

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97197357.1

[43]公开日 1999年9月8日

[11]公开号 CN 1228026A

[22]申请日 97.6.23 [21]申请号 97197357.1

[30]优先权

[32]96.6.25 [33]US [31]60/020,543

[32]96.7.2 [33]US [31]60/021,027

[32]96.7.4 [33]GB [31]9614022.3

[86]国际申请 PCT/EP97/03247 97.6.23

[87]国际公布 WO97/49411 英 97.12.31

[85]进入国家阶段日期 99.2.14

[71]申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72]发明人 马莎·H·圣克莱尔

戴维·W·巴里

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 张平元

权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 用于治疗 HIV 感染的含有 VX478、叠氮胸苷、FTC 和/或 3TC 的复方制剂

[57]摘要

本发明涉及 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-氨基苯基)磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪唑基酯(141W94)、3'-叠氮基-3'-脱氧胸苷(叠氮胸苷),和(2R,顺)-4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮(3TC)(或(2R,顺)-4-氨基-5-氟-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮(FTC),与 3TC 二者选其一)的治疗用复方制剂,该复方制剂具有抗 HIV 活性。本发明还涉及含有所述复方制剂的药物组合物及其治疗 HIV 感染、包括对核苷和/或非核苷抑制剂耐药的 HIV 突变体感染的用途。

权 利 要 求 书

1. 一种复方制剂，含有 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-氨基苯基)磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯、叠氮胸苷和(2R,顺)-4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮。

2. 一种复方制剂，含有 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-氨基苯基)磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯、叠氮胸苷和(2R,顺)-4-氨基-5-氟-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮。

3. 一种复方制剂，含有 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-氨基苯基)磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯或其生理功能性衍生物、叠氮胸苷或其生理功能性衍生物和(2R,顺)-4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮或其生理功能性衍生物。

4. 一种复方制剂，含有 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-氨基苯基)磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯或其生理功能性衍生物、叠氮胸苷或其生理功能性衍生物和(2R,顺)-4-氨基-5-氟-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮或其生理功能性衍生物。

5. 权利要求 3 的复方制剂，其中 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-氨基苯基)磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯：叠氮胸苷：(2R,顺)-4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮的比例为 1-20: 1-20: 1-10(重量)。

6. 权利要求 1-5 中任意一项的复方制剂用于药物。

7. 权利要求 1-5 中任意一项的复方制剂用于治疗 HIV 感染。

8. 权利要求 1-5 中任意一项的复方制剂用于治疗对核苷或非核苷抑制剂耐药的 HIV 感染。

9. 权利要求 1-5 中任意一项的复方制剂用于治疗对叠氮胸苷、拉米夫定、去羟肌苷、扎西他滨或 D4T 耐药的 HIV 感染。

10. 权利要求 1-5 中任意一项的复方制剂用于治疗 AIDS。

11.含有权利要求1-5中任意一项的复方制剂以及一种或多种可药用载体的药物制剂。

12.单位剂量形式的权利要求11所述的制剂。

13.在感染的动物中治疗HIV感染的方法，该方法包括用治疗有效量的权利要求1-5中任意一项所定义的复方制剂处理所述动物。

14.权利要求13的方法，其中至少两种复方制剂的组分是同时给药。

15.权利要求13的方法，其中至少两种复方制剂的组分是顺序给药。

16.权利要求13的方法，其中的复方制剂以单独的组合制剂给药。

17.权利要求13-16中任意一项的方法，其中所述动物是人。

18.3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-氨基苯基]磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯在生产用于和叠氮胸苷和(2R,顺)-4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮同时或顺序给药以治疗HIV感染的药物中的用途。

19.叠氮胸苷在生产用于和3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-氨基苯基]磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯或(2R,顺)-4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮同时或顺序给药以治疗HIV感染的药物中的用途。

20.(2R,顺)-4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮在生产用于和3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-氨基苯基]磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯或叠氮胸苷同时或顺序给药以治疗HIV感染的药物中的用途。

21.3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-氨基苯基]磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯在生产用于和叠氮胸苷和(2R,顺)-4-氨基-5-氟-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮同时或顺序给药以治疗HIV感染的药物中的用途。

22.叠氮胸苷在生产用于和3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-氨基苯基]磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯或(2R,顺)-4-氨基-5-氟-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮同时或顺序给药以治疗HIV感染的药物中的用途。

23.(2R,顺)-4-氨基-5-氟-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮在生产用于和 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-氨基苯基)磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯或叠氮胸苷同时或顺序给药以治疗 HIV 感染的药物中的用途。

5 24.权利要求 18-23 中任意一项所述的用途,用于治疗对核苷或非核苷抑制剂耐药的 HIV 感染。

25.权利要求 18-23 中任意一项所述的用途,用于治疗 AIDS 相关性病症或 AIDS 痴呆综合征。

10 26.一种患者用包装,含有至少一种选自 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-氨基苯基)磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯、叠氮胸苷和 (2R,顺)-4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮的活性成分以及指导所有三种活性成分如何使用的包装说明书。

