊氮胸苷 (μ M)	化合物 1* (μ M)	FIC 疊氮胸苷	FIC 化合物 1
0.004	2.5	0.018	0.48
0.01	2.0	0.045	0.38
0.0256	1.6	0.12	0.31
0.06	1.4	0.27	0.26
0.22	—		
—	5.2		

* 化合物 1 是順式 - 1 - 2 - (羥甲基) - 1 , 3 - 氧
硫雜環戊烷 - 5 - 基) - 5 - 氟胞嘧啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

抗病毒性核苷綜合物

本發明揭示核苷衍生物之協同綜合物，含彼之藥學調和物及彼於治療反轉錄病毒感染上之用法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱： Antiviral nucleoside combination)

Synergistic combinations of nucleoside derivatives, pharmaceutical formulations containing said combinations and use of the combinations in the treatment of retroviral infections are disclosed.

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

英國

1991.3.6

9104740.7

199861

修正 81.11.18
本 年 月 日
補充

A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

附件 1 A：第 8 1 1 0 1 6 9 5 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 8 1 年 1 1 月修正

1. 一種用於治療或預防 H I V 感染之藥學組合物，其顯示協同的抗 - H I V 作用，含有以下組份：

(a) 順式 - 1 - (2 - (羥甲基) - 1 , 3 - 氧硫雜環戊烷 - 5 - 基) - 5 - 氟胞嘧啶，或其藥學上可接受性鹽，及

(b) 3' - 疊氮基 - 3' 去氧胸苷或其藥學上可接受性鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之藥學組合物，其中 (a) 組份是順式 - 1 - (2 - (羥甲基) - 1 , 3 - 氧硫雜環戊烷 - 5 - 基) - 5 - 氟胞嘧啶，且 (b) 組份是 3' - 疊氮基 - 3' - 去氧胸苷。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之藥學組合物，其中組份以 (a) 組份對 (b) 組份由 6 0 0 : 1 至 1 : 1 範圍之莫耳濃度比使用。

4. 根據申請專利範圍第 2 項之藥學組合物，其中組份以 (a) 組份對 (b) 組份由 6 0 0 : 1 至 1 : 1 範圍之莫耳濃度比使用。

5. 根據申請專利範圍第 3 項之藥學組合物，其中組份以 (a) 組份對 (b) 組份由 2 5 0 : 1 至 1 0 : 1 範圍之莫耳濃度比使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

6. 根據申請專利範圍第4項之藥學組合物，其中組份以(a)組份對(b)組份由250:1至10:1範圍之莫耳濃度比使用。

7. 根據申請專利範圍第1至6項中任一項之藥學組合物，其係用於人類治療。

8. 根據申請專利範圍第7項之藥學組合物，其係用於治療或預防人類免疫缺失病毒(HIV)感染。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線