

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-538319

(P2004-538319A)

(43) 公表日 平成16年12月24日(2004.12.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 B O 6 3
A 6 1 K 31/192	A 6 1 K 31/192	4 C O 8 4
A 6 1 P 1/10	A 6 1 P 1/10	4 C 2 O 6
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 52 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-518438 (P2003-518438)	(71) 出願人	500086515
(86) (22) 出願日	平成14年7月1日 (2002.7.1)		ミリアド・ジェネティックス・インコーポ
(85) 翻訳文提出日	平成16年1月5日 (2004.1.5)		レイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/022289		アメリカ合衆国84108ユタ州ソルト・
(87) 国際公開番号	W02003/013424		レイク・シティ、ワカラ・ウェイ320番
(87) 国際公開日	平成15年2月20日 (2003.2.20)	(74) 代理人	100099623
(31) 優先権主張番号	60/302, 533		弁理士 奥山 尚一
(32) 優先日	平成13年6月29日 (2001.6.29)	(74) 代理人	100096769
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 有原 幸一
(31) 優先権主張番号	10/186, 371	(74) 代理人	100107319
(32) 優先日	平成14年6月28日 (2002.6.28)		弁理士 松島 鉄男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ザヴィッツ, ケントン
			アメリカ合衆国ユタ州84103, ソルト
			・レイク・シティ, ノース・1・ストリー
			ト 321
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗-HIV治療のためのR-NSAID化合物の用途

(57) 【要約】

本発明は、HIV感染症患者を治療する方法を提供する。本発明の方法は、治療的に有効な量のR-NSAIDまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルを含有する組成物を患者に投与するステップを含む。本発明の組成物は、S-NSAIDを実質的に含有しない。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療的に有効な量の R - N S A I D を含み、R - N S A I D の S - エナンチオマーを実質的に含有しない組成物を患者に投与するステップを含む、患者の H I V 感染症を治療する方法。

【請求項 2】

R - N S A I D がアリアルプロピオン酸または製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R - N S A I D が、R - フルルビプロフェン、R - ケトプロフェン、R - ナプロキセン、R - チアプロフェン酸、R - スプロフェン、R - カルプロフェン、R - ピルプロフェン、R - インドプロフェンおよび R - ベノキサプロフェンからなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。 10

【請求項 4】

R - N S A I D が R - ケトロラクである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

R - N S A I D が R - エトドラクである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

治療的に有効な量の R - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルを含み、S - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルを実質的に含有しない組成物を患者に投与するステップを含む、患者の H I V 感染症を治療する方法。 20

【請求項 7】

S - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルに対する R - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルの比が重量で少なくとも 90 : 10 である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

S - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルに対する R - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルの比が重量で少なくとも 99 : 1 である、請求項 6 に記載の方法。 30

【請求項 9】

組成物が約 0 . 1 m g ~ 2 0 0 0 m g の R - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルを含有する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

1 日あたり約 1 0 m g ~ 4 0 0 0 m g の R - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルを患者に投与する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 11】

組成物が 1 つ以上の他の抗 - H I V 化合物をさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

1 つ以上の抗 - H I V 化合物が、ジドブジン、ラミブリン、スタブジン、D M P - 2 6 6 、リトナビル、ネルフィナビル、アバカビル、インジナビル、1 4 1 - W 9 4 、デラビルジン、インジナビル、およびサキナビル、テノフォビルおよび T - 2 0 からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の方法。 40

【請求項 13】

製薬学的に許容されうる塩が、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 14】

エステルが、炭素原子数 1 ~ 6 のアルキルエステルである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 15】

治療的に有効な量の R - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくは 50

はエステルと、

H I V 逆転写酵素阻害剤、H I V プロテアーゼ阻害剤、H I V インテグラーゼおよびH I V 融合阻害剤からなる群から選択され、S - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルを実質的に含有しない抗 - H I V 化合物とを含む、H I V 感染症を治療するのに有用な組成物。

【請求項 16】

抗 - H I V 化合物が、ジドブジン、ラミブリン、スタブジン、D M P - 266、リトナビル、ネルフィナビル、アバカビル、インジナビル、141 - W94、デラビルジン、インジナビル、およびサキナビル、テノフォビルおよびT - 20からなる群から選択される、請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 17】

予防的に有効な量のR - N S A I D を含み、R - N S A I D のS - エナンチオマーを実質的に含有しない組成物を、このような予防を必要としている個人に投与するステップを含む、A I D S を予防する方法。

【請求項 18】

R - N S A I D がアリアルプロピオン酸または製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

R - N S A I D がR - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルである、請求項 18 に記載の方法。

20

【請求項 20】

組成物が、H I V 逆転写酵素阻害剤、H I V プロテアーゼ阻害剤、H I V インテグラーゼおよびH I V 融合阻害剤からなる群から選択される抗 - H I V 化合物をさらに含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

R - フルルビプロフェン、R - ケトプロフェン、R - ナプロキセン、R - チアプロフェン酸、R - スプロフェン、R - カルプロフェン、R - ピルプロフェン、R - インドプロフェンおよびR - ベノキサプロフェンからなる群から選択されるアリアルプロピオン酸であるR - N S A I D を提供するステップと、

(1) プロピオン酸基の位置を変更する、(2) どちらかのフェニル基の(プロピオン酸基以外の)置換基の位置または種類を変更するもしくは(3) 2つのフェニル基を接続する結合を変更する、または(1)、(2)および(3)の任意の組み合わせを実施することによって、R - N S A I D を改変してR - N S A I D 誘導体を提供するステップと、H I V 増殖に対するR - N S A I D 誘導体の影響を判定するステップとを含む、抗 - H I V 化合物を同定する方法。

30

【請求項 22】

R - N S A I D がR - フルルビプロフェンである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

R - N S A I D のS - エナンチオマーを実質的に含有しない、H I V 感染症を治療するための医薬品を製造する際のR - N S A I D の使用。

40

【請求項 24】

R - N S A I D がアリアルプロピオン酸または製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルである、請求項 23 に記載の使用。

【請求項 25】

R - N S A I D が、R - フルルビプロフェン、R - ケトプロフェン、R - ナプロキセン、R - チアプロフェン酸、R - スプロフェン、R - カルプロフェン、R - ピルプロフェン、R - インドプロフェンおよびR - ベノキサプロフェンからなる群から選択される、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

R - N S A I D がR - ケトロラクである、請求項 23 に記載の使用。

50

【請求項 27】

R - N S A I D が R - エトロラクである、請求項 23 に記載の使用。

【請求項 28】

R - N S A I D が R - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルである、請求項 23 に記載の使用。

【請求項 29】

医薬品において、S - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルに対する R - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルの比が重量で少なくとも 90 : 10 である、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

医薬品において、S - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルに対する R - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルの比が重量で少なくとも 99 : 1 である、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 31】

医薬品が、約 0.1 mg ~ 2000 mg の R - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルを含有する、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 32】

1日あたり約 10 mg 約 10 mg ~ 4000 mg の R - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルを、H I V 感染症を治療するために患者に投与する、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 33】

医薬品が 1 つ以上の他の抗 - H I V 化合物をさらに含む、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 34】

抗 - H I V 化合物が、ジドブジン、ラミブリン、スタブジン、D M P - 266、リトナビル、ネルフィナビル、アバカビル、インジナビル、141 - W94、デラビルジン、インジナビル、およびサキナビル、テノフォビルおよび T - 20 からなる群から選択される、請求項 33 に記載の使用。

【請求項 35】

製薬学的に許容されうる塩が、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩またはアンモニウム塩である、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 36】

エステルが、炭素原子数 1 ~ 6 のアルキルエステルである、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 37】

包装材料と包装材料内に含有される薬剤とを含み、薬剤が治療的に有効な量の R - フルルビプロフェンを含み、S - フルルビプロフェンを実質的に含有せず、包装材料が、薬剤が H I V 感染症を治療する上で有用であることを示す通知によって特徴付けられる製造物品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[発明の技術分野]

本発明は、一般に、ウイルス感染症の治療および予防に関し、特に H I V 感染症および A I D S を治療する際に有用な組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

[発明の技術的背景]

ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染症は後天性免疫不全症候群 (通常 A I D S として知られている)。H I V は、C D 4 糖タンパク質を発現する T 細胞、すなわち、ヘルパー T - 細胞としても既知である C D 4⁺ T - 細胞に主に感染するレトロウイルスである。H I V ウイルスはヘルパー T - 細胞中で増殖し、宿主のヘルパー T - 細胞を迅速に破壊し、細

10

20

30

40

50

胞性免疫を抑制し、感染患者に日和見感染、悪性腫瘍および種々の他の異常状態に罹患しやすくする。最終的には、H I V感染症はヘルパー T - 細胞を欠損させ、患者の免疫防御を崩壊させる。驚くことではないが、H I V感染患者およびA I D S患者は、典型的には、特にA I D S関連症候群（A R C）、進行性全身性リンパ節腫脹（P G L）、痴呆、熱帯性不全対麻痺、カポジ肉腫、血小板減少症ブルブレア、ヘルペス感染症、サイトメガロウイルス感染症、エプスタイン - バーウイルス関連リンパ腫などのA I D S関連症状を発症する。いずれの場合でも、感染患者のH I Vウイルスは感染性であり、輸血または性行為によって他人に伝播することができる。

【0003】

H I V感染症およびA I D Sを治療するための製薬学的化合物を開発することに対し、この15年ほどで多大なる努力が払われてきた。治療アプローチは少数の数の薬物標的、すなわち、H I V逆転写酵素、H I VプロテアーゼおよびH I Vインテグラーゼに焦点が絞られた。数多くの逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤が開発または市販されている。ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤には、ジドブジン、スタブジン、ラミブジンおよびd d Iが挙げられる。非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤の例には、エファビレンズ、デラビルジンおよびアバカビルが挙げられる。また、リトナビル、ネルフィナビル、インジナビルおよびサキナビルを含む数多くのH I Vプロテアーゼ阻害剤が市販されている。

10

【0004】

しかし、H I Vは、典型的には、増殖するとき活発な突然変異を経験する。また、一部には高い突然変異速度によりH I Vには広範な遺伝的変種が存在する。従って、H I V逆転写酵素およびプロテアーゼの突然変異が感染患者において生じることが多く、ウイルスは患者に投与する阻害剤に耐性となる。異なる抗 - H I V阻害剤の組み合わせを患者に投与する併用療法が開発されている。しかし、併用療法に対するウイルスの抵抗性も生じることが多い。

20

【0005】

また、当技術上既知の抗 - H I V化合物の多くには他の重篤な欠点がある。例えば、A Z Tおよびd d Iなどの逆転写酵素阻害剤はかなり毒性で、このような化合物で治療した患者に重篤な副作用を生じる。

【0006】

従って、以前に開発された抗 - H I V化合物でH I V感染症およびA I D Sをコントロールするわずかな成功が達成されているが、現在入手可能な薬剤の欠点を克服する別の治療アプローチの必要性がある。

30

【発明の開示】

【0007】

[発明の開示]

本発明は、N S A I DのR - エナンチオマーの治療的に有効な量を含むが、対応するS - エナンチオマーを実質的に含まない組成物を患者に投与するステップを含む、ウイルス感染症、特にH I V感染症およびA I D Sを治療または予防する方法を提供する。好適なR - N S A I Dsには、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、チアプロフェン酸、スプロフェン、エトドラク、カルプロフェン、ケトロラク、ピルプロフェン、インドプロフェン、ベノキサプロフェン等のR - エナンチオマーが挙げられる。

40

【0008】

種々の副作用に関連することが知られているS - N S A I Dsとは違って、R - N S A I Dsは、大きな有害作用を生じない。好ましくは、R - フルルビプロフェンは作用成分として使用される。フルルビプロフェンは、2 - アリールプロピオン酸クラスのN S A I Dに属し、抗 - 炎症剤および鎮痛剤として使用されている。S - フルルビプロフェンは、大きな消化管粘膜損傷および他の重篤な副作用を生じるが、R - フルルビプロフェンはかなりの高濃度でもいかなる大きな副作用も生じない。従って、本発明の方法は、大きな有害な副作用に関連しないH I V感染症およびA I D Sを治療する新規アプローチを提供する。

50

【0009】

また、R - フルルビプロフェンなどの R - N S A I D s は、現在既知のいずれのクラスの抗 - H I V 化合物に分類されると考えられていない。それらは、H I V 感染症および A I D S の別の治療剤として使用することができる。また、それらは、逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤などの他のクラスの抗 - H I V 感染症との併用療法に使用することができる。R - N S A I D s、特に R - フルルビプロフェンは、別個の H I V 阻害機序および低い副作用のために、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤等との併用療法に特に望ましいことがある。

【0010】

好ましくは、3 - フルオロ - 4 - フェニルヒドロトロパ酸 (3 - f l u o r o - 4 - p h e n y l h y d r a t r o p i c a c i d , R - フルルビプロフェン) または製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルを含む組成物を、治療を必要としている患者に投与する。本発明の組成物は S - フルルビプロフェンを実質的に含有しない。

【0011】

一実施態様において、R - フルルビプロフェンのエステルが活性な化合物として使用される。好ましくは、炭素原子数 1 ~ 8 または 1 ~ 6 のアルキルエステルが、作用成分として組成物中に含まれる。例えば、エステルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチルおよびオクチルエステルであってもよい。

【0012】

別の実施態様において、R - フルルビプロフェンの製薬学的に許容されうる塩が、作用成分として本発明の組成物に含まれる。このような製薬学的に許容されうる塩の例には、アルキル金属塩、アルキル土類金属塩およびアンモニウム塩が挙げられる。

【0013】

別の実施態様において、本発明の組成物は、R - フルルビプロフェンまたは製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステル以外に、他の抗 - H I V 化合物を 1 つ以上含む。このような化合物の例には、ジドブジン、ラミブリン、スタブジン、D M P - 2 6 6、リトナビル、ネルフィナビル、アパカビル、インジナビル、テノフォビル、1 4 1 - W 9 4、デラビルジン、インジナビル、サキナビル、および T - 2 0 などの H I V 融合阻害剤が挙げられる。

【0014】

本発明の上記および他の利点および特徴並びにこれが実施される方法は、好ましく、例示的な実施態様を例示する添付の実施例と合わせて考慮された本発明の詳細な説明を考慮することによってさらに容易に明らかになる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

[発明の詳細な説明]