15 27.一种患者用包装,含有至少一种选自 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-氨基苯基)磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯、叠氮胸苷和(2R,顺)-4-氨基-5-氟-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮的活性成分以及指导所有三种活性成分如何使用的包装说明书。

说明书

用于治疗 HIV 感染的含有 VX478、

叠氮胸苷、 FTC 和/或

5

3TC 的复方制剂

本发明涉及 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-氨基苯基)磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸, 四氢-3-咪喃基酯(其它名称: (3S)-四氢-3-咪喃基的 N-((1S,2R)-3-(4-氨基-N-异丁基苯磺酰氨基)-1-苄基-2-羟基-丙基)氨基甲酸酯, 4-氨基-N-((2syn,3S)-2-羟基-4-苯基-3-((S)-四氢咪喃-3-基氧羰基氨基)-丁基)-N-异丁基-苯磺酰胺, 141W94, VX-478)、 3'-叠氮基-3'-脱氧胸苷(叠氮胸苷), 和(2R,顺)-4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷(oxathiolan)-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮(3TC, 拉米夫定)(或(2R,顺)-4-氨基-5-氟-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮(FTC), 与拉米夫定二者选其一)的治疗用复方制剂, 该复方制剂具有抗 HIV 活性。本发明还涉及含有所述复方制剂的药物组合物及其治疗 HIV 感染、包括治疗对核苷和/或非核苷抑制剂耐药的 HIV 突变体感染的用途。

叠氮胸苷(zidovudine)是目前公认的一种用于治疗 and/或预防 HIV 感染、包括相关的临床病症如 AIDS、AIDS 相关性综合症(ARC)、AIDS 痴呆综合症(ADC)以及对患有无症状 HIV 感染或抗-HIV 抗体呈阳性的患者进行治疗的非常重要且有效的化疗剂。用叠氮胸苷治疗可延长无症状 HIV 感染患者的无疾病间期并延缓有症状患者的死亡。

随着叠氮胸苷在治疗所述感染和病症中的广泛临床应用, 现已发现在某些经过了长期治疗的情况中, 病毒可能会对叠氮胸苷产生一定程度的抗药性, 从而失去了对该药物的敏感性。

已发现含有代替了糖残基的氧硫杂环己烷(oxathiolane)残基的核苷类似物, 例如欧洲专利申请号 384536 中所描述的核苷、特别是 4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮(BCH-189)具有抗 HIV 活性。BCH-189 是一种外消旋混合物, 尽管各对映体对 HIV 同样有效, 但(-)-对映体的细胞毒性明显低于(+)-对映体。(-)-对映体的化学

名称为(2R,顺)-4-氨基-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮, 现在称为 3TC 或拉米夫定(lamivudine)。

国际申请号 WO92/14743 记载了另一种氧硫杂环己烷核苷类似物
5 (2R,顺)-4-氨基-5-氟-1-(2-羟甲基-1,3-氧硫杂环己烷-5-基)-(1H)-嘧啶-2-酮, 通常称为 FTC 或 524W91。

3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-氨基苯基)磺酰基](2-甲基丙基)-氨基]-2-羟基-1-苯甲基)丙基]氨基甲酸四氢-3-咪喃基酯(141W94)是一种具有
10 HIV 天冬氨酰蛋白酶抑制活性的磺胺药物。141W94 特别适用于抑制 HIV-1 和 HIV-2 病毒。病毒蛋白前体的加工需要病毒编码的蛋白酶, 该蛋白酶是病毒复制所必需的。干扰蛋白前体的加工可以抑制感染性病毒颗粒的形成。因此, 病毒蛋白酶的抑制剂可用于预防或治疗慢性和急性病毒感染。

目前对 HIV 感染的治疗很大程度上依赖于使用核苷逆转录酶抑制剂如叠氮胸苷、双脱氧腺苷(ddI)、扎西他宾(ddC)和 stavudine(d4T)的
15 单独治疗。但是, 这些药物最终将会因为出现 HIV 抗药性突变体或由于毒性而使效力降低。因此, 需要新的治疗方法。

叠氮胸苷与 ddC 或 ddI 的复方制剂在 HIV 感染的患者中显示出了很有前景的结果(新英格兰医学杂志, 1992, 329(9) 581-587, 以及 Program
20 Abstract 1993 9R AIDS 国际会议, 摘要 US-B25-1)。叠氮胸苷和 3TC 的复方制剂也已研究并广泛报道。但是, 应当注意到这些结果是令人惊奇的, 因为具有相同作用位点的药物通常是拮抗性的或相加的(Rev. Infect. Dis, 1982, 4, 255-260)。

