

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 9612848

※ 申請日期： 96.6.22

※IPC 分類：

A61K 31/506

A61K 9/14

A61K 9/10

A61P 31/18

一、發明名稱：(中文/英文)

TMC278 之水性懸浮液

AQUEOUS SUSPENSIONS OF TMC278

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

梯柏泰克醫藥有限公司

TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

代表人：(中文/英文)

法蘭克/DAELEMANS, FRANK

住居所或營業所地址：(中文/英文)

愛爾蘭柯克路小島東門村

Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, Ireland

國 籍：(中文/英文)

愛爾蘭/IRELAND

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 貝爾特/BAERT, LIEVEN ELVIRE COLETTE

2. 迪瑞斯/DRIES, WILLY ALBERT MARIA CARLO

3. 史裘勒/SCHUELLER, LAURENT BRUNO

4. 法蘭斯/FRANCOIS, MARC KAREL JOZEF

5. 范雷摩/VAN REMOORTERE, PETER JOZEF MARIA

國 籍：(中文/英文)

1.2.4.5. 為比利時/BELGIUM

3. 為法國/FRANCE

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利公約；2006年06月23日；06115938.0

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於經由肌肉內或皮下注射投藥的醫藥組成物，其包含懸浮於水性醫藥可接受載劑內之 NNRTI 化合物 TMC278 的微米-或奈米顆粒，以及此類醫藥組成物於治療和預防 HIV 感染的用途。

六、英文發明摘要：

This invention concerns pharmaceutical compositions for administration via intramuscular or subcutaneous injection, comprising micro- or nanoparticles of the NNRTI compound TMC278, suspended in an aqueous pharmaceutically acceptable carrier, and the use of such pharmaceutical compositions in the treatment and prophylaxis of HIV infection.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

15

20

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關經由肌肉或皮下注射給藥的醫藥組成物，其包含懸浮於水性醫藥可接受載劑內之 NNRTI 化合物微米或奈米顆粒 TMC278，以及此類醫藥組成物於 HIV 感染的治療和預防之用途。

【先前技術】

已知導致後天免疫缺乏症候群(AIDS)之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的治療在醫學上仍面臨極大的挑戰。HIV 能夠避開免疫防禦系統以適應各種的細胞類型和生長條件而形成對目前可用治療藥物的抗性。其後者包括核苷反轉錄酶抑制劑(NRTIs)、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTIs)、核苷酸反轉錄酶抑制劑(NtRTIs)、HIV-蛋白酶抑制劑(PIs)以及最近的融合抑制劑。

這些藥物在單獨使用時雖然可有效抑制 HIV，但是仍面臨抗性突變株的問題。此導致產生使用數種通常具有不同活性態樣之抗 HIV 藥物的合併療法。特別是在引入高活性抗反轉錄病毒療法(HAART)之後已明顯改善抗-HIV 的療效而大幅降低了 HIV-相關的罹病率和死亡率。目前的抗反轉錄病毒療法即使在初步治療中仍建議使用三合一混合療法。然而，目前可用的藥物療法仍無法完全根絕 HIV。即使 HAART 亦可能出現抗藥性，其通常導因於非黏附性及非持續性的抗反轉錄病毒治療。在這些情況下，可將其

一成分以另一類藥物取代而使 HAART 發揮其效力。若使用得宜，HAART 的組合療法可抑制病毒數年或甚至數十年之久而不再爆發 AIDS。

通常用於 HAART 的一類 HIV 藥物為 NNRTIs，其許多目前已有上市而其他數種則仍在不同開發階段。一種正開發中的 NNRTI 為化合物 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘓啶基]胺基]苯甲腈亦稱為 TMC278。此化合物不僅對野生型 HIV 具有明顯的活性亦可對抗許多其他的突變株。化合物 TMC278、其藥理活性以及其製備的許多程序已述於 WO 03/16306。此處舉例說明其各種習知的醫藥劑型，包括錠劑、膠囊、滴液、栓劑、口服液和注射液。