本明細書において使用する「H I V 感染症」という用語は、H I V I、H I V I I、H I V I I I (a . k . a . H T L V - I I I、L A V - 1、L A V - 2) 等を含むが、これらに限定されない免疫不全ウイルス (H I V) ファミリーのレトロウイルスによる、宿主動物、特にヒト宿主の感染症を含む。「H I V」は、本明細書において、H I V ファミリーの任意の株、形態、サブタイプ、クレードを言及するために使用することができる。従って、H I V 感染症を治療することは、H I V ファミリーのレトロウイルスのいずれかのキャリアである患者または活動性の A I D S と診断された患者の治療およびこのような患者の A I D S 関連状態の治療または予防を含む。H I V のキャリアは当技術上任意の既知の方法によって同定することができる。例えば、その人が抗 - H I V 抗体陽性である、または H I V - 陽性であるまたは A I D S の症状を有することに基づいてヒトを H I V キャリアと同定することができる。すなわち、「H I V 感染症を治療すること」は、例えば、(無症候性または発熱、倦怠感、下痢および頭痛などの神経症状を伴うインフルエンザ様疾患に関連してもよい) 急性一次感染症症候群、(循環液中の C D ⁴⁺ T 細胞数が

徐々に減少する長期潜伏期である無症候性感染症および(AIDSを規定するより重篤な疾患および/または効果的な免疫機能に匹敵するレベルより低いレベルへの循環液中のCD4細胞の減少によって規定される)AIDSを含むHIV感染症進行のいくつかの病期のいずれか1つの病期にある患者を治療として理解されるべきである。また、「HIV感染症を治療または予防すること」は、例えば、HIV汚染血液との接触、輸血、体液交換、感染者との「安全でない」性行為、針さし事故、汚染された器具により刺青もしくは針治療を受けることまたは妊娠、出産もしくは出産直後に母親から赤ん坊にウイルスが伝播することによってHIVへの過去の暴露が疑われることによるHIVの感染が疑われるものを治療することも含む。「HIV感染症」を治療することは、HIV感染症であると診断されていないが、HIVによる感染のリスクがあると考えられる患者を治療することも含む。

10

【0016】

「AIDSを治療する」という用語は、AIDSを規定する重篤な疾患および/または効果的な免疫機能に匹敵するレベルより低いレベルへの循環液中のCD4細胞レベルの低下を示す患者を治療することを意味する。「AIDSを治療する」という用語はまた、AIDS関連症候群(ARC)、進行性全身性リンパ節腫脹(PGL)、抗-HIV抗体陽性状態およびHIV陽性状態、(痴呆または熱帯性不全対麻痺などの)AIDS関連神経状態、カポジ肉腫、血小板減少症プルブレア、およびカリニ肺炎、結核菌、食道カンジタ、脳のトキソプラズマ症、CMV網膜炎、HIV関連脳症、HIV関連消耗症候群等などの関連する日和見感染症などのAIDSまたはHIV感染症と同一または関連する障害および疾患を意味するAIDS関連状態を治療することも意味する。

20

【0017】

従って、本明細書において使用する「AIDSを予防する」という用語は、HIV感染症患者またはHIV感染症であることが疑われる患者またはHIV感染症のリスクにある患者が(AIDSを規定する重篤な疾患および/または効果的な免疫機能に匹敵するレベルより低いレベルへの循環液中のCD4細胞の減少によって特徴付けられる)AIDSおよび/またはAIDS関連状態を発症しないように予防することを意味する。

【0018】

R-NSAID、特にR-フルルピプロフェンを含有する組成物と関連して使用する場合の「実質的に含有しない」という用語は、組成物を投与する患者において任意の大きな有害作用を誘発するような大量のR-NSAIDのS-エナンチオマーを組成物が含有しないことを意味する。典型的には、投与される組成物中のR-NSAIDとそのS-エナンチオマーとの比は少なくとも70:30重量比または80:20重量比であり、好ましくは90:10重量比であり、さらに好ましくは少なくとも95:5重量比であり、最も好ましくは少なくとも99:1重量比である。

30

【0019】

本発明は、治療的に有効な量のR-NSAIDを含有する組成物を、このような治療を必要としている患者に投与することによってHIV感染症またはAIDSを治療または予防する方法を提供する。組成物はR-NSAIDのS-エナンチオマーを実質的に含有しない。

40

【0020】

多大な数のNSAIDsが当技術上知られている。ケトプロフェンおよびフルルピプロフェンなどのある種のNSAIDsはアリールプロピオン酸であるが、他はアリールプロピオン酸、アリール酢酸、チアジンカルボキサミド等の環状誘導体である。特定のNSAIDの構造に応じて、化合物は鏡像性を示しても、または示さなくてもよく、すなわち、R-およびS-エナンチオマーがなくてもよい。従って、本発明に有用な活性な化合物は、(1)鏡像性を示す既知のNSAIDsまたは(2)鏡像性を示すNSAID誘導体のR-エナンチオマーである。

【0021】

一実施態様において、組成物に使用されるR-NSAIDは、アリールプロピオン酸また

50

は製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステル、特にR - フルルビプロフェン、R - ケトプロフェン、R - ナプロキセン、R - チアプロフェン酸、R - スプロフェン、R - カルプロフェン、R - ピルプロフェン、R - インドプロフェンおよびR - ベノキサプロフェンからなる群から選択される化合物である。R - N S A I D は、R - ケトロラクなどのR - アリールプロピオン酸の環状誘導体またはR - エトドラクなどのアリール酢酸の環状誘導体であってもよい。

【0022】

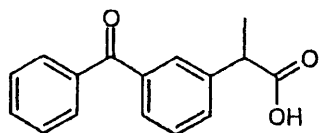
好ましい実施態様において、R - フルルビプロフェンを含有し、S - フルルビプロフェンを実質的に含有しない製薬学的組成物は、H I V感染症またはA I D Sを治療または予防するために患者に投与される。好ましくは、投与される組成物中のR - フルルビプロフェンとそのS - エナンチオマーとの比は少なくとも70 : 30重量比または80 : 20重量比であり、好ましくは90 : 10重量比であり、さらに好ましくは少なくとも95 : 5重量比であり、最も好ましくは少なくとも99 : 1重量比である。

10

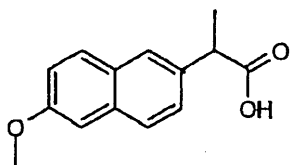
【0023】

鏡像性を有する既知のN S A I D sのいくつかの化学式を以下に示す：

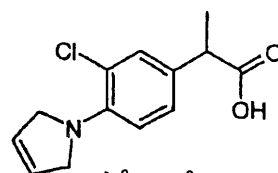
【化1】



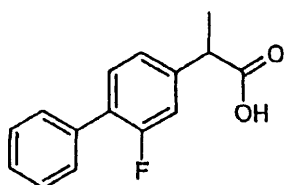
ケトプロフェン



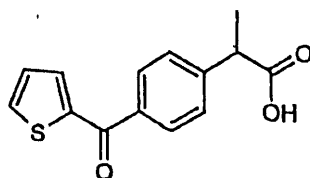
ナプロキセン



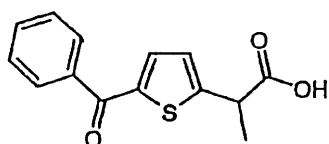
ピルプロフェン



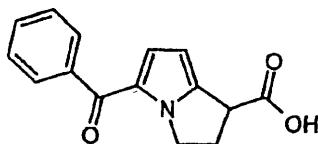
フルルビプロフェン



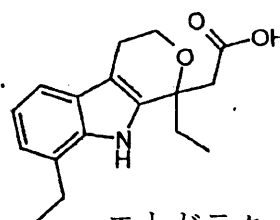
スプロフェン



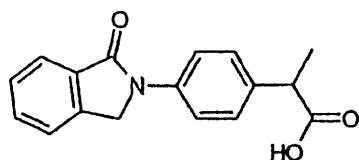
チアプロフェン酸



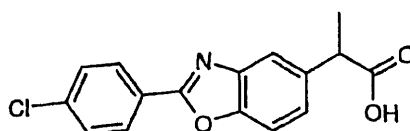
ケトロラク



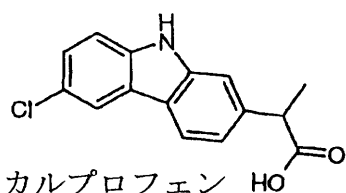
エトドラク



インドプロフェン



ベノキサプロフェン



カルプロフェン

10

20

30

40

50

【0024】

R - NSAIDs の製薬学的に許容されうる塩も使用することができる。「製薬学的に許容されうる塩」という用語は、製薬学的に許容されうる非毒性の酸または塩基から調製される塩をいう。このような塩の例には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩およびアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。従って、好適な塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の塩であってもよい。また、例えば、リジン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N - メチルグルカミン)、プロカインおよびトリスの塩を含む有機塩を使用することもできる。

【0025】

また、製薬学的組成物中の R - NSAID は、R - NSAIDs の種々のエステル、特にアリアルプロピオン酸 NSAIDs の R - エナンチオマーのエステル、アリアルプロピオン酸の環状誘導体である NSAIDs の R - エナンチオマーのエステルおよびアリアル酢酸 NSAIDs の R - エナンチオマーのエステルから選択することもできる。好ましくは

、エステルは炭素原子数 1 ~ 8、さらに好ましくは炭素原子数 1 ~ 6 のアルキルエステル、例えば、メチル、エチル、プロピニル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチルおよびオクチルエステルである。また、アミドおよびアルコールなどの種々の他の誘導体並びに NSAIDs の他の誘導体も、患者の体内で代謝されて対応する酸の形態の R - NSAIDs を形成することができる限り使用することができる。

【0026】

上記の NSAIDs の種々の製薬学的用途およびそれらを製造する方法は当技術上既知である。例えば、フルルビプロフェンは、全て参照として本明細書に組み入れられている、米国特許第 3, 755, 427 号、同第 4, 230, 724 号、同第 5, 556, 638 号、同第 5, 955, 504 号、同第 5, 981, 592 号および同第 6, 160, 018 号に記載されている。ケトプロフェンは、参照として本明細書に組み入れられている、米国特許第 3, 641, 127 号に記載されている。別のキラル NSAID であるケトロラクは、共に参照として本明細書に組み入れられている、米国特許第 4, 089, 969 号および Muchowski ら、. , J. Med. Chem. , 28 (8) : 1037 - 1049 (1985) に記載されている。

10

【0027】

また、多大な数の NSAIDs が、ラセミ混合物の形態または光学的に純粋なエナンチオマーとして市販されている。光学的に純粋な R - NSAIDs は、既知の方法によりラセミ混合物から得ることができる。例えば、各々の内容が参照として本明細書に組み入れられている、米国特許第 5, 331, 000 号 (R - ケトプロフェン) および米国特許第 5, 382, 591 号 (R - ケトロラク) 参照。

20

【0028】

ケトプロフェン、フルルビプロフェン、エトドラク、スプロフェン、カルプロフェン、インドプロフェンおよびベノキサプロフェンは Sigma Chemical Co. から入手することができる。R - ナプロキセンも Sigma Chemical Co. からナトリウム塩として入手できる。また、R - ケトプロフェン、R - フルルビプロフェンおよび R - ケトロラクを含む多数の R - エナンチオマーは、例えば、Sepracor, Inc. から入手可能である。また、R - フルルビプロフェンも、ノースカロライナ州グリーンビルの Catalytica Pharmaceutical Inc. から市販されている。R - エトドラクは Wyeth - Ayerst から入手可能である。R - チアプロフェン酸は Roussel (フランス、カナダ、スイス、スペイン、デンマーク、イタリア) から入手可能である。R - スプロフェンは McNiel Pharmaceuticals によって製造される。R - カルプロフェンは Roche から入手可能である。R - ピルプロフェンは Ciba (フランス、ベルギー、デンマーク) を介して入手可能である。R - インドプロフェンは Carlo Elba (イタリア、英国) を介して入手可能である。R - ベノキサプロフェンは Eli Lilly Co によって製造される。

30

【0029】

R - NSAID 誘導体はまた、既知の R - NSAIDs の構造を変更することによっても製造することができる。フルルビプロフェンのある種の誘導体は、参照として本明細書に組み入れられている、Bayly ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. , 9 : 307 - 312 (1999) に開示されている。他の NSAID 誘導体の合成は Dewitt, Mole. Pharm. , 55 : 625 - 631 (1999) に概説されている。例えば、R - フルルビプロフェン、R - フェノプロフェン、R - ケトプロフェンまたは R - カプロフェンの誘導体は、以下の 1 つ以上を変更することによって提供されうる：(1) プロピオン酸基の位置、(2) フェニル環のどちらかの (プロピオン酸基以外の) 置換基の位置または種類、(3) 2 つのフェニル環を接続する結合および (4) 酢酸基 (例えば、カルボン酸基またはエステル基)。R - ナプロキセン、R - チアプロフェン酸、R - スプロフェン、R - ピルプロフェン、R - インドプロフェン、R - ベノキサプロフェン、R - ケトロラク、R - エトドラク等などを改変する方法は上記開示内容を知らせた当業者に明らかであるはずである。

40

50

【0030】

従って、本発明はまた、以下のステップを含む、抗ウイルス剤、特に抗-HIV剤を同定する方法も提供する：(1) R-NSAID誘導体またはR-NSAIDを提供するステップと、(2) ウイルス増殖、特にHIVウイルス増殖に対するR-NSAIDまたはR-NSAID誘導体の影響を判定するステップ。R-NSAIDsまたはR-NSAID誘導体の抗-ウイルス効果を判定する際に当技術上既知の種々の細胞系アッセイまたはヒト臨床試験を使用することができる。