出人意料的是, 我们发现通过将 141W94、叠氮胸苷和 3TC(或 FTC, 与 3TC 二者选其一)联合可以生成协同的抗 HIV 效果。本发明的特点是,
25 使用该药物复方制剂可以产生协同的抗病毒效果、更完全的病毒抑制作用、在更长的时间内抑制病毒、防止抗药性 HIV 突变体的出现并且更好地控制与药物有关的毒性。

本发明的复方制剂中, 可用化合物 FTC 代替 3TC。

一方面, 本发明提供含有 141W94 或其生理功能性衍生物、叠氮胸
30 苷或其生理功能性衍生物和 3TC(或 FTC, 与 3TC 二者选其一)或其生理功能性衍生物的复方制剂。

可以理解，叠氮胸苷可以以酮或烯醇互变异构体的形式存在，采用该互变异构体形式也包括在本发明的范围内。所用 3TC 通常为基本不含相应的(+)-对映体，也就是说相应的(+)-对映体的含量不超过 5 % (重量)、优选不超过 2 % (重量)、特别是不超过 1 % (重量)。

5 本文所用的术语“生理功能性衍生物”包括 141W94、叠氮胸苷或 3TC 的所有生理可接受的盐、醚、酯、所述酯的盐；或这些化合物及其生理功能性衍生物的溶剂化物；或在施用于接受者后能够提供(直接地或间接地)所述化合物或其抗病毒活性代谢物或残留物的其它化合物。

10 根据本发明，优选的酯彼此独立地选自：(1)羧酸酯，其中，酯基中羧酸部分的非羰基部分选自直链或支链烷基(例如甲基、正丙基、叔丁基或正丁基)、环烷基、烷氧基烷基(例如甲氧甲基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧基烷基(例如苯氧基甲基)、芳基(例如，被例如卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基任意取代的苯基)或氨基；(2)磺酸酯，例如烷基磺酰基或芳烷基磺酰基(例如甲磺酰基)；(3)氨基酸酯(例如 L-缬氨酰基或 L-异亮氨酰基)
15 和(4)膦酸酯。除非另有说明，这些酯中所存在的任何烷基部分均优选含有 1-18 个碳原子，特别是含有 1-6 个碳原子，更优选含有 1-4 个碳原子。这些酯中所存在的任何环烷基部分均优选含有苯基。以上所提到的所有化合物均包括它们的生理可接受的盐。

特别优选的酯是叠氮胸苷、3TC(该化合物可选择性地被封锁)或
20 FTC 的单、二和三磷酸酯，或在施用于人体后能够提供(直接或间接地)所述单、二和三磷酸酯的其它化合物。

141W94、叠氮胸苷或 3TC 及其生理可接受衍生物的生理可接受盐的例子包括从适宜的碱衍生出的盐，例如碱金属盐(例如钠盐)、碱土金属盐(例如镁盐)、铵盐或 NX_4^+ (其中 X 是 C_{1-4} 烷基)。氮原子或氨基的生理可接受盐包括有机羧酸如乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、羟乙基磺酸、
25 乳糖酸、琥珀酸；有机磺酸如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸和无机酸如盐酸、硫酸、磷酸和氨基磺酸的盐。化合物的羟基的生理可接受盐包括所述化合物的阴离子与适宜的阳离子如 Na^+ 、 NH^+ 和 NX_4^+ (其中 X 是 C_{1-4} 烷基)相结合所生成的盐。

30 对于治疗应用，141W94、叠氮胸苷和 3TC 的盐应是生理可接受的，即它们应从生理可接受的酸或碱制得。但是，不是生理可接受的酸

或碱的盐也是有用的，例如，可用于制备或纯化生理可接受的化合物。所有的盐、无论其是否是从生理可接受的酸或碱制得的，均包括在本发明的范围内。

141W94 或其生理功能性衍生物、叠氮胸苷或其生理功能性衍生物和 3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)或其生理功能性衍生物的复方制剂，以下将称为本发明的复方制剂。

本发明还提供本发明的复方制剂用于治疗 HIV 感染的用途，所述 HIV 感染包括对核苷抑制剂、特别是叠氮胸苷、3TC、FTC、ddI、ddC 或 d4T 或其复方制剂以及非核苷抑制剂如奈韦拉平(BI-RG-587)、洛韦胺(α -APA)和 delavuridine(BHAP)耐药的 HIV 突变体的感染。此外，本发明的复方制剂特别适用于治疗 AIDS 及相关的临床病症如 AIDS 相关性综合征(ARC)、进行性扩散性淋巴结病(PGL)、卡波济氏肉瘤、血小板减少性紫癜、AIDS 相关性神经病如 AIDS 痴呆综合征、多发性硬化或热带性下肢轻瘫，以及抗-HIV 抗体阳性和 HIV 阳性的情况，包括无症状患者。