由於藥物動力學性質及需保持最低濃度以上的血漿濃度，因此目前在使用抗-HIV 藥物時需經常投與極高的劑量。劑型需給藥的次數及/或體積一般被稱為“用藥負擔 (pill burden)”。高用藥負擔具有許多的缺點例如需經常投藥、通常伴隨需吞服大量劑型的不便，需儲存和輸送大量的藥丸。高用藥負擔會增加病人未服用全部劑量因而使預定給藥計劃失效的危險。其亦會降低治療的有效性，因而造成病毒的抗藥性。此伴隨高用藥負擔的問題在必需使用許多不同抗-HIV 藥物的抗-HIV 療法中極為重要。

因此，亟需提供投與極小體積劑型而不需頻繁給藥之降低用藥負擔的 HIV 抑制療法。較佳為提供較長時間間隔給藥之劑型的抗-HIV 療法，例如一週或更長時間，或甚至

一個月或更長時間。

HIV 無法完全被根除，因此 HIV 的感染者具有持續感染他人的危險。最初感染後在暴發初次 AIDS 症狀之前需一段較長的時間。人們可能帶著感染源生活數年而未受到任何影響因而未注意進一步將病毒傳播給他人的危險。避免 HIV 的傳播因而特別具有關鍵性。目前的預防著重於避免性接觸上的傳播，其特別指於高感染危險族群中使用保險套、持續地監控出現 HIV 陽性的血液樣本以及避免接觸可能感染者的血液。

儘管利用上述的方法，接觸已感染 HIV 者仍有立即被感染的危險。此對照顧被感染病人或易受感染者的人而言更是如此，例如醫生、護士或牙醫。另一類危險族群為吸吮被感染或易受感染母親之母乳的哺乳嬰兒，其特別指不常使用替代哺乳方式的開發中國家。

因此亟需可預防 HIV 傳播的其他方法。特別需要一種使用方便的預防方法。本發明的另一目的為提供此類的預防方法。

已發現化合物 TMC278 可被配製成微米-或奈米顆粒而使其配製物可被用作為儲存式配製物，其可被用於 HIV 感染的治療以及預防 HIV 的傳播。奈米顆粒已為先前技術所習知，其已述於例如 EP-A-0 499 299。此類顆粒具有在次微米範圍內的平均粒徑以及由具有吸附於其表面之表面改質劑的結晶原料藥顆粒所構成。奈米顆粒已被用於配製低水溶性的活性成分。

本發明進一步係關於在一週或更長的時間間隔內間歇性地投與這些微米-或奈米顆粒配製物而使其血漿內濃度足以抑制 HIV 的生長。此可減少給藥的次數因而有利於改善用藥負擔以及病人的藥物順應性。因此，本發明之 TMC 278 的微米-或奈米顆粒配製物可用於 HIV 感染的長期性治療。

在一週或更長時間間隔內間歇性地投與 TMC278 的微米-或奈米顆粒配製物可進一步產生足以預防 HIV 傳播的血漿濃度。此例中，亦可減少所需的給藥次數而再一次有利於改善易受感染危險者的用藥負擔及藥物順應性。

【發明內容】

發明之摘要

本發明係關於用於肌肉內或皮下注射給藥的醫藥組成物，其係包含一治療有效劑量之 TMC278、其鹽類、立體異構物或立體異構混合物的懸浮微米-或奈米顆粒，其包含：

- (a) 具有吸附於其表面之表面改質劑的 TMC278、其鹽類、立體異構物或立體異構混合物之微米-或奈米顆粒；以及
- (b) 一醫藥上可接受水性載劑；其中該 TMC278 活性成分為懸浮狀。

本發明進一步係關於一種治療感染 HIV 之個體的方法，該方法包含經由肌肉內或皮下注射投與如上述或下文

中所述之抗-HIV 有效量的醫藥組成物。或者，本發明係關於如上述或下文中所述醫藥組成物於製造用於治療 HIV 感染之藥物的用途。在一具體實施例中，該組成物係用於 HIV 感染的長期治療。

5. 在另一態樣中，