【0031】

NSAIDsは、他の市販の化合物とは別個の新規クラスの抗-HIV感染症後である。任意の理論または仮説に結び付けたくはないが、NSAIDsは、典型的にはプロテアーゼ阻害剤または逆転写酵素阻害剤である当技術上既知の抗-HIV感染症後の機序とは異なる機序によってHIVを阻害すると考えられる。従って、本発明によるR-NSAIDおよび異なるクラスの別の抗-HIV感染症後の両方を患者に投与することが望ましいことがある。しかし、このような他の抗-HIV化合物は本発明の作用化合物の目的の作用を妨害してはいけない、または有害に影響してはいけないことが理解されるべきである。この併用療法アプローチでは、2つの異なる製薬学的に活性な化合物を別個にまたは同一の製薬学的組成物中で投与することができる。本発明によるR-NSAIDsとの併用療法に使用するのに好適な化合物には、HIVプロテアーゼ阻害剤、ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、非-ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV融合阻害剤、免疫調節物質およびワクチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤の例には、3'-アジド-3'-デオキシチミジン(ジドブジン、AZTおよびレトロビル(登録商標)としても既知)、2',3'-ジデオキシ-3'-デオキシチミジン(スタブジン、2',3'-ジヒドロ-3'-デオキシチミジン、d4Tおよびゼリット(登録商標)としても既知)、(2R-シス)-4-アミノ-1-[2-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサチオラン-5-イル]-2(1H)-ピリミジノン(ラミブジン、3TCおよびエピビル(登録商標)としても既知)、2',3'-ジデオキシイノシン(ddI)および9-[[[ビス[イソプロポキシカルボニル]オキシ]メトキシ]ホスフィニル]メトキシ]プロピル]アデニンフマレート(テノフォビルジソプロキシシルフマレート、ビリアド(商標)としても既知)が挙げられる。

【0033】

非-ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤の例には、(-)-6-クロロ-4-シクロプロピルエチニル-4-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾキサジン-2-オン(エファビレンズ、DMP-266またはサスティバ(登録商標)としても既知)(米国特許第5,519,021号参照)、1-[3-[(1-メチルエチル)アミノール]-2-ピリジニル]-4-[[5-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-インドール-2-イル]カルボニル]ピペラジン(デラビルジン、PCT国際特許出願国際公開公報第91/09849号参照)および(1S,4R)-シス-4-[2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-2-シクロペンテン-1-メタノール(アパカビル)が挙げられる。

【0034】

プロテアーゼ阻害剤の例には、[5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-ヒドロキシ-2-メチル-5-(1-メチルエチル)-1-[2-(1-メチルエチル)-4-チアゾリル]-3,6-ジオキソ-8,11-ビス(フェニルメチル)-2,4,7,12-テトラアザトリデカン-13-酸5-チアゾリルメチルエステル(リトナビル、ノービア(登録商標)としてAbbottにより販売されている)、[3S-(2(2S*,3S*),3a,4ab,8ab)]-N-(1,1-ジメチルエチル)デカヒドロ-2-[2-ヒドロキシ-3-[(3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾイル)アミノ]-4

- (フェニルチオ)ブチル]-3-イソキノリンカルボキサミドモノメタンスルホネート (ネルフィナビル、ピラセプト(登録商標)としてAgouronによって販売されている)、N-(2(R)-ヒドロキシ-1(S)-インダニル)-2(R)-フェニルメチル-4-(S)-ヒドロキシ-5-(1-(4-(2-ベンゾ[b]フラニルメチル)-2(S)-N'(t-ブチルカルボキサミド)-(ピペラジニル))-ペンタンアミド(米国特許第5,646,148号参照),N-(2(R)-ヒドロキシ-1(S)-インダニル)2(R)-フェニルメチル-4-(S)-ヒドロキシ-5-(1-(4-(3-ピリジルメチル)-2(S)-N'(t-ブチルカルボキサミド)-ピペラジニル))-ペンタンアミド(インジナビル、クリキシパン(登録商標)としてMerckによって販売されている)、4-アミノ-N-((2syn,3S)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-(S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシカルボニルアミノ)-ブチル)-N-イソブチル-ベンゼンスルホンアミド(アンブレナビル、米国特許第5,585,397号参照)、N-tert-ブチルデカヒドロ-2-[2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-[[N-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ]ブチル]-4aS,8aS)-イソキノリン-3(S)-カルボキサミド(サキナビル、インビラーゼ(登録商標)としてRoche Laboratoriesによって販売されている)が挙げられる。

10

【0035】

好適なHIVインテグラーゼ阻害剤の例は、参照として本明細書に組み入れられている米国特許第6,110,716号、米国特許第6,124,327号および米国特許第6,245,806号に開示されている。9-(2-ヒドロキシエトキシメチル)グアニン(アシクロビル)、2-アミノ-9-(2-ヒドロキシエトキシメチル)プリン、スラミン、リバビリン、アンチモノオタングステート(antimonitungsstate)(HPA-23)、インターフェロン、インターロイキンIIおよびホスホノホルメート(フォスカネット)を含むが、これらに限定されない種々の他の抗ウイルス剤を本発明によるR-NSAIDと併用して使用することもできる。また、リンパ球の増殖および/または機能を刺激すると思われるレバミソールまたはチモシンなどの他の医薬品を使用することもできる。

20

【0036】

HIV融合阻害剤の例には、HIVエンベロープタンパク質から誘導したHIVエンベロープタンパク質(例えば、gp120、gp41)およびペプチドに対する抗体が挙げられる。例えば、T-20と呼ばれるp-41由来ペプチド(Trimeris Inc.、ニューカレドニア州)は、第III相臨床試験においてHIV感染症を治療する際に有効であることが示されている。

30

【0037】

製薬学的に許容されうるその塩もしくはエステルを含む上記化合物の任意の好適な製薬学的に許容されうる誘導体も使用することができる。

【0038】

本発明の別の態様において、HBV感染症を治療する方法またはB型肝炎を予防する方法は、治療的に有効な量のR-エナンチオマーを含有し、対応するS-エナンチオマーを実質的に含有しない組成物を、治療を必要としている患者に投与することによって提供される。好ましくは、R-エナンチオマーはR-フルルビプロフェンである。

40

【0039】

本明細書において使用する「HBV感染症」という用語は、一般に、急性B型肝炎および慢性B型肝炎を含む、B型肝炎ウイルスの任意の株または血清型によるヒトの感染症を含む。従って、HBV感染症を治療することは、任意の株または血清型のB型肝炎ウイルスのキャリアであるヒトまたは活動性B型肝炎であると診断されたヒトを、そのヒトのHBVウイルス量を低下するため、または例えば、悪心および嘔吐、食欲不振、疲労感、筋肉および関節痛、血中トランスアミナーゼレベル上昇、プロトロンビン時間延長、黄疸(眼および身体の黄変)並びに黒褐色尿を含むHBV感染症および/またはB型肝炎に関

50

連する1つ以上の症状を軽減するために治療することを意味する。HBVのキャリアは当技術上既知の任意の方法によって同定することができる。例えば、ヒトは、そのヒトが抗-HBV抗体陽性である(例えば、B型肝炎コア抗体またはB型肝炎表面抗体に基づく)またはHBV-陽性である(例えば、B型肝炎表面抗原(HBeAgまたはHbsAg)またはHBV RNAもしくはDNAに基づく)またはB型肝炎感染症もしくはB型肝炎の症状を呈することに基づいてHBVキャリアと同定することができる。すなわち、「HBV感染症を治療すること」は、HBV感染症進行のいくつかの病期のいずれか1つの病期にある患者を治療することと理解されるべきである。また、「HBVを治療する」という用語は、例えば、HBV汚染血液との接触、輸血、体液交換、感染者との「安全でない」性行為、針さし事故、汚染された器具により刺青もしくは針治療を受けることまたは妊娠、出産もしくは出産直後に母親から赤ん坊にウィルスが伝播することによってHBVへの過去の暴露が疑われることによるHBVの感染が疑われるものを治療することも含む。「HBV感染症を治療する」という用語は、HBV感染症が見られないが、HBVによる感染のリスクがあると考えられる患者を治療することも含む。

10

【0040】

本明細書において使用する「B型肝炎を予防する」という用語は、HBV感染症である患者またはHBV感染症であることが疑われる患者またはHBV感染症のリスクがある患者を、(肝炎を規定する重篤な症状によって特徴付けられる)B型肝炎、肝硬変または肝細胞癌を発症しないように予防することを意味する。

【0041】

本発明のさらに別の態様において、HCV感染症を治療する方法またはC型肝炎を予防する方法は、治療的に有効な量のR-エナンチオマーのNSAIDを含有し、対応するS-エナンチオマーを実質的に含有しない組成物を、治療を必要としている患者に投与することによって提供される。好適に、R-エナンチオマーは、R-フルルビプロフェンである。

20

【0042】

本明細書において使用する「HCV感染症」という用語は、一般に、急性C型肝炎感染症および慢性C型肝炎感染症を含む、従って、HCV感染症を治療することは、任意の種類またはサブタイプのC型肝炎ウィルスのキャリアであるヒトまたは活動性のC型肝炎であると診断されたヒトを、そのヒトのHCVウィルス量を低下するためまたはHCV感染症および/またはC型肝炎に関連する1つ以上の症状を軽減するために治療することを意味する。HCVのキャリアは当技術上既知の任意の方法によって同定することができる。例えば、ヒトは、そのヒトが抗-HCV抗体陽性であるまたはHCV-陽性である(例えば、HCV RNAもしくはDNAに基づく)またはC型肝炎感染症もしくはC型肝炎の症状(例えば、血清トランスアミナーゼ上昇)を呈することに基づいてHCVキャリアと同定することができる。すなわち、「HCV感染症を治療すること」は、HCV感染症進行のいくつかの病期のいずれか1つの病期にある患者を治療することと理解されるべきである。また、「HCV感染症を治療する」という用語は、例えば、HCV汚染血液との接触、輸血、体液交換、感染者との「安全でない」性行為、針さし事故、汚染された器具により刺青もしくは針治療を受けることまたは妊娠、出産もしくは出産直後に母親から赤ん坊にウィルスが伝播することによってHCVへの過去の暴露が疑われることによるHCVの感染が疑われるものを治療することも含む。「HCV感染症を治療する」という用語は、HCV感染症が見られないが、HCVによる感染のリスクがあると考えられる患者を治療することも含む。本明細書において使用する「C型肝炎を予防する」という用語は、HCV感染症である患者またはHCV感染症であることが疑われる患者またはHCV感染症のリスクがある患者を、(肝炎を規定する重篤な症状によって特徴付けられる)C型肝炎、肝硬変または肝細胞癌を発症しないように予防することを意味する。

30

40

【0043】

本発明の活性な化合物は、典型的には、非経口、経口または局所投与などの任意の適当な経路を介して製薬学的に許容されうる担体に入れて投与される。本発明の活性な化合物は

50

、治療対象の患者に任意の重篤な作用を生ずることなく望ましい治療効果を達成する治療的に有効な量が投与される。

【0044】

一般に、治療剤の毒性プロファイルおよび治療効果は、好適な細胞モデルまたは動物モデルにおいて標準的な製薬学的手法によって判定することができる。当技術上既知であるように、LD₅₀は、試験した集団の約50%に致死的な用量を示す。ED₅₀は、試験した集団の約50%に治療的に有効である用量を示すパラメーターである。LD₅₀およびED₅₀は共に細胞モデルおよび動物モデルにおいて求めることができる。また、IC₅₀も細胞モデルおよび動物モデルにおいて得ることができ、疾患または障害の症状の最大阻害の約50%を達成するのに有効な循環血漿中濃度を示す。このようなデータは、ヒトの臨床試験の用量範囲を設定する際に使用することができる。典型的には、当業者に明らかなように、ヒトへの使用のための用量範囲は、範囲がED₅₀および/またはIC₅₀付近にあるが、細胞または動物モデルで得られたLD₅₀よりかなり低くなるように設定するべきである。

10

【0045】

典型的には、R-フルルビプロフェンなどのR-NSAIDは、1日あたり約0.05mg~約4000mgまたは1日あたり10mg~約4000mg、好ましくは1日あたり約50mg~約2000mgの量で有効となりうる。しかし、この量は、治療する患者の体重および疾患状態によって変更してもよい。作用成分は1度に投与しても、または数多くの小用量に分割して所定の時間間隔で投与してもよい。R-フルルビプロフェンなどのR-NSAIDの各投与に好適な単位用量は、例えば、約0.1mg~約2000mg、好ましくは約50mg~約1000mg、さらに好ましくは約100mg~約800mgであってもよい。

20

【0046】

併用療法の場合には、治療的に有効な量の別の抗-HIV化合物を別個の製薬学的組成物で投与しても、または光学的に純粋なR-NSAIDを含有する本発明による製薬学的組成物に加えてもよい。このような他の抗-HIV化合物の多くの薬理および毒性は当技術上既知である。例えば、Physicians Desk Reference, Medical Economics, ニュージャージー州モントベールおよびThe Merck Index, Merck & Co., ニュージャージー州ラスウェイ参照。当技術上使用されるこのような化合物の治療的に有効な量および好適な用量範囲は本発明において

30

【0047】

上記の用量範囲は例示的にすぎず、本発明の範囲を限定するものと意図されないことが理解されるべきである。各活性化合物の治療的に有効な量は、当業者に明らかなように、使用する化合物の活性、患者の生体内での活性化合物の安定性、軽減される状態の重症度、治療する患者の体重、投与経路、活性化合物の生体による吸収、分布および排泄の容易さ、治療対象の患者の年齢および感受性等を含むが、これらに限定されない因子によって変わることがある。投与量は、種々の因子が経時的に変化するとき調節することもできる。

【0048】

本発明による活性化合物は、任意の好適な投与経路を介して治療対象の患者に投与することができる。有利なことに、活性化合物は、非経口、すなわち、静脈内、筋肉内、腹腔内、嚢内、皮下または関節内注射または注入によって患者に送達される。

40

【0049】

非経口投与では、活性化合物は溶液もしくは懸濁液に製剤化されても、または使用時に溶液もしくは懸濁液に変換する凍結乾燥形態に製剤化されてもよい。滅菌水、生理食塩液、例えば、リン酸緩衝生理食塩液(PBS)を、製薬学的に許容されうる担体または希釈剤として都合よく使用することができる。酢酸、クエン酸またはリン酸緩衝液、塩化ナトリウム、デキストロース、不揮発性油、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、メチルパラベン、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリ

50

ウム等を含むが、これらに限定されない従来の溶媒、界面活性剤、安定剤、pH均衡緩衝液、抗菌剤および抗酸化剤は全て非経口製剤に使用することができる。非経口製剤は、バイアル、アンプルおよびシリンジなどの任意の従来の容器に入れて保存することができる。

【0050】

活性化合物は、封入型ゼラチンカプセルまたは圧縮錠で経口的に送達することもできる。カプセルおよび錠剤は任意の従来の技法で調製することができる。例えば、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖）、結合剤（例えば、ゼラチン、セルロース、トラガカントゴム）、崩壊剤（例えば、アルギン酸塩、Primogelおよびトウモロコシデンプン）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素）および甘味または矯味矯臭剤（例えば、ブドウ糖、ショ糖、サッカリン、サリチル酸メチルおよびペパーミント）などの製薬学的に許容されうる担体を含む製剤に活性化合物を導入することができる。カプセルおよび錠剤の風味、味、色および形状を改良するために、種々のコーティングを調製することもできる。また、脂肪油などの液体担体をカプセルに加えることもできる。