另一方面，本发明提供在感染的动物例如哺乳动物、包括人中治疗 HIV 感染的方法，该方法包括，将所述动物用治疗有效量的 141W94、叠氮胸苷和 3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)或它们的生理功能性衍生物的复方制剂进行治疗。

本文所述的治疗包括预防以及治疗已经确定的感染或症状。

可以理解，复方制剂的化合物可以以相同或不同的药物制剂形式同时给药或者顺序给药。如果是顺序给药，则第二种和第三种活性成分给药的延迟不应导致活性成分联合用药的协同治疗效果的损失。还应当理解，141W94、叠氮胸苷和 3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)或它们的生理功能性衍生物，无论是同时给药或是顺序给药，均可以单独地进行给药或以混合物或其任意组合的形式给药。优选将 141W94、叠氮胸苷和 3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)以分别的药物制剂同时或顺序给药，更优选同时给药。

本发明还提供 141W94 在生产药物中的用途，所述药物用于和叠氮胸苷及 3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)同时给药或顺序给药，分别用于治疗 and/或预防 HIV 感染和上述的有关临床病症。可以理解，

141W94、叠氮胸苷或 3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)或其各种组合形式均可用于生产上述药物。

在例如 1-20: 1-20: 1-10(重量)、优选 1-10: 1-10: 1-5(重量)、特别是 1-3: 1-3: 1-2(重量)的比例下，可以观察到 141W94、叠氮胸苷和 3TC(或
5 FTC，与 3TC 二者选其一)或它们的生理功能性衍生物的复方制剂的协同效果。活性成分的常用比例包括 8: 1: 2、7: 1: 2、6: 1: 2 和 3: 1: 2
141W94: 叠氮胸苷: 3TC。

复方制剂中各化合物的用量通常为在单独使用时能够显示出抗病毒活性的量。

10 当然，有效地作为抗 HIV 剂所需的 141W94、叠氮胸苷和 3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)复方制剂的量可以变化并最终应由医师决定。应考虑的因素包括给药途径和制剂的性质，动物的体重、年龄和一般情况，以及所治疗疾病的性质和严重程度。

通常，对人给药时，141W94 的适宜剂量为 5-100mg/kg 体重/天，
15 最好是 8-70mg/kg 体重/天，优选 8-50 mg/kg 体重/天。

叠氮胸苷的适宜剂量为 3-120mg/kg 体重/天，优选 6-90mg/kg 体重/天，更优选 10-30 mg/kg 体重/天。

3TC 的适宜剂量为约 0.3-约 60mg/kg 体重/天，优选 0.75-35mg/kg 体重/天，更优选 1.5-20 mg/kg 体重/天，例如 1-10mg/kg 体重/天。

20 FTC 的适宜剂量为约 0.3-约 60mg/kg 体重/天，优选 0.75-35mg/kg 体重/天，更优选 1.5-20 mg/kg 体重/天，例如 1-10mg/kg 体重/天。

除非另有说明，活性成分的重量均以药物本身计算。对于 141W94、叠氮胸苷、3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)的生理功能性衍生物或它们的溶剂化物，该数值应成比例的增加。优选将所需的剂量在一天内分
25 成一个、两个、三个、四个、五个、六个或多个亚剂量以适当的间隔给药。这些亚剂量可以以单位剂量的形式给药，例如每单位剂量形式含有 1-1500mg、优选 5-1000mg、首选 10-700mg 活性成分。或者，可以根据患者病情的需要以连续输注的形式给药。

可以称为活性成分的复方制剂组分可以以常规方式向动物、例如哺乳
30 动物包括人给药进行治疗。

尽管可以将复方制剂的活性成分以原料化学产品的形式给药，但优

选将它们以药物制剂的形式给药。本发明的药物制剂含有本发明的复方制剂和一种或多种可药用载体或赋形剂以及选择性的其它治疗剂。所述载体必需能够与配方中的其它成分相容并且对接受者本身无害。当复方制剂的各组分是分别进行给药时，通常将它们均以药物制剂的形式给
5 药。除非另有说明，此后所指的制剂是指含有复方制剂或其组分的制剂。

141W94、叠氮胸苷和 3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)或它们的生理功能性衍生物的复方制剂通常可以是单位剂型的药物制剂的形式。适当的单位剂型制剂含有 10mg-3g 如 50mg-3g，例如 100mg-2g 各
10 活性成分。

还可以将任意两种活性成分混合制成单位剂型，用于和第三种活性成分同时或顺序给药，例如，一般的单位制剂可以含有 141W94 和叠氮胸苷各 50mg-3g，优选 141W94 和叠氮胸苷各 100mg-2g；或 141W94 和 3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)各 50mg-3g，优选 141W94 和 3TC(或
15 FTC，与 3TC 二者选其一)各 100mg-2g。

另一方面，本发明还提供含有选自 141W94、叠氮胸苷和 3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)或它们的生理功能性衍生物的至少两种活性成分和可药用载体的单位剂型。

可以理解，施用选自 141W94、叠氮胸苷和 3TC(或 FTC，与 3TC
20 二者选其一)的两种活性化合物是本发明的必要部分，并优选在施用剩余的第三种活性成分前进行。优选 141W94 和叠氮胸苷、141W94 和 3TC 以及 141W94 和 FTC 的复方制剂，特别是 141W94 和叠氮胸苷的复方制剂。

此外，我们发现，当将上述化合物联合时，也可以观察到协同效果。

25 又一方面，本发明提供含有选自 141W94、叠氮胸苷和 3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)的两种化合物的复方制剂，条件是这两种化合物不是叠氮胸苷和 3TC。优选将该复方制剂与剩余的第三种化合物同时或顺序给药。

药物制剂通常以“患者用包装(patient packs)”开处方给患者，该包
30 装将整个疗程包在一个包装内，通常为发泡包装。患者用包装优于传统的处方，因为药剂师将大包装(bulk supply)分成了患者用的药物小包装，

从而患者总会得到包含在患者用包装中的包装说明书，而在传统处方中通常没有这些包装说明书。已经证实加入包装说明书可以改善患者对医师指导的依从性，从而使治疗更为有效。

可以理解，通过含有指导患者正确使用本发明之包装说明书的单个患者用包装或各制剂的患者用包装来施用本发明的复方制剂是本发明的另一个优点。

另一方面，本发明提供含有至少一种本发明复方制剂中的活性成分141W94、叠氮胸苷、3TC或FTC以及本发明复方制剂的使用指导说明书的三重包装(triple package)。

10 另一方面，本发明还提供含有用于分别给药的141W94或其生理功能性衍生物、叠氮胸苷或其生理功能性衍生物和3TC(或FTC)或其生理功能性衍生物的三重包装。

制剂包括适于口服、直肠、鼻内、局部(包括经皮、颊部和舌下)、阴道内或胃肠外(包括皮下、肌肉内、静脉内和真皮内)给药的制剂。所述制剂通常可以是单位剂型并且可以通过药剂学领域熟知的任何方法进行制备。所述方法代表了本发明的另一个特点，该方法包括将活性成分与载体混合的步骤，所述载体包括一种或多种助剂。通常，所述制剂通过将活性成分与液体载体或细的固体载体或上述两种载体均匀、紧密地混合而制得，如需要，可将产物成型。

20 适于口服给药的本发明的制剂可以是离散单元，例如含有预定量活性成分的胶囊、caplet、扁囊剂或片剂；散剂或颗粒剂；在含水或不含水液体中的溶液或混悬液；或是水包油乳液或油包水乳液。活性成分还可以是大丸剂、干药糖剂或糊剂。

片剂可以通过压制或模制而制得，可选择性地加入一种或多种助剂。压制的片剂可通过在适宜的机器中将自由流动形式(如粉末或颗粒形式)的活性成分压片而制得，并可选择性地掺入粘合剂(例如聚维酮、明胶、羟丙甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如淀粉甘醇酸钠、交联的聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂。模制的片剂可通过将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物在适宜的机器中模制得到。可将片剂选择性地进行包衣或划痕，并可将其配制成可以缓释或控释活性成分的剂型，例如，使用各种比例的羟

丙甲基纤维素来达到所需的释放曲线。可将片剂选择性地用肠溶包衣进行包衣，以便能在胃部之外的肠道部分释放。

适于在口内局部给药的制剂包括：活性成分包含在矫味基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中的糖锭；活性成分包含在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的软锭剂；以及活性成分包含在适宜液体载体中的漱口剂。用于直肠给药的制剂可以是含有适宜基质如可可脂或水杨酸酯的栓剂形式。

局部给药还可以采用经皮离子透入装置。

适于阴道内给药的制剂可以是含有活性成分以及本领域已知的适宜载体的阴道栓、棉塞、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂。

其中的载体是固体的直肠给药用药物制剂首选为单位剂型的栓剂。适宜的载体包括可可脂和本领域常用的其它材料。栓剂可以通过将活性成分与软化或熔融的载体混合，随后冷却并在模具中成型而制得。

适于胃肠外给药的制剂包括：含水和不含水的等渗无菌注射液，该注射液可含有抗氧剂、缓冲剂、抑菌剂和可以使该制剂与接受者的血液等渗的溶质；可含有悬浮剂和增稠剂的含水和不含水无菌混悬液；用于将化合物定向于血液成分或一种或多种器官的脂质体或其它微粒。该制剂可以是单剂量或多剂量密封容器，例如安瓿和小瓶，并可在冷冻干燥条件下保存，从而仅需在临用前加入无菌液体载体如注射用水即可。临时注射液和混悬液可用前述的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