10

【0051】

本発明に使用する活性化合物を含有するチューイングガム、懸濁液、シロップ、ウェハー、エリキシル等などの他の形態の経口製剤を調製することもできる。風味、味、色および形状の特定の形態の種々の改良剤を加えることできる。また、嚥下不可能な患者への経腸管による便利な投与のためには、活性化合物は、オリーブオイル、コーンオイルおよびサフラワーオイルなどの教養されうる親油性植物油に溶解することもできる。

20

【0052】

活性化合物は、直腸、膣、鼻腔、口腔内または粘膜適用を介して局所的に投与することもできる。クリーム、ゲル、軟膏、ローション、粉末、ペースト、懸濁液、スプレー、点眼液およびエアゾールを含む局所製剤は、一般に、当技術上既知である。典型的には、局所製剤は、キサンタンガム、ワセリン、蜜蝋またはポリエチレングリコール、ソルビトール、鉱物油、ラノリン、スクアレン等を含むが、これらに限定されない増粘剤、保湿剤および/または皮膚柔軟材を1つ以上含む。

【0053】

特定の形態の局所投与は経皮的パッチによって送達される。経皮的パッチを調製する方法は、例えば、参照として本明細書に組み入れられているBrownら、Annual Review of Medicine, 39: 221-229 (1988)に開示されている。

30

【0054】

活性化合物は、徐放性のために皮下に植え込むことによっても送達することができる。これは、前腹壁の皮下空間に任意の好適な製剤の活性化合物を外科的に植え込む無菌的技法を使用することによって実施することができる。例えば、Wilsonら、J. Clin. Psych., 45: 242-247 (1984)参照。徐放性は、作用成分をヒドロゲルなどの特別な担体に導入することによって達成することができる。典型的には、ヒドロゲルは高分子量の生体適合性ポリマーの網目構造体であり、水中で膨潤してゲル様材料を形成することができる。ヒドロゲルは、一般に、当技術上既知である。例えば、ポリエチレングリコールまたはコラーゲンまたはポリ(グリコール酸-乳酸共重合体)から製造されるヒドロゲルは本発明に好適である。例えば、Phillipsら、J. Pharmaceut. Sci., 73: 1718-1720 (1984)参照。

40

【0055】

活性化合物は、水溶性非免疫原性高分子量ポリマーと接合して、すなわち、共有結合して、ポリマー複合体を形成することもできる。有利なことに、例えば、ポリエチレングリコールのようなこのようなポリマーは、活性化合物に溶解性、安定性および低い免疫原性を与えることができる。結果として、複合体の活性な化合物は、患者に投与されると、体内で長い半減期を有することができ、良好な効力を示すことができる。PEG化タンパク質は、現在、タンパク質補給療法および他の治療的用途に使用されている。例えば、PEG

50

化アデノシンデアミナーゼ (ADAGEN (登録商標)) は、重症複合性免疫不全疾患 (SCIDS) を治療するために使用されている。PEG化L-アスパラギナーゼ (ONC APSAR (登録商標)) は急性リンパ芽球性白血病 (ALL) を治療するために使用されている。臨床的効力のあるPEG-タンパク質複合体の総説は、例えば、Burnham, Am. J. Hosp. Pharm., 15: 210-218 (1994) に見出すことができる。好ましくは、ポリマーと活性化合物との間の共有結合は加水分解により切断可能であり、生理的条件下において加水分解を受けやすい。このような複合体は「プロドラッグ」として既知であり、複合体中のポリマーは生体内で容易に切断されて、遊離の活性化合物を放出することができる。

【0056】

または、一般に当技術上既知のマイクロカプセルおよびナノカプセルを含む他の形態の徐放性または保護および上記のヒドロゲルは全て、活性化合物の経口、非経口、局所および皮下投与に使用することができる。

【0057】

別の好ましい送達形態は担体としてリポソームを使用することである。リポソームは、コレステロール、リン脂質、脂肪酸およびそれらの誘導体などの種々の脂質から形成されるミセルである。活性な化合物をこのようなミセル内に封入することができる。作用成分を含有するリポソーム懸濁液を調製する方法は、例えば、一般に、共に参照として本明細書に組み入れられている米国特許第4,522,811号およびPrescott編、細胞生物学における方法 (Methods in Cell Biology)、XIV巻、Academic Press、ニューヨーク州ニューヨーク(1976)、33ページに開示されている。リポソームの形態で送達されるいくつかの抗癌剤は当技術上既知であり、米国ニュージャージー州プリンストンのLiposome Inc. から市販されている。リポソームは活性化合物の毒性を低下し、安定性を増加することができることが示されている。

【実施例】

【0058】

[実施例]

以下の実施例はR-フルルビプロフェンの抗HIV作用を例示する。R-フルルビプロフェンはノースカロライナ州グリーンビルのCatalytica Pharmaceutical Inc. から粉末形態で供給され、DMSOで溶解し、200mMのストック溶液を得た。これらの検討のためには、化合物は100μMの高試験濃度および連続2倍希釈液8つ(1000μM~0.1μM)で試験した。AZTは、陽性対照抗ウイルス化合物として使用した。

【0059】

1. ヒト抹消血管単球細胞 (PBMCs) における効果の評価
新鮮なヒト血液をInterstate Blood Bank, Inc. (テネシー州メンフィス) から購入した。リンパ指向性の臨床分離株HIV-1_{ROJ0}は、バーミンガムのアラバマ大学のAIDSクリニックに来院した小児患者から入手した。実験室で適合させたHIV-1_{IIIB}株を増殖させ、新鮮なヒトPBMCs中で力価を求めた：あらかじめ力価を求めておいた少量のHIV-1_{ROJ0}およびHIV-1_{IIIB}を冷凍室(-80)から取り出し、使用直前に生物学的な安全なキャビネットないで迅速に室温に融解した。フィットヘマグルチニン (PHA-P) はSigma (ミズーリ州セントルイス) から入手し、組換えIL-2はAmgen (カリフォルニア州サンフランシスコ) から入手した。

【0060】

2. 新鮮なヒトPBMCsにおける抗HIV効力の評価
新鮮なヒトPBMCsを、HIVおよびHBV血清陰性のスクリーニングしたドナーから単離した。白血球除去 (Leukophoresed) 血液をダルベッコのリン酸緩衝生理食塩液 (PBS) で希釈し、50mLの遠心管の14mLのFicoll-Hypaque密度勾配液の上層に積層し、600Xgで30分間遠心分離した。生じた界面からパ

10

20

30

40

50

ンド状のPBMCSを吸引し、その後低速遠心分離によってPBSで2回洗浄した。最後の洗浄後に、トリパンブルー色素排除によって数を数え、15%ウシ胎仔血清(FBS)、2mMのL-グルタミン、4 μ g/mLのPHA-Pを補給したRPMI 1640に 1×10^7 細胞/mLの量を懸濁させた。細胞を、37 $^{\circ}$ Cにおいて48~72時間インキュベーションさせた。インキュベーション後、PBMCSを遠心分離し、15%FBS、2mMのL-グルタミン、100U/mLのペニシリン、100 μ g/mLのストレプトマイシン、10 μ g/mLのゲンタマイシンおよび20U/mLの組換えヒトIL-2を含有するRPMI 1640に再度懸濁させた。PBMCSは、アッセイプロトコールに使用するまで、2週間ごとに培地を交換して、 $1 \sim 2 \times 10^6$ 細胞/mLの濃度でこの培地中で維持した。

10

【0061】

標準的なPBMCAッセイでは、少なくとも2人の正常ドナーのPHA-P刺激細胞をブールし、新鮮な培地で希釈して最終濃度、 1×10^6 細胞/mLとし、96ウェルの丸底マイクロプレートの内側ウェル内で50 μ L/ウェル(5×10^4 細胞/ウェル)の濃度で培養した。試験薬の希釈液はマイクロタイター管で2倍希釈(2X)濃度で調製し、各濃度の100 μ Lを標準的なフォーマットの適当なウェルに入れた。所定の希釈のウィルスストック液50 μ Lを各試験ウェルに入れた(最終MOI \approx 0.1)。細胞およびウィルス単独を入れたウェルをウィルス対照に使用した。XTTアッセイシステムを使用した薬剤毒性検討のために、別個のプレートをウィルスを加えないで同じように調製した。感染後、数日間PBMCA培養液を維持し、細胞を含有しない上清試料を採取し、以下に記載するように逆転写酵素の活性についてアッセイした。

20

【0062】

3. 逆転写酵素の活性のアッセイ

マイクロタイターに基づいた逆転写酵素(RT)反応を使用した。Buckheitら、AIDS研究とヒトレトロウィルス(AIDS Research and Human Retroviruses)7:295-302(1991)参照。トリチウム標識したチミジン三リン酸(NEN)(TTP)を蒸留済みH₂Oに5Ci/mLの濃度で懸濁した。ポリrAおよびオリゴdTをストック溶液として調製し、-20 $^{\circ}$ Cで保存した。RT反応緩衝液は毎日調製して新鮮なものを使用し、125 μ Lの1M EGTA、125 μ LのdH₂O、110 μ Lの10%SDS、50 μ Lの1M Tris(pH 7.4)、50 μ Lの1M DTTおよび40 μ Lの1M MgCl₂からなる。これら3つの溶液を、TTPを2部、ポリrA:オリゴdTを1部および反応緩衝液を1部の比で混合した。10マイクロリッターのこの反応混合物を丸底マイクロタイタープレートに入れ、ウィルスを含有する上清15 μ Lを添加し、混合した。プレートを水没させないように固相支持体を用いてプレートを37 $^{\circ}$ Cにおいて水浴中でインキュベーションし、60分インキュベーションした。反応後、反応容量をDE81紙片にスポットし、5%リン酸ナトリウム緩衝液中で5分ごとを5回、蒸留水中で1分ごとを2回、70%エタノール中で1分ごとを2回洗浄し、次いで乾燥した。各試料にOpti-Fluor-O(Packard)を添加し、取り込まれた放射能をWallac 1450 MicroBeta Plus液体シンチレーションカウンターを使用して定量した。

30

40

【0063】

4. MTS染色による細胞毒性の測定

アッセイ終了時に、アッセイプレートを可溶性テトラゾリウム系染料MTS(Cell Titer Reagent, Promega)で染色して、細胞の生存度を求め、化合物の毒性を定量した。MTSは代謝的に活性な細胞のミトコンドリア酵素によって代謝されて、可溶性のホルマザン生成物を生じ、細胞生存度および化合物の細胞毒性の迅速な提供を可能にする。MTSは、使用時調製を必要としない安定な溶液である。アッセイ終了時にMTS試薬の20 μ Lをウェルあたり添加した。HIV細胞保護アッセイのために、ウェルを37 $^{\circ}$ Cにおいて終夜インキュベーションした。インキュベーション間隔は、各細胞種における最適な染料低下のために実験的に設定した時間に基づいて選択した。蓋の代わ

50

りに粘着性のプレートシーラーを使用し、密封したプレートを数回転倒混和して、可溶性のホルマジン生成物を混合し、Molecular Devices Vmax プレートリーダーを用いて490nmで分光学的にプレートを読んだ。

【0064】

5. データ解析

CPE低下率、細胞生存度の割合、 IC_{50} 、 TC_{50} 等を含む指数を算出し、以下の表1に要約する。グラフによる結果の要約は図面1および2に示す。抗HIVアッセイの関連のある陽性対照化合物としてAZTを平行して評価した。

【0065】

【表1】

10

化合物名	$IC_{50}(\mu M)$	$TC_{50}(\mu M)$	治療指数
R-フルルビプロフェン	238.1	730.9	3.1
AZT	0.01	>4	>400.00

【0066】

明細書に記載されている全ての文献および特許出願は、本発明が属する技術の当業者のレベルを示している。文献および特許出願は全て、個々の文献または特許出願各々が具体的且つ個別に参照として組み入れられていることが示されているかのように参照として本明細書に組み入れられている。

20

【0067】

上記発明は、理解を明確にする目的のために例示および実施例によっていくぶん詳細に記載されているが、ある種の変更および改良を添付の特許請求の範囲内で実施することができることは明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0068】

【図1】種々の濃度のR-フルルビプロフェンが細胞培養中のHIVウィルス増殖および細胞培養中の細胞の生存度に対して与える影響を示すグラフである。

30

【図2】種々の濃度のAZTが細胞培養中のHIVウィルス増殖および細胞培養中の細胞の生存度に対して与える影響を示す。

【 図 1 】

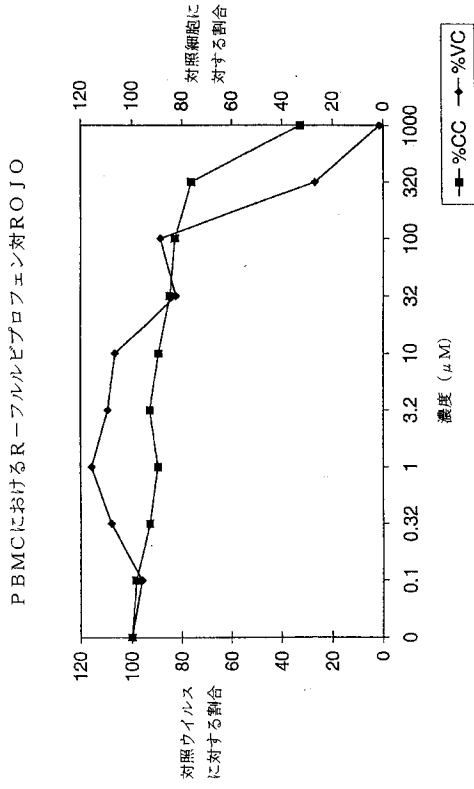


Fig.1

【 図 2 】

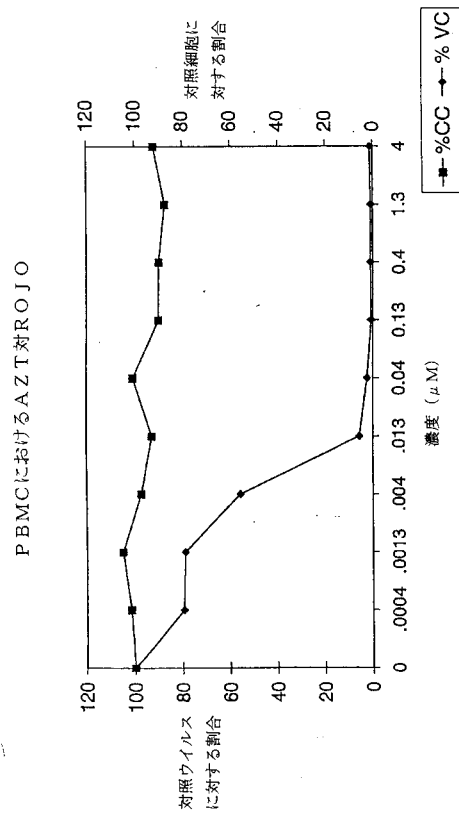


Fig.2

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 February 2003 (20.02.2003)