优选的单位剂型制剂是含有前述活性成分的每日剂量或每日亚剂量或其适当的部分的制剂。

应当理解，除上述具体提到的成分外，本发明的制剂还可含有用于所述制剂类型的本领域的常规试剂，例如，适用于口服给药的制剂可含有例如甜味剂、增稠剂和矫味剂等试剂。

本发明复方制剂的化合物可以通过常规方法制得。叠氮胸苷可以通过例如美国专利 4724232 中所述的方法制备，该文献引入本文作为参考。叠氮胸苷还可从 Aldrich 化学公司, Milwaukee, WI 53233, USA 得到。

141W94 可以通过 PCT 申请 WO 94/05639 中所述的方法制备，该文献引入本文作为参考。

3TC 的制备方法记载于国际专利申请号 WO 91/17159 、 WO

92/20669 和 WO 95/29174，所述文献引入本文作为参考。

FTC 的制备方法记载于国际专利申请号 WO 92/14743，该文献引入本文作为参考。

以下实例仅以说明为目的，并不想以任何方式限制本发明的范围。

- 5 “活性成分”指 141W94、叠氮胸苷、3TC(或 FTC，与 3TC 二者选其一)或它们的混合物或任何上述化合物的生理功能性衍生物。

实施例 1: 片剂

- 10 以下制剂 A、B 和 C 通过将各成分用聚维酮的溶液湿法制粒，然后加入硬脂酸镁并压片而制得。

制剂 A

	<u>mg/片</u>
活性成分	250
乳糖 B.P.	210
聚维酮 B.P.	15
淀粉甘醇酸钠	20
硬脂酸镁	5
	——
	500

制剂 B

	<u>mg/片</u>
活性成分	250
乳糖 B.P.	150
Avicel PH 101	60
聚维酮 B.P.	15
淀粉甘醇酸钠	20
硬脂酸镁	5
	——
	500

制剂 C

	<u>mg/片</u>
活性成分	250
乳糖 B.P.	200
淀粉	50
聚维酮	5
硬脂酸镁	4
	——
	359

以下制剂 D 和 E 通过将混合的活性成分直接压片制得。制剂 E 中的乳糖是直接压片型的(Dairy Crest- “ Zeparox ”)。

5 制剂 D

	<u>mg/片</u>
活性成分	250
预胶化淀粉 NF15	150
	——
	400

制剂 E

	<u>mg/片</u>
活性成分	250
乳糖 B.P.	150
Avicel	100
	——
	500

10

制剂 F(控释制剂)

该制剂通过将各成分用聚维酮的溶液湿法制粒，然后加入硬脂酸镁

并压片而制得。

	<u>mg/片</u>
活性成分	500
羟丙甲基纤维素 (Methocel K4M Premium)	112
乳糖 B.P.	53
聚维酮 B.P.	28
硬脂酸镁	7
	——
	700

药物释放持续约 6-8 小时， 12 小时后结束。

实施例 2: 胶囊剂

5 制剂 A

胶囊剂通过将实施例 1 制剂 D 的各成分混合并填充到两节的硬明胶胶囊中制得。制剂 B(见下)以相同的方式制备。

制剂 B

	<u>mg/胶囊</u>
活性成分	250
乳糖 B.P.	143
淀粉甘醇酸钠	25
硬脂酸镁	2
	——
	420

10

制剂 C

	<u>mg/胶囊</u>
活性成分	250
Macrogel 4000 B.P.	350
	——

制剂 C 的胶囊通过将 Macrogel 4000 B.P. 熔融, 将活性成分分散在熔融物中并将该熔融物填充到两节的硬明胶胶囊中制得。

制剂 D

	<u>mg/胶囊</u>
活性成分	250
卵磷脂	100
花生油	100
	——
	450

- 5 制剂 D 的胶囊可通过将活性成分分散在卵磷脂和花生油中, 然后将该分散液填充到软的弹性明胶胶囊中制得。

制剂 E

	<u>mg/胶囊</u>
活性成分	150.0
维生素 E TPGS	400.0
聚乙二醇 400 NF	200.5
丙二醇 USP	39.5

- 10 将 4 公斤(kg)维生素 E TPGS(来自 Eastman Chemical Co.)于 50 ℃ 下加热至液化。向该液化的维生素 E TPGS 中加入 2.005kg 加热至 50 ℃ 的聚乙二醇 400(PEG400)(低醛, <10ppm, 来自 Union Carbide 或 Dow 化学公司)并混合至形成均匀的溶液。将得到的溶液加热至 65 ℃, 将 1.5kg 活性成分溶于液化的维生素 E TPGS 和 PEG400 中。室温下加入 0.395kg 丙二醇并混合至形成均匀的溶液。将溶液冷却至 28-35 ℃。然后将该溶液脱气。
- 15 优选将该混合物用胶囊填充机在 28-35 ℃ 下, 以填充重量等于 150mg 不含挥发性物质的化合物包封在 12 号长椭圆形的白色不透明软明胶胶囊中。将胶囊壳干燥至水分含量恒定为 3-6 %, 壳硬度为 7-10 牛顿, 然后置于适宜的容器中。

制剂 F(控释胶囊)

如下控释胶囊制剂通过将成分 a、b 和 c 用挤出机挤出，随后将挤出物球化处理并干燥进行制备。然后将干燥的微球用控释膜(d)进行包衣并填充到两节的硬明胶胶囊中。

		<u>mg/胶囊</u>
(a)	活性成分	250
(b)	微晶纤维素	125
(c)	乳糖 B.P.	125
(d)	乙基纤维素	13
		<hr/>
		513

实施例 3: 可注射制剂

10 制剂 A

	<u>mg</u>
活性成分	200
0.1M 盐酸溶液或 0.1M 氢氧化钠溶液 适量至 pH	4.0-7.0
无菌水 适量至	10ml

将活性成分溶于大部分水(35 °C-40 °C)中并根据需要用盐酸或氢氧化钠将 pH 调至 4.0-7.0。然后加水至所需体积，用无菌微孔滤纸过滤到无菌的 10ml 琥珀色玻璃小瓶(1 型)中，用无菌塞密封后包封。

15 制剂 B

活性成分	125mg
无菌、无热源，pH 7 磷酸盐缓冲液，适量至	25ml

实施例 4: 肌肉内注射液

活性成分	200mg
苿醇	0.10g
四氢呋喃聚乙二醇醚	1.45g
注射用水适量至	3.00ml

将活性成分溶于四氢呋喃聚乙二醇醚。然后加入苿醇并溶解，加水至 3ml。然后将混合物用无菌微孔滤纸过滤并密封在无菌的 3ml 琥珀色玻璃小瓶(1 型)中。

5

实施例 5: 糖浆

活性成分	250mg
山梨糖醇溶液	1.50g
甘油	2.00g
苯甲酸钠	0.005g
矫味剂, 桃味 17.42.3169	0.0125ml
纯净水适量至	5.00ml

将活性成分溶于甘油和大部分水的混合物中。然后向该溶液中加入苯甲酸钠水溶液，随后加入山梨糖醇溶液，最后加入矫味剂。用纯净水加至所需体积并充分混合。

10

实施例 6: 栓剂

	mg/粒栓剂
活性成分	250
硬脂 B.P.(Witepsol H15-Dynamie Nobel)	1770
	—————
	2020

15 将五分之一的 Witepsol H15 在蒸汽夹套锅中于 45 ℃ 的最高温度下熔融。将活性成分用 200µm 的筛过筛，然后在用带有切割头(cutting head)的 Silverson 搅拌器搅拌下加入到熔融的基质中，直至形成均匀的分散体。将混合物保持在 45 ℃，将剩余的 Witepsol H15 加入到该混悬液中并搅拌，以确保混合均匀。将全部混悬液通过 250µm 不锈钢筛，然后在连续搅拌

下冷却至 45 °C。在 38 °C-40 °C 的温度下，将 2.02g 混合物填充到适宜的 2ml 塑料模具中。将该栓剂冷却至室温。

实施例 7: 阴道栓

	mg/粒阴道栓
活性成分	250
无水葡萄糖	380
土豆淀粉	363
硬脂酸镁	7
	<hr/>
	1000

- 5 将上述成分直接混合并将得到的混合物直接压制得到阴道栓。

生物学试验结果

最高和最低血浆浓度

- 10 该研究中所用的毫摩尔浓度的最高和最低值来自于临床测定的最高和最低血浆浓度。这些数值用来反应当使用治疗剂量的各药物作为单一试剂时，在患者体内达到的真实的最高和最低浓度。

单独的或复方形式的抗病毒活性

- 15 抗 HIV 试验: 若无另外说明，培养用 1 型人 T - 细胞亲淋巴性病毒转化的细胞系 MT4 并用 HIV-1 3B 毒株或 MN 毒株(Advanced Biotechnologies Inc., Columbia, Maryland)以造成 MT4 细胞生长减少 50 % 所需量的 10 倍($10 \times \text{TCID}_{50}$, 2×10^4 噬菌斑形成单位/孔)感染。还制备模拟感染的细胞。培养 1 小时后，将细胞用移液管以 12×10^4 细胞/孔的量移到 96 孔平板上。所述孔中含有不同浓度的叠氮胸苷和最高或
- 20 最低血浆浓度的 141W94 和 1592U89。将感染的 T-类淋巴母细胞培养 5 天以便进行 HIV-1 介导的生长抑制。然后用 28 μ l 5 % Nonidet P-40(Sigma) 的磷酸盐缓冲液(PBS)处理并将 60 μ l 样品转移到底部铺有滤纸的 96 孔平板(Idexx Corp.)上。将平板置于自动分析仪(Idexx Screen Machine)内，该仪器向各孔中加入 propidium 碘化物，完成一系列的洗涤，然后测定