PCT

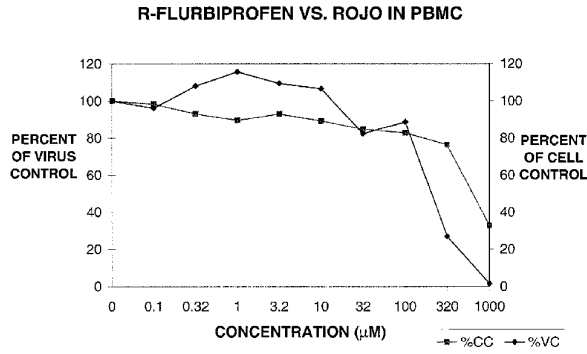
(10) International Publication Number
WO 03/013424 A2

- (51) International Patent Classification: **A61K**
 - (21) International Application Number: PCT/US02/22289
 - (22) International Filing Date: 1 July 2002 (01.07.2002)
 - (25) Filing Language: English
 - (26) Publication Language: English
 - (30) Priority Data:

60/302,533	29 June 2001 (29.06.2001)	US
Not furnished	28 June 2002 (28.06.2002)	US
 - (71) Applicant (for all designated States except US): **MYRIAD GENETICS, INC** [US/US]; 320 Wakara Way, Salt Lake City, UT 84108 (US).
 - (72) Inventor: and
 - (73) Inventor/Applicant (for US only): **ZAVITZ, Kenton** [US/US]; 321 North T^h Street, Salt Lake City, UT 84103 (US).
 - (74) Agents: **ZHANG, Jay, Z.** et al.; Myriad Genetics, Inc., 320 Wakara Way, Salt Lake City, UT 84108 (US).
- (81) Designated States (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional):** ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:**
as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,

[Continued on next page]

(54) Title: USE OF R-NSAID COMPOUNDS FOR ANTI-HIV TREATMENT



WO 03/013424 A2

(57) Abstract: The present invention provides a method for treating a patient with HIV infection. The method includes administering to a patient a composition containing a therapeutically effective amount of a R-NSAID or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof. The composition is substantially free of S-NSAID.

WO 03/013424 A2 

MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SF, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, HT, MR, NE, SN, TD, TG)

of inventorship (Rule 4.17(v)) for US only

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning
of each regular issue of the PCT Gazette.

USE OF R-NSAID COMPOUNDS FOR ANTI-HIV TREATMENT

Technical Field of the Invention

The present invention relates generally to treatment and prevention of viral
5 infection, and particularly to compositions and methods useful in the treatment of HIV
infection and AIDS.

Technical Background of the Invention

Human immunodeficiency virus (HIV) infection causes the acquired
10 immunodeficiency syndrome (commonly known as AIDS). HIV is a retrovirus that
primarily infects T cells expressing the CD4 glycoprotein, i.e., CD4⁺ T-cells, which are
also known as helper T-cells. HIV virus multiplies in helper T-cells and quickly destroys
the host helper T-cells, resulting in cellular immunity depression and leaving the infected
15 patient susceptible to opportunistic infections, malignancies and various other
pathological conditions. Ultimately, HIV infection can cause depletion of helper T-cells
and collapse of a patient's immune defenses. Not surprisingly, HIV-infected individuals
and AIDS patients typically develop AIDS-related conditions such as AIDS-related
20 complex (ARC), progressive generalized lymphadenopathy (PGL), dementia, tropical
paraparesis, Kaposi's sarcoma, thrombocytopenia purpura, herpes infection,
cytomegalovirus infection, Epstein-Barr virus related lymphomas among others. In any
case, the HIV viruses in an infected individual are infectious and can be transmitted to
other people through blood transfusion or sexual contacts.

There has been a great deal of effort in the past fifteen years or so in developing
25 pharmaceutical compounds for treating HIV infection and AIDS. The therapeutic
approaches have been focused on a limited number of drug targets, namely HIV reverse

WO 03/013424

PCT/US02/22289

transcriptase, HIV protease, and HIV integrase. A number of reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors have been developed or marketed. Examples of nucleoside reverse transcriptase inhibitors include Zidovudine, Stavudine, Lamivudine, and ddI. Examples of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors include Efavirenz, 5 Delavirdine, and Abacavir. In addition, a number of HIV protease inhibitors are commercially available including Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir and Saquinavir.

However, HIV typically undergoes active mutations as it multiplies. In addition, there are extensive genetic variations in HIV partly due to the high mutation rate. Therefore, mutations in HIV reverse transcriptase and protease arise frequently in 10 infected individuals and render the virus resistant to the inhibitor administered to the individuals. Combination therapy has been developed in which a combination of different anti-HIV inhibitors is administered to a patient. However, viral resistance to combination therapies still frequently develops.

In addition, many of the anti-HIV compounds known in the art have other serious 15 drawbacks. For example, the reverse transcriptase inhibitors such as AZT and ddI are fairly toxic and cause serious side effects in patients treated with such compounds.

Therefore, although limited success for controlling HIV infection and AIDS has been achieved with previously developed anti-HIV compounds, there is a need for 20 alternative therapeutic approaches that overcome the shortcomings of currently available drugs.

Summary of the Invention

The present invention provides a method for treating or preventing viral infection, particularly HIV infection and AIDS which includes administering to a patient a 25 composition containing a therapeutically effective amount of the R-enantiomer of an NSAID and substantially free of the corresponding S-enantiomer. Suitable R-NSAIDs may include a R-enantiomer of ketoprofen, flurbiprofen, naproxen, tiaprofenic acid, suprofen, etodolac, carprofen, ketorolac, piroprofen, indoprofen, benoxaprofen, and the like.

30 Unlike S-NSAIDs, which are known to be associated with various side effects, R-NSAIDs do not cause any significant adverse reactions. Preferably R-flurbiprofen is

WO 03/013424

PCT/US02/22289

used as the active ingredient. Flurbiprofen belongs to the 2-arylpropionic acid class of NSAID and has been used as anti-inflammatory agents and analgesics. While S-flurbiprofen causes significant gastrointestinal mucosal damage and other serious side effects, R-flurbiprofen does not cause any significant side effect even at very high concentrations. Accordingly, the method of the present invention provides a novel approach for treating HIV infection and AIDS that is not associated with significant adverse side effects.

In addition, R-NSAIDs such as R-flurbiprofen are not believed to fall within any currently known classes of anti-HIV compounds. They can be used as alternative treatment of HIV infection and AIDS. In addition, they may be included in combination therapies with other classes of anti-HIV compounds such as reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors. Because of their distinct HIV inhibition mechanisms and low side effects, the R-NSAIDs, particularly R-flurbiprofen, can be especially desirable in combination therapies with reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, and the like.

Preferably, a composition comprising the R-enantiomer of 3-fluoro-4-phenylhydratropic acid (R-flurbiprofen) or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof is administered to a patient in need of treatment. The composition is substantially free of S-flurbiprofen.

In one embodiment, an ester of R-flurbiprofen is used as an active compound. Preferably, an alkyl ester of 1-8, or 1-6 carbon atoms is included in the composition as an active ingredient. For example, the esters can be the methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, and octyl esters.

In another embodiment, a pharmacologically acceptable salt of R-flurbiprofen is included in the composition of the present invention as an active ingredient. Examples of such a pharmacologically acceptable salt include the alkali metal salts, alkaline earth salts, and ammonium salts.

In another embodiment, the composition of the present invention includes, in addition to R-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, one or more other anti-HIV compounds. Examples of such compounds include Zidovudine, Lamivudine, Stavudine, DMP-266, Ritonavir, Nelfinavir, Abacavir, Indinavir, Tenofovir,

WO 03/013424

PCT/US02/22289

141-W94, Delavirdine, Indinavir, Saquinavir, and HIV fusion inhibitors such as T-20, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

The foregoing and other advantages and features of the invention, and the manner in which the same are accomplished, will become more readily apparent upon
5 consideration of the following detailed description of the invention taken in conjunction with the accompanying examples, which illustrate preferred and exemplary embodiments.

Brief Description of the Drawings

10 Figure 1 is a graph showing the effect of R-flurbiprofen at various concentrations on HIV viral propagation in cell culture and on cell viability in the cell culture;

Figure 2 shows the effect of AZT at various concentrations on HIV viral propagation in cell culture and on cell viability in the cell culture.

Detailed Description of the Invention

15 As used herein, the term "HIV infection" generally encompasses infection of a host animal, particularly a human host, by the human immunodeficiency virus (HIV) family of retroviruses including, but not limited to, HIV I, HIV II, HIV III (a.k.a. HTLV-III, LAV-1, LAV-2), and the like. "HIV" can be used herein to refer to any strains,
20 forms, subtypes, clades and variations in the HIV family. Thus, treating HIV infection will encompass the treatment of a person who is a carrier of any of the HIV family of retroviruses or a person who is diagnosed of active AIDS, as well as the treatment or prophylaxis of the AIDS-related conditions in such persons. A carrier of HIV may be identified by any methods known in the art. For example, a person can be identified as
25 HIV carrier on the basis that the person is anti-HIV antibody positive, or is HIV-positive, or has symptoms of AIDS. That is, "treating HIV infection" should be understood as treating a patient who is at any one of the several stages of HIV infection progression, which, for example, include acute primary infection syndrome (which can be asymptomatic or associated with an influenza-like illness with fevers, malaise, diarrhea
30 and neurologic symptoms such as headache), asymptomatic infection (which is the long latent period with a gradual decline in the number of circulating CD⁴⁺ T cells), and AIDS

WO 03/013424

PCT/US02/22289

(which is defined by more serious AIDS-defining illnesses and/or a decline in the circulating CD4 cell count to below a level that is compatible with effective immune function). In addition, "treating or preventing HIV infection" will also encompass treating suspected infection by HIV after suspected past exposure to HIV by e.g., contact
5 with HIV-contaminated blood, blood transfusion, exchange of body fluids, "unsafe" sex with an infected person, accidental needle stick, receiving a tattoo or acupuncture with contaminated instruments, or transmission of the virus from a mother to a baby during pregnancy, delivery or shortly thereafter. The term "treating HIV infection" may also encompass treating a person who has not been diagnosed as having HIV infection but is
10 believed to be at risk of infection by HIV.

The term "treating AIDS" means treating a patient who exhibits more serious AIDS-defining illnesses and/or a decline in the circulating CD4 cell count to below a level that is compatible with effective immune function. The term "treating AIDS" also encompasses treating AIDS-related conditions, which means disorders and diseases
15 incidental to or associated with AIDS or HIV infection such as AIDS-related complex (ARC), progressive generalized lymphadenopathy (PGL), anti-HIV antibody positive conditions, and HIV-positive conditions, AIDS-related neurological conditions (such as dementia or tropical paraparesis), Kaposi's sarcoma, thrombocytopenia purpura and associated opportunistic infections such as *Pneumocystis carinii* pneumonia,
20 *Mycobacterial tuberculosis*, esophageal candidiasis, toxoplasmosis of the brain, CMV retinitis, HIV-related encephalopathy, HIV-related wasting syndrome, etc.

Thus, the term "preventing AIDS" as used herein means preventing in a patient who has HIV infection or is suspected to have HIV infection or is at risk of HIV infection from developing AIDS (which is characterized by more serious AIDS-defining illnesses
25 and/or a decline in the circulating CD4 cell count to below a level that is compatible with effective immune function) and/or AIDS-related conditions.

The term "substantially free of" when used in connection with a composition containing a R-NSAID, particular R-flurbiprofen, means that the composition does not contain the S-enantiomer of the R-NSAID in any significant amount that is sufficient to
30 elicit any significant adverse effect in a patient to whom the composition is administered. Typically, the ratio between R-NSAID and its S-enantiomer in the composition being

WO 03/013424

PCT/US02/22289

administered is at least 70:30 by weight or 80:20 by weight, preferably at least 90:10 by weight, more preferably at least 95:5 by weight, and most preferably at least 99:1 by weight.

The present invention provides a method for treating or preventing HIV infection or AIDS by administering to a patient in need of such treatment a composition containing a therapeutically effective amount of R-NSAID. The composition is substantially free of the S-enantiomer of the R-NSAID.

A great number of NSAIDs are known in the art. Certain NSAIDs, such as ketoprofen and flurbiprofen are arylpropionic acids, while others are cyclized derivatives of arylpropionic acids, arylacetic acids, thiazinecarboxamides, etc. Depending on the structure of a particular NSAID, the compound may or may not exhibit chirality, i.e., may not have R- and S-enantiomers. Accordingly, the active compounds useful in the present invention are the R-enantiomers of (1) those known NSAIDs that exhibit chirality, or (2) NSAID derivatives that exhibit chirality.

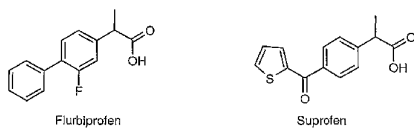
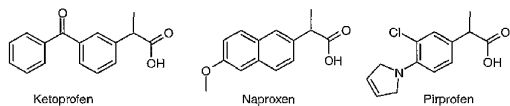
In one embodiment, the R-NSAID employed in the compositions is an arylpropionic acid or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, in particular a compound selected from the group consisting of R-flurbiprofen, R-ketoprofen, R-naproxen, R-tiaprofenic acid, R-suprofen, R-carprofen, R-pirprofen, R-indoprofen, and R-benoxaprofen. The R-NSAID can also be a cyclized derivative of arylpropionic acid, such as R-ketorolac, or an arylacetic acid, such as R-etodolac.

In a preferred embodiment, a pharmaceutical composition that contains R-flurbiprofen and is substantially free of S-flurbiprofen is administered to a patient to treat or prevent HIV infection or AIDS. Preferably, the ratio between R- flurbiprofen and its S-enantiomer in the composition being administered is at least 70:30 by weight or 80:20 by weight, preferably at least 90:10 by weight, more preferably at least 95:5 by weight, and most preferably at least 99:1 by weight.

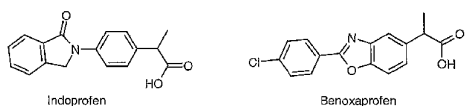
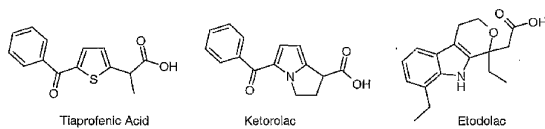
The chemical formula of some of the known NSAIDs with chirality are shown below:

WO 03/013424

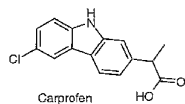
PCT/US02/22289



5



10



Pharmaceutically acceptable salts of the R-NSAIDs may also be employed. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable, non-toxic acids or bases. Examples of such salts include, but are not limited to, alkali metal salts, alkaline earth salts, and ammonium salts. Thus, suitable salts may be salts of aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc. In

WO 03/013424

PCT/US02/22289

addition, organic salts may also be used including, e.g., salts of lysine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine), procaine and tris.

In addition, a R-NSAID in the pharmaceutical composition can also be selected
5 from various esters of the R-NSAIDs, particularly esters of R-enantiomers of arylpropionic acid NSAIDs, esters of R-enantiomers of NSAIDs that are cyclized derivative of arylpropionic acid, and esters of R-enantiomers of arylacetic acid NSAIDs. Preferably, the esters are alkyl esters of from 1 to 8, more preferably from 1 to 6 carbon atoms, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl,
10 and octyl esters. In addition, various other derivatives such as amides and alcohols and other derivatives of the NSAIDs can also be used so long as they can be metabolized in the patient body to form the corresponding acid form of the R-NSAIDs.

Various pharmaceutical uses of the above-described NSAIDs and methods making them are known in the art. For example, flurbiprofen is described in U.S. Patent
15 Nos. 3,755,427; 4,230,724; 5,556,638; 5,955,504; 5,981,592; and 6,160,018, all of which are incorporated herein by reference. Ketoprofen is described in U.S. Pat. No. 3,641,127, which is incorporated herein by reference. Ketorolac, another chiral NSAID, is described in U.S. Pat. No. 4,089,969 and Muchowski *et al.*, *J. Med. Chem.*, 28(8):1037-1049 (1985), both of which are incorporated herein by reference.

In addition, a large number of NSAIDs are commercially available either in the
20 form of racemic mixtures or as optically pure enantiomers. Optically pure R-NSAIDs can be obtained from the racemic mixtures according to well-known methods. *See, e.g.*, U.S. Pat. No. 5,331,000 (R-ketoprofen) and U.S. Pat. No. 5,382,591 (R-ketorolac), the contents of each of which are incorporated herein by reference.

Racemates of ketoprofen, flurbiprofen, etodolac, suprofen, carprofen, indoprofen
25 and benoxaprofen can be obtained through Sigma Chemical Co. R-naproxen can also be obtained as the sodium salt from Sigma Chemical Co. Additionally, many R-enantiomers including R-ketoprofen, R-flurbiprofen and R-ketorolac are available, e.g., from Sepracor, Inc. In addition, R-flurbiprofen is also commercially available from Catalytica
30 Pharmaceutical Inc., Greenville, North Carolina. R-etodolac is available from Wyeth-Ayerst. R-tiaprofenic acid is available through Roussel (France, Canada, Switzerland,

WO 03/013424

PCT/US02/22289

Spain, Denmark, Italy). R-suprofen is manufactured by McNeil Pharmaceuticals. R-carprofen is available from Roche. R-pirprofen is available through Ciba (France, Belgium, Denmark). R-indoprofen can be obtained through Carlo Elba (Italy, U.K.). R-benoxaprofen is manufactured by Eli Lilly Co.

5 R-NSAID derivatives can also be made by altering the structures of known R-NSAIDs. Certain derivatives of flurbiprofen is disclosed in Bayly *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9:307-312 (1999), which is incorporated herein by reference. Synthesis of other NSAID derivatives is reviewed in Dewitt, *Mole. Pharm.*, 55:625-631 (1999). For example, derivatives of R-flurbiprofen, R-fenoprofen, R-ketoprofen, or R-carprofen can
10 be provided by altering one or more of the followings: (1) altering the position of the propionic acid group, (2) the position or type of substituents (other than the propionic acid group) on either of the phenyl rings, (3) the bond connecting the two phenyl rings, and (4) the acetic acid group (e.g., to carboxylic acid group, or to esters). Methods for modifying other R-NSAIDs such as R-naproxen, R-tiaprofenic acid, R-suprofen, R-
15 pirprofen, R-indoprofen, R-benoxaprofen, R-ketorolac, R-etodolac and the like should be apparent to skilled artisan apprised of the above disclosure.

Thus, the present invention also provides a method for identifying an antiviral, particularly anti-HIV agent, which includes the following steps: (1) providing a R-NSAID derivative or R-NSAID, and (2) determining the effect of the R-NSAID or R-
20 NSAID derivative on viral propagation, particularly HIV viral propagation. Various cell-based assays or human clinical testing generally known in the art can be employed in determining the anti-viral efficacy of the R-NSAIDs or R-NSAID derivatives.

NSAIDs are a novel class of anti-HIV compounds distinct from other commercially available compounds. While not wishing to be bound by any theory or
25 hypothesis, it is believed that NSAIDs inhibit HIV through a mechanism distinct from those of the anti-HIV compounds known in the art which typically are either protease inhibitors or reverse transcriptase inhibitors. Therefore, it may be desirable to employ combination therapies to administer to a patient both a R-NSAID according to the present invention and another anti-HIV compound of a different class. However, it is to be
30 understood that such other anti-HIV compounds should not interfere with or adversely affect the intended effects of the active compounds of this invention. In this combination

WO 03/013424

PCT/US02/22289

therapy approach, the two different pharmaceutically active compounds can be administered separately or in the same pharmaceutical composition. Compounds suitable for use in combination therapy with the R-NSAIDs according to the present invention include, but are not limited to, HIV protease inhibitors, nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV integrase inhibitors, HIV fusion inhibitors, immunomodulators, and vaccines.

Examples of nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors include 3'-Azido-3'-deoxythymidine (Zidovudine, also known as AZT and RETROVIR[®]), 2',3'-Didehydro-3'-deoxythymidine (Stavudine, also known as 2',3'-dihydro-3'-deoxythymidine, d4T, and ZERIT[®]), (2R-cis)-4-Amino-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone (Lamivudine, also known as 3TC, and EPIVIR[®]), 2', 3'-dideoxyinosine (ddI), and 9-(R)-2-[[bis[[isopropoxycarbonyloxy]methoxy]phosphiny]methoxy]propyl adenine fumarate (Tenofovir disoproxil fumarate, also known as Viread[™]).

Examples of non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors include (-)-6-Chloro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one (efavirenz, also known as DMP-266 or SUSTIVA[®]) (see U.S. Pat. No. 5,519,021), 1-[3-[[1-methylethyl]aminol]-2-pyridinyl]-4-[[5-[(methylsulfonyl)amino]-1H-indol-2-yl]carbonyl]piperazine (Delavirdine, see PCT International Patent Application No. WO 91/09849), and (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol (Abacavir).

Examples of protease inhibitors include [5S-(5R*,8R*, 10R*,11R*)]-10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2, 4, 7, 12-tetraazatridecan-13-oic acid 5-thiazolylmethyl ester (Ritonavir, marketed by Abbott as NORVIR[®]), [3S-[2(2S*,3S*),3a,4ab,8ab]]-N-(1,1-dimethylethyl)decahydro-2-[2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-(phenylthio)butyl]-3-isoquinolinecarb oxamide monomethanesulfonate (Nelfinavir, marketed by Agouron as VIRACEPT[®]), N-(2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)-2(R)-phenylmethyl-4-(S)-hydroxy-5-(1-(4-(2-benzo[b]furanylmethyl)-2(S)-N'(t-butylcarboxamido)-piperazinyl))-pentaneamide (See U.S. Pat. No. 5,646,148), N-(2(R)-hydroxy-1(S)-indanyl)2(R)-phenylmethyl-4-(S)-hydroxy-5-(1-(4-(3-pyridylmethyl)-2(S)-N'(t-butylcarboxamido)-piperazinyl))-pentaneamide (Indinavir, marketed by Merck as

WO 03/013424

PCT/US02/22289

CRIXIVAN[®]), 4-amino-N-((2 syn,3S)-2-hydroxy-4-phenyl-3-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy-carbonylamino)-butyl)-N-isobutyl-benzenesulfonamide (amprenavir, *see* U.S. Pat. No. 5,585,397), and N-tert-butyl-decahydro-2-[2(R)-hydroxy-4-phenyl-3(S)-{N-(2-quinolinylcarbonyl)-L-asparaginy]amino]butyl)-(4aS,8aS)-isoquinoline-3(S)-carboxamide (Saqinavir, marketed by Roche Laboratories as INVIRASE[®]).

5 Examples of suitable HIV integrase inhibitors are disclosed in U.S. Patent Nos. 6,110,716; 6,124,327; and 6,245,806, which are incorporated herein by reference. Various other antiviral agents can also be used in a combination therapy with a R-NSAID according to the present invention, including, but not limited to, 9-(2-
10 hydroxyethoxymethyl)guanine (acyclovir), 2-amino-9-(2-hydroxyethoxymethyl)purine, suramin, ribavirin, antimoniotungstate (HPA-23), interferon, interleukin II, and phosphonoformate (Foscarnet). In addition, other medications such as levamisol or thymosin which would stimulate lymphocyte growth and/or function may also be employed.

15 Examples of HIV fusion inhibitors include antibodies against HIV envelope proteins (e.g., gp120, gp41) and peptides derived from the HIV envelope proteins. For example, a gp41-derived peptide called T-20 (Trimeris Inc., Durham, NC) has been shown to be effective in treating HIV infection in a phase III clinical trial.

Any suitable pharmaceutically acceptable derivatives of the above compounds
20 may also be used including pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

In another aspect of the present invention, a method for treating HBV infection or preventing hepatitis B is provided by administering to a patient in need of treatment a composition containing a therapeutically effective amount of the R-enantiomer of an NSAID and substantially free of the corresponding S-enantiomer. Preferably, the R-
25 enantiomer is R-flurbiprofen.

As used herein, the term "HBV infection" generally encompasses infection of a human by any strain or serotype of hepatitis B virus, including acute hepatitis B infection and chronic hepatitis B infection. Thus, treating HBV infection means the treatment of a person who is a carrier of any strain or serotype of hepatitis B virus or a person who is
30 diagnosed of active hepatitis B to reduce the HBV viral load in the person or to alleviate one or more symptoms associated with HBV infection and/or hepatitis B, including, e.g.,

WO 03/013424

PCT/US02/22289

nausea and vomiting, loss of appetite, fatigue, muscle and joint aches, elevated
transaminase blood levels, increased prothrombin time, jaundice (yellow discoloration of
the eyes and body) and dark urine. A carrier of HBV may be identified by any methods
known in the art. For example, a person can be identified as HBV carrier on the basis
5 that the person is anti-HBV antibody positive (e.g., based on hepatitis B core antibody or
hepatitis B surface antibody), or is HBV-positive (e.g., based on hepatitis B surface
antigens (HBeAg or HbsAg) or HBV RNA or DNA) or has symptoms of hepatitis B
infection or hepatitis B. That is, "treating HBV infection" should be understood as
treating a patient who is at any one of the several stages of HBV infection progression.
10 In addition, the term "treating HBV infection" will also encompass treating suspected
infection by HBV after suspected past exposure to HBV by, e.g., contact with HBV-
contaminated blood, blood transfusion, exchange of body fluids, "unsafe" sex with an
infected person, accidental needle stick, receiving a tattoo or acupuncture with
contaminated instruments, or transmission of the virus from a mother to a baby during
15 pregnancy, delivery or shortly thereafter. The term "treating HBV infection" will also
encompass treating a person who is free of HBV infection but is believed to be at risk of
infection by HBV.

The term "preventing hepatitis B" as used herein means preventing in a patient
who has HBV infection or is suspected to have HBV infection or is at risk of HBV
20 infection from developing hepatitis B (which are characterized by more serious hepatitis-
defining symptoms), cirrhosis, or hepatocellular carcinoma.

In yet another aspect of the present invention, a method for treating HCV
infection or preventing hepatitis C is provided by administering to a patient in need of
treatment a composition containing a therapeutically effective amount of the R-
25 enantiomer of an NSAID and substantially free of the corresponding S-enantiomer.
Preferably, the R-enantiomer is R-flurbiprofen.

As used herein, the term "HCV infection" generally encompasses infection of a
human by any types or subtypes of hepatitis C virus, including acute hepatitis C infection
and chronic hepatitis C infection. Thus, treating HCV infection means the treatment of a
30 person who is a carrier of any types or subtypes of hepatitis C virus or a person who is
diagnosed of active hepatitis C to reduce the HCV viral load in the person or to alleviate

WO 03/013424

PCT/US02/22289

one or more symptoms associated with HCV infection and/or hepatitis C. A carrier of HCV may be identified by any methods known in the art. For example, a person can be identified as HCV carrier on the basis that the person is anti-HCV antibody positive, or is HCV-positive (e.g., based on HCV RNA or DNA) or has symptoms of hepatitis C infection or hepatitis C (e.g., elevated serum transaminases). That is, "treating HCV infection" should be understood as treating a patient who is at any one of the several stages of HCV infection progression. In addition, the term "treating HCV infection" will also encompass treating suspected infection by HCV after suspected past exposure to HCV by, e.g., contact with HCV-contaminated blood, blood transfusion, exchange of body fluids, "unsafe" sex with an infected person, accidental needle stick, receiving a tattoo or acupuncture with contaminated instruments, or transmission of the virus from a mother to a baby during pregnancy, delivery or shortly thereafter. The term "treating HCV infection" will also encompass treating a person who is free of HCV infection but is believed to be at risk of infection by HCV. The term of "preventing HCV" as used herein means preventing in a patient who has HCV infection or is suspected to have HCV infection or is at risk of HCV infection from developing hepatitis C (which is characterized by more serious hepatitis-defining symptoms), cirrhosis, or hepatocellular carcinoma.

The active compounds of this invention are typically administered in a pharmaceutically acceptable carrier through any appropriate routes such as parenteral, oral, or topical administration. The active compounds of this invention are administered at a therapeutically effective amount to achieve the desired therapeutic effect without causing any serious adverse effects in the patient treated.

Generally, the toxicity profile and therapeutic efficacy of the therapeutic agents can be determined by standard pharmaceutical procedures in suitable cell models or animal models. As is known in the art, the LD₅₀ represents the dose lethal to about 50% of a tested population. The ED₅₀ is a parameter indicating the dose therapeutically effective in about 50% of a tested population. Both LD₅₀ and ED₅₀ can be determined in cell models and animal models. In addition, the IC₅₀ may also be obtained in cell models and animal models, which stands for the circulating plasma concentration that is effective in achieving about 50% of the maximal inhibition of the symptoms of a disease or

WO 03/013424

PCT/US02/22289

disorder. Such data may be used in designing a dosage range for clinical trials in humans. Typically, as will be apparent to skilled artisans, the dosage range for human use should be designed such that the range centers around the ED₅₀ and/or IC₅₀, but significantly below the LD₅₀ obtained from cell or animal models.

5 Typically, a R-NSAID such as R-flurbiprofen can be effective at an amount of from about 0.05 mg to about 4000 mg per day, or 10 mg to about 4000 mg per day, preferably from about 50 mg to about 2000 mg per day. However, the amount can vary with the body weight of the patient treated and the state of disease conditions. The active ingredient may be administered at once, or may be divided into a number of smaller
10 doses to be administered at predetermined intervals of time. The suitable dosage unit for each administration of R-NSAID such as R-flurbiprofen can be, e.g., from about 0.1 mg to about 2000 mg, preferably from about 50 mg to about 1000 mg, more preferably from about 100 mg to about 800 mg.

In the case of combination therapy, a therapeutically effective amount of another anti-HIV compound can be administered in a separate pharmaceutical composition, or
15 alternatively included in the pharmaceutical composition according to the present invention which contains an optically pure R-NSAID. The pharmacology and toxicology of many of such other anti-HIV compounds are known in the art. *See e.g., Physicians Desk Reference*, Medical Economics, Montvale, NJ; and *The Merck Index*, Merck & Co.,
20 Rahway, NJ. The therapeutically effective amounts and suitable unit dosage ranges of such compounds used in art can be equally applicable in the present invention.

It should be understood that the dosage ranges set forth above are exemplary only and are not intended to limit the scope of this invention. The therapeutically effective amount for each active compound can vary with factors including but not limited to the
25 activity of the compound used, stability of the active compound in the patient's body, the severity of the conditions to be alleviated, the total weight of the patient treated, the route of administration, the ease of absorption, distribution, and excretion of the active compound by the body, the age and sensitivity of the patient to be treated, and the like, as
30 will be apparent to a skilled artisan. The amount of administration can also be adjusted as the various factors change over time.

WO 03/013424

PCT/US02/22289

The active compounds according to this invention can be administered to patients to be treated through any suitable routes of administration. Advantageously, the active compounds are delivered to the patient parenterally, i.e., by intravenous, intramuscular, intraperitoneal, intracisternal, subcutaneous, or intraarticular injection or infusion.

5 For parenteral administration, the active compounds can be formulated into solutions or suspensions, or in lyophilized forms for conversion into solutions or suspensions before use. Sterile water, physiological saline, e.g., phosphate buffered saline (PBS) can be used conveniently as the pharmaceutically acceptable carriers or diluents. Conventional solvents, surfactants, stabilizers, pH balancing buffers, anti-
10 bacteria agents, and antioxidants can all be used in the parenteral formulations, including but not limited to acetates, citrates or phosphates buffers, sodium chloride, dextrose, fixed oils, glycerine, polyethylene glycol, propylene glycol, benzyl alcohol, methyl parabens, ascorbic acid, sodium bisulfite, and the like. The parenteral formulation can be stored in any conventional containers such as vials, ampoules, and syringes.

15 The active compounds can also be delivered orally in enclosed gelatin capsules or compressed tablets. Capsules and tablets can be prepared in any conventional techniques. For example, the active compounds can be incorporated into a formulation which includes pharmaceutically acceptable carriers such as excipients (e.g., starch, lactose), binders (e.g., gelatin, cellulose, gum tragacanth), disintegrating agents (e.g., alginate,
20 Primogel, and corn starch), lubricants (e.g., magnesium stearate, silicon dioxide), and sweetening or flavoring agents (e.g., glucose, sucrose, saccharin, methyl salicylate, and peppermint). Various coatings can also be prepared for the capsules and tablets to modify the flavors, tastes, colors, and shapes of the capsules and tablets. In addition, liquid carriers such as fatty oil can also be included in capsules.

25 Other forms of oral formulations such as chewing gum, suspension, syrup, wafer, elixir, and the like can also be prepared containing the active compounds used in this invention. Various modifying agents for flavors, tastes, colors, and shapes of the special forms can also be included. In addition, for convenient administration by enteral feeding tube in patients unable to swallow, the active compounds can be dissolved in an
30 acceptable lipophilic vegetable oil vehicle such as olive oil, corn oil and safflower oil.

WO 03/013424

PCT/US02/22289

The active compounds can also be administered topically through rectal, vaginal, nasal, bucal, or mucosal applications. Topical formulations are generally known in the art including creams, gels, ointments, lotions, powders, pastes, suspensions, sprays, drops and aerosols. Typically, topical formulations include one or more thickening agents, humectants, and/or emollients including but not limited to xanthan gum, petrolatum, beeswax, or polyethylene glycol, sorbitol, mineral oil, lanolin, squalene, and the like.

5 A special form of topical administration is delivery by a transdermal patch. Methods for preparing transdermal patches are disclosed, e.g., in Brown, *et al.*, *Annual Review of Medicine*, 39:221-229 (1988), which is incorporated herein by reference.

10 The active compounds can also be delivered by subcutaneous implantation for sustained release. This may be accomplished by using aseptic techniques to surgically implant the active compounds in any suitable formulation into the subcutaneous space of the anterior abdominal wall. *See, e.g.*, Wilson *et al.*, *J. Clin. Psych.* 45:242-247 (1984). Sustained release can be achieved by incorporating the active ingredients into a special carrier such as a hydrogel. Typically, a hydrogel is a network of high molecular weight biocompatible polymers, which can swell in water to form a gel like material. Hydrogels are generally known in the art. For example, hydrogels made of polyethylene glycols, or collagen, or poly(glycolic-co-L-lactic acid) are suitable for this invention. *See, e.g.*, Phillips *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.* 73:1718-1720 (1984).

20 The active compounds can also be conjugated, i.e., covalently linked, to a water soluble non-immunogenic high molecular weight polymer to form a polymer conjugate. Advantageously, such polymers, e.g., polyethylene glycol, can impart solubility, stability, and reduced immunogenicity to the active compounds. As a result, the active compound in the conjugate when administered to a patient, can have a longer half-life in the body, and exhibit better efficacy. PEGylated proteins are currently being used in protein replacement therapies and for other therapeutic uses. For example, PEGylated adenosine deaminase (ADAGEN[®]) is being used to treat severe combined immunodeficiency disease (SCIDS). PEGylated L-asparaginase (ONCAPSPAR[®]) is being used to treat acute lymphoblastic leukemia (ALL). A general review of PEG-protein conjugates with clinical efficacy can be found in, e.g., Burnham, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 15:210-218 (1994). Preferably, the covalent linkage between the polymer and the active compound is

WO 03/013424

PCT/US02/22289

hydrolytically degradable and is susceptible to hydrolysis under physiological conditions. Such conjugates are known as "prodrugs" and the polymer in the conjugate can be readily cleaved off inside the body, releasing the free active compounds.

Alternatively, other forms controlled release or protection including
5 microcapsules and nanocapsules generally known in the art, and hydrogels described above can all be utilized in oral, parenteral, topical, and subcutaneous administration of the active compounds.

Another preferable delivery form is using liposomes as carrier. Liposomes are micelles formed from various lipids such as cholesterol, phospholipids, fatty acids, and derivatives thereof. Active compounds can be enclosed within such micelles. Methods
10 for preparing liposomal suspensions containing active ingredients therein are generally known in the art and are disclosed in, e.g., U.S. Pat. No. 4,522,811, and Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq., both of which are incorporated herein by reference. Several anticancer drugs
15 delivered in the form of liposomes are known in the art and are commercially available from Liposome Inc. of Princeton, New Jersey, U.S.A. It has been shown that liposomes can reduce the toxicity of the active compounds, and increase their stability.

Examples

20 The following examples demonstrate the anti-HIV effect of R-flurbiprofen. R-flurbiprofen was supplied in powder form from Catalytica Pharmaceutical Inc., Greenville, North Carolina and was solubilized in DMSO to yield a 200 mM stock solution. For these studies, the compound was tested at a high-test concentration of 1000 μ M along with eight serial half-logarithmic dilutions (1000 μ M down to .01 μ M). AZT
25 was used as a positive control antiviral compound.

1. Efficacy Evaluation in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs)

Fresh human blood was obtained commercially from Interstate Blood Bank, Inc. (Memphis, TN). The lymphotropic clinical isolate HIV-1_{ROJO} was obtained from a pediatric patient attending the AIDS Clinic at the University of Alabama at Birmingham.
30 The laboratory-adapted HIV-1_{IIIIB} strain was propagated and tittered in fresh human PBMCs; pre-titered aliquots of HIV-1_{ROJO} and HIV-1_{IIIIB} were removed from the freezer (-

WO 03/013424

PCT/US02/22289

80° C) and thawed rapidly to room temperature in a biological safety cabinet immediately before use. Phytohemagglutinin (PHA-P) was obtained from Sigma (St. Louis, MO) and recombinant IL-2 was obtained from Amgen (San Francisco, CA).

2. Anti-HIV Efficacy Evaluation in Fresh Human PBMCs

- 5 Fresh human PBMCs were isolated from screened donors, seronegative for HIV and HBV. Leukopheresed blood was diluted 1:1 with Dulbecco's phosphate buffered saline (PBS), layered over 14 mL of Ficoll-Hypaque density gradient in a 50 mL centrifuge tube and then centrifuged for 30 minutes at 600 X g. Banded PBMCs were aspirated from the resulting interface and subsequently washed 2X with PBS by low speed centrifugation. After the final wash, cells were enumerated by trypan blue
- 10 exclusion and re-suspended at 1×10^7 cells/mL in RPMI 1640 supplemented with 15% Fetal Bovine Serum (FBS), 2 mM L-glutamine, 4 $\mu\text{g/mL}$ PHA-P. The cells were allowed to incubate for 48-72 hours at 37°C. After incubation, PBMCs were centrifuged and reset in RPMI 1640 with 15% FBS, 2 mM L-glutamine, 100 U/ml penicillin, 100 $\mu\text{g/mL}$
- 15 streptomycin, 10 $\mu\text{g/mL}$ gentamycin, and 20 U/ml recombinant human IL-2. PBMCs were maintained in this medium at a concentration of $1-2 \times 10^6$ cells/mL with biweekly medium changes until used in the assay protocol.

- For the standard PBMC assay, PHA-P stimulated cells from at least two normal donors were pooled, diluted in fresh medium to a final concentration of 1×10^6 cells/mL,
- 20 and plated in the interior wells of 96 well round bottom microplate at 50 $\mu\text{L/well}$ (5×10^4 cells/well). Test drug dilutions were prepared at a 2X concentration in microtiter tubes and 100 μL of each concentration was placed in appropriate wells in a standard format. 50 μL of a predetermined dilution of virus stock was placed in each test well (final MOI ≈ 0.1). Wells with cells and virus alone were used for virus control. Separate plates were
- 25 prepared identically without virus for drug cytotoxicity studies using an XTT assay system. The PBMC cultures were maintained for seven days following infection, at which time cell-free supernate samples were collected and assayed for reverse transcriptase activity as described below.

3. Reverse Transcriptase Activity Assay

- 30 A microtiter based reverse transcriptase (RT) reaction was utilized. See Buckheit *et al.*, *AIDS Research and Human Retroviruses* 7:295-302 (1991). Tritiated thymidine

WO 03/013424

PCT/US02/22289

triphosphate (NEN) (TTP) was resuspended in distilled H₂O at 5 Ci/ml. Poly rA and oligo dT were prepared as a stock solution which was kept at -20°C. The RT reaction buffer was prepared fresh on a daily basis and consists of 125 µl 1M EGTA, 125 µl dH₂O, 110 µl 10% SDS, 50 µl 1M Tris (pH 7.4), 50 µl 1M DTT, and 40 µl 1M MgCl₂.

5 These three solutions were mixed together in a ratio of 2 parts TTP, 1 part poly rA:oligo dT, and 1 part reaction buffer. Ten microliters of this reactions mixture was placed at a round bottom microtiter plate and 15 µl of virus containing supernatant was added and mixed. The plate was incubated at 37°C in a water bath with a solid support to prevent submersion of the plate and incubated for 60 minutes. Following reaction, the reaction

10 volume was spotted onto pieces of DE81 paper, washed 5 times 5 minutes each in a 5% sodium phosphate buffer, 2 times 1 minute each in distilled water, 2 times for 1 minute each in 70% ethanol, and then dried. Opti-Fluor-O (Packard) was added to each sample and incorporated radioactivity was quantified utilizing a Wallac 1450 MicroBeta Plus liquid scintillation counter.

15 4. Cytotoxicity Measurement By MTS Staining

At assay termination the assay plates were stained with the soluble tetrazolium-based dye MTS (CellTiter Reagent, Promega) to determine cell viability and quantify compound toxicity. MTS is metabolized by the mitochondria enzymes of metabolically active cells to yield a soluble formazan product, allowing the rapid quantitative analysis

20 cell viability and compound cytotoxicity. The MTS is a stable solution that does not require preparation before use. At termination of the assay, 20 µl of MTS reagent was added per well. The wells were incubated overnight for the HIV cytoprotection assay at 37°C. The incubation intervals were chosen based on empirically determined times for optimal dye reduction in each cell type. Adhesive plate sealers were used in place of the

25 lids, the sealed plate was inverted several times to mix the soluble formazan product and the plate was read spectrophotometrically at 490 nm with a Molecular Devices Vmax plate reader.

5. Data Analysis

Indices including %CPE Reduction, %Cell Viability, IC₅₀, TC₅₀, and others were

30 calculated and summarized in Table 1 below. The graphical results summary is displayed

WO 03/013424

PCT/US02/22289

in Figures 1 and 2. AZT was evaluated in parallel as a relevant positive control compound in the anti-HIV assay.

Table 1

Compound Name	IC ₅₀ (μM)	TC ₅₀ (μM)	Therapeutic Index
R-flurbiprofen	238.1	730.9	3.1
AZT	0.01	>4	>400.00

- 5 All publications and patent applications mentioned in the specification are indicative of the level of those skilled in the art to which this invention pertains. All publications and patent applications are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication or patent application was specifically and individually indicated to be incorporated by reference.
- 10 Although the foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and example for purposes of clarity of understanding, it will be obvious that certain changes and modifications may be practiced within the scope of the appended claims.

WO 03/013424

PCT/US02/22289

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method for treating HIV infection in a patient, comprising:
administering to the patient a composition comprising a therapeutically effective
5 amount of a R-NSAID, wherein said composition is substantially free of the S-
enantiomer of said R-NSAID.
2. The method of Claim 1, wherein said R-NSAID is an arylpropionic acid or
a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.
10
3. The method of Claim 2, wherein said R-NSAID is selected from the group
consisting of R-flurbiprofen, R-ketoprofen, R-naproxen, R-tiaprofenic acid, R-suprofen,
R-carprofen, R-pirprofen, R-indoprofen, and R-benoxaprofen.
- 15 4. The method of Claim 1, wherein said R-NSAID is R-ketorolac.
5. The method of Claim 1, wherein said R-NSAID is R-etodolac.
6. A method for treating HIV infection in a patient, comprising:
20 administering to the patient a composition comprising a therapeutically effective
amount of R-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, wherein
said composition is substantially free of S-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable
salt or ester thereof.
- 25 7. The method of Claim 6, wherein the ratio of the R-flurbiprofen or a
pharmaceutically acceptable salt or ester thereof to the S-flurbiprofen or a
pharmaceutically acceptable salt or ester thereof is at least 90:10 by weight.
8. The method of Claim 6, wherein the ratio of the R-flurbiprofen or a
30 pharmaceutically acceptable salt or ester thereof to the S-flurbiprofen or a
pharmaceutically acceptable salt or ester thereof is at least 99:1 by weight.

WO 03/013424

PCT/US02/22289

9. The method of Claim 6, wherein the composition contains from about 0.1 mg to 2000 mg of R-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.
- 5 10. The method of Claim 6, wherein from about 10 mg to 4000 mg per day of R-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof is administered to the patient.
- 10 11. The method of Claim 6, wherein said composition further comprises one or more other anti-HIV compounds.
12. The method of Claim 11, wherein said one or more anti-HIV compounds are selected from the group consisting of Zidovudine, Lamivudine, Stavudine, DMP-266, Ritonavir, Nelfinavir, Abacavir, Indinavir, 141-W94, Delavirdine, Indinavir, and 15 Saquinavir, Tenofovir and T-20.
13. The method of Claim 6, wherein said pharmaceutical acceptable salt is an alkali metal salt, alkaline earth salt, or ammonium salt.
- 20 14. The method of Claim 6, wherein said ester is an alkyl ester of from 1 to 6 carbon atoms.
15. A composition useful for the treatment of HIV infection comprising:
a therapeutically effective amount of R-flurbiprofen or a pharmaceutically
25 acceptable salt or ester thereof; and
an anti-HIV compound selected from the group consisting of HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors and HIV fusion inhibitors, wherein said composition is substantially free of S-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.
- 30

WO 03/013424

PCT/US02/22289

16. The composition according to Claim 15, wherein said anti-HIV compound is selected from the group consisting of Zidovudine, Lamivudine, Stavudine, DMP-266, Ritonavir, Nelfinavir, Abacavir, Indinavir, 141-W94, Delavirdine, Indinavir, and Saquinavir, Tenofovir and T-20.

5

17. A method for preventing AIDS, comprising:
administering to an individual in need of such prevention a composition comprising a prophylactically effective amount of a R-NSAID, wherein said composition is substantially free of the S-enantiomer of said R-NSAID.

10

18. The method of Claim 17, wherein said R-NSAID is an arylpropionic acid or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

19. The method of Claim 18, wherein said R-NSAID is R-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

15

20. The method of Claim 19, wherein the composition further comprises an anti-HIV compound selected from the group consisting of HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, HIV integrase inhibitors and HIV fusion inhibitors.

20

21. A method for identifying an anti-HIV compound, comprising:
providing a R-NSAID that is an arylpropionic acid selected from the group consisting of R-flurbiprofen, R-ketoprofen, R-naproxen, R-tiaprofenic acid, R-suprofen, R-carprofen, R-pirprofen, R-indoprofen, and R-benoxaprofen;

25

modifying the R-NSAID to provide a R-NSAID derivative by (1) altering the position of the propionic acid group, (2) altering the position or type of substituents (other than the propionic acid group) on either of the phenyl rings, or (3) altering the bond connecting the two phenyl rings, or performing any combination of (1), (2) and (3);
and

30

determining the effect of said R-NSAID derivative on HIV propagation.

WO 03/013424

PCT/US02/22289

22. The method of Claim 21, wherein said R-NSAID is R-flurbiprofen.
23. Use of a R-NSAID in the manufacture of a medicament for the treatment of HIV infection, wherein said medicament is substantially free of the S-enantiomer of said R-NSAID.
5
24. The use according to Claim 23, wherein said R-NSAID is an arylpropionic acid or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.
- 10 25. The use according to Claim 24, wherein said R-NSAID is selected from the group consisting of R-flurbiprofen, R-ketoprofen, R-naproxen, R-tiaprofenic acid, R-suprofen, R-carprofen, R-pirprofen, R-indoprofen, and R-benoxaprofen.
- 15 26. The use according to Claim 23, wherein said R-NSAID is R-ketorolac.
27. The use according to Claim 23, wherein said R-NSAID is R-etodolac.
28. The use according to Claim 23, wherein said R-NSAID is R-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.
20
29. The use according to Claim 28, wherein, in the medicament, the ratio of the R-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof to the S-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof is at least 90:10 by weight.
25
30. The use according to Claim 28, wherein, in the medicament, the ratio of the R-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof to the S-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof is at least 99:1 by weight.
30

WO 03/013424

PCT/US02/22289

31. The use according to Claim 28, wherein the medicament contains from about 0.1 mg to 2000 mg of R-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.
- 5 32. The use according to Claim 28, wherein from about 10 mg to 4000 mg per day of R-flurbiprofen or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof is administered to a patient for the treatment of HIV infection.
- 10 33. The use according to Claim 28, wherein said medicament further comprises one or more other anti-HIV compounds.
- 15 34. The use according to Claim 33, wherein said one or more anti-HIV compounds are selected from the group consisting of Zidovudine, Lamivudine, Stavudine, DMP-266, Ritonavir, Nelfinavir, Abacavir, Indinavir, 141-W94, Delavirdine, Indinavir, and Saquinavir, Tenofovir and T-20.
- 20 35. The use according to Claim 28, wherein said pharmaceutical acceptable salt is an alkali metal salt, alkaline earth salt, or ammonium salt.
- 20 36. The use according to Claim 28, wherein said ester is an alkyl ester of from 1 to 6 carbon atoms.
- 25 37. An article of manufacture comprising packaging material and a pharmaceutical medicament contained within the packaging material, wherein said pharmaceutical medicament comprises a therapeutically effective amount of R-flurbiprofen and is substantially free of S-flurbiprofen, and wherein said packaging material is characterized by a notification indicating that said pharmaceutical medicament is useful for the treatment of HIV infection.

30

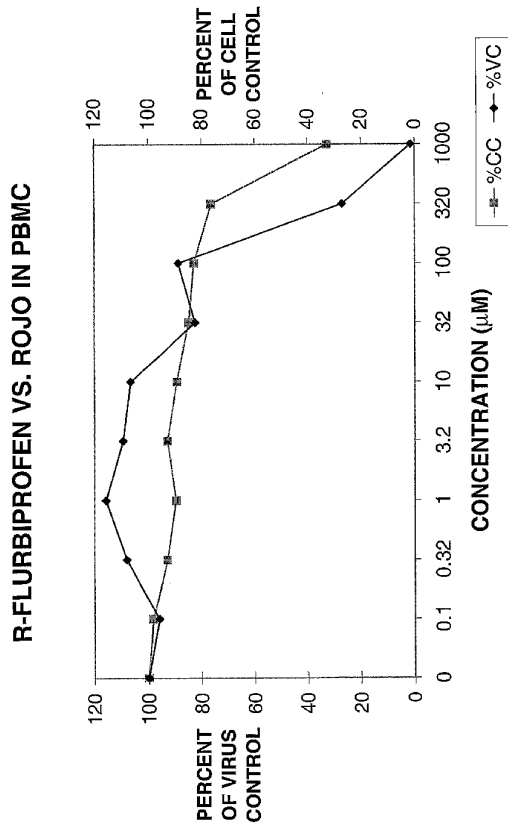
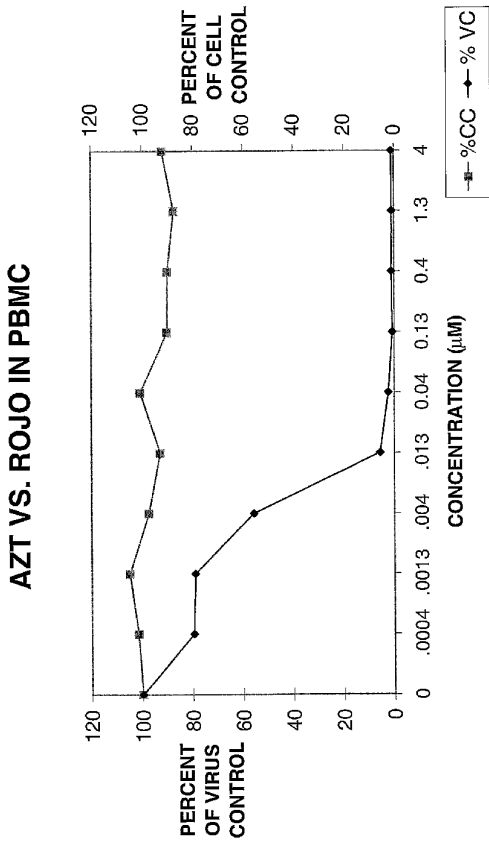


Fig. 1



2/2

Fig. 2

【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization International Bureau



(43) International Publication Date 20 February 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number WO 2003/013424 A3

- (51) International Patent Classification: A61J 31/42
 - (21) International Application Number: PCT/US2002/022289
 - (22) International Filing Date: 1 July 2002 (01.07.2002)
 - (25) Filing Language: English
 - (26) Publication Language: English
 - (30) Priority Data:
 - 60/502,533 29 June 2001 (29.06.2001) US
 - 10/186,371 28 June 2002 (28.06.2002) US
 - (71) Applicant (for all designated States except US): MYRIAD GENETICS, INC [US/US]; 320 Wakara Way, Salt Lake City, UT 84108 (US).
 - (72) Inventor; and
 - (75) Inventor/Applicant (for US only): ZAVITZ, Kenion [US/US]; 321 North "I" Street, Salt Lake City, UT 84103 (US).
 - (74) Agents: ZHANG, Jay, Z. et al.; Myriad Genetics, Inc., 320 Wakara Way, Salt Lake City, UT 84108 (US).
 - (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
 - (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:**
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BC, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
 - of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- Published:**
- with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:** 12 February 2004
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 2003/013424 A3

(54) Title: USE OF R-NSAID COMPOUNDS FOR ANTI-HIV TREATMENT

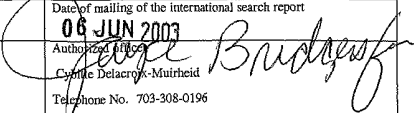
(57) Abstract: The present invention provides a method for treating a patient with HIV infection. The method includes administering to a patient a composition containing a therapeutically effective amount of a R-NSAID or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof. The composition is substantially free of S-NSAID.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/22289										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER												
IPC(7) : A61J 31.42 US CL : 514/411, 375, 413, 416, 428, 448, 494, 570 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED												
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/411, 375, 413, 416, 428, 448, 494, 570												
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched												
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X	US 5,981,592 A (WECHTER et al.) 09 November 1999 (09.11.99), see entire document, especially the abstract; column 4, lines 40-59; column 5, lines 41-53; column 6, line 5 to column 7, line 15; column 8, lines 13-20.	17-19, 23-30, 31, 35										

Y		1-16, 32, 33-34, 36, 37										
X	US 5,331,000 A (YOUNG et al.) 19 July 1994 (19.07.94), see entire document, especially column 5, lines 15-34; column 6, lines 5-10 and lines 43-57.	17-19, 23-30, 31, 35										

Y		1-16, 32, 36, 37										
X	US 5,561,151 A (YOUNG et al.) 01 October 1996 (01.10.96), see entire document, especially the abstract; column 5, line 59 to column 6, line 7 and lines 35-60; column 7, lines 6-19.	17-19, 23-30, 31, 35										

Y		1-16, 32, 36, 37										
Y	US 6,048,844 A (FALK et al.) 11 April 2000 (11.04.00), see column 20, lines 8-10; column 37, lines 33-38.	1-20, 33-34										
Y	US 6,140,349 A (CALDWELL et al.) 31 October 2000 (31.10.00), see column 74, line 25 to column 79, line 8.	11, 12, 15-20, 33-34										
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 30 May 2003 (30.05.2003)	Date of mailing of the international search report 06 JUN 2003											
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized Signatory  Cynthia Delacroix-Muirheid Telephone No. 703-308-0196											

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/22289

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

EAST: uspat, uspgob
NSAID, HIV, human immunodeficiency virus, naproxen, flurbiprofen, ketoprofen, tiaprofenic acid, suprofen, carprofen, pirofen, indoprofen, benoxaprofen, ketorolac, etodolac, HTLV-3, LAV-1, LAV-2

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/04	A 6 1 P 37/04	
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 Q 1/02	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4B063 QA06 QA18 QQ08 QQ10 QQ27 QQ62 QR07 QR42 QR77 QR79
 QX07
 4C084 AA17 NA14 ZA151 ZA152 ZA331 ZA332 ZA511 ZA512 ZA591 ZA592
 ZA661 ZA662 ZB091 ZB092 ZC551 ZC552
 4C206 AA01 AA02 DA22 KA01 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA33 ZA51
 ZA59 ZA66 ZB09 ZC55