生成的荧光(E)。已证实荧光与细胞数直接相关,从而可对 HIV-1 介导的细胞病变作用(CPE)进行定量。经测定,未感染的细胞具有 0 % CPE,感染的未处理细胞具有 100 % 的 CPE。对 HIV-1 诱导 CPE 的抑制作用百分比和 IC₉₅s(95 % 抑制浓度)进行了测定。

- 5 图 1 图示说明了 141W94、叠氮胸苷和 3TC 联用和 141W94、叠氮胸苷或 3TC 单独使用的比较结果。

说明书附图

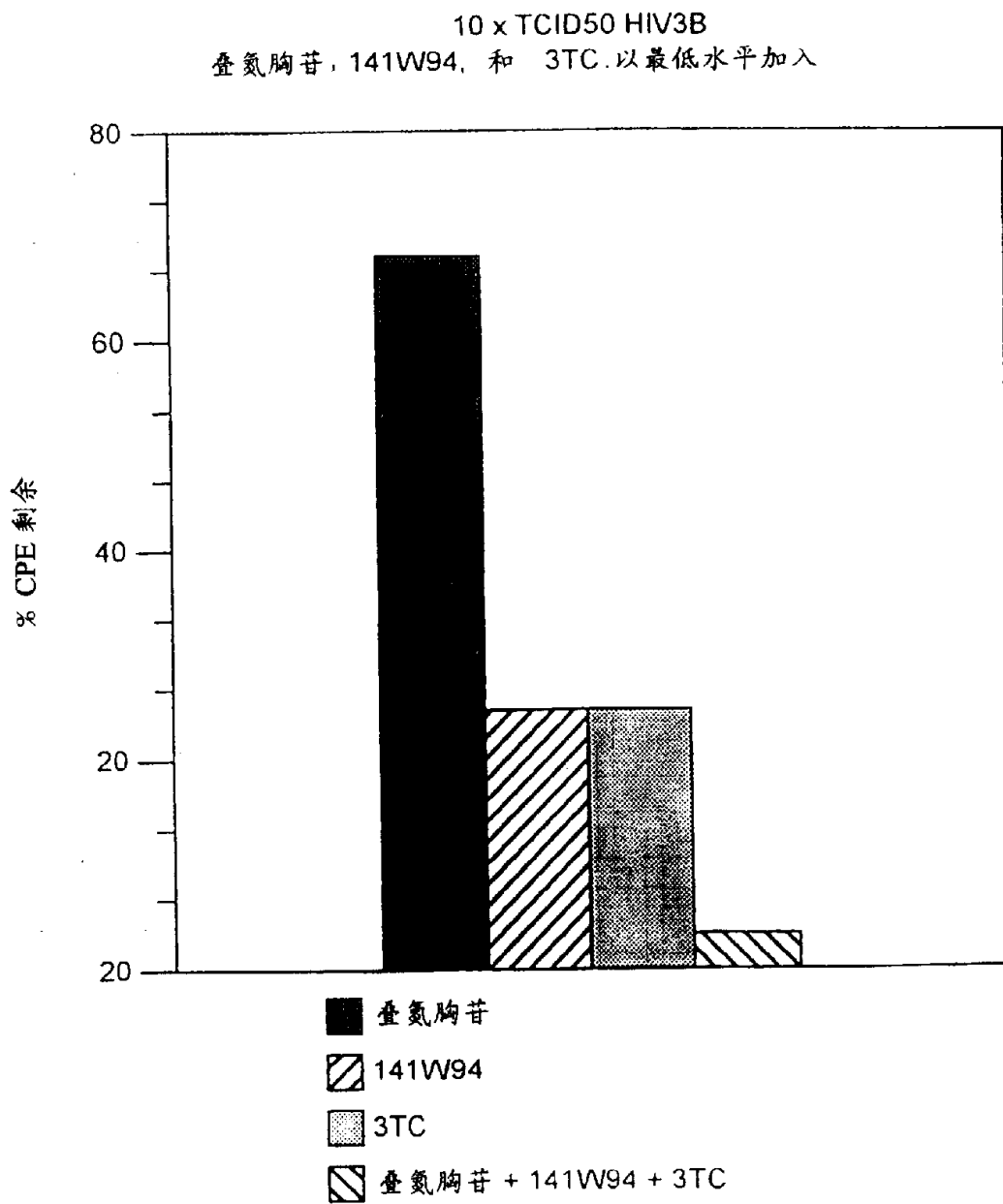


图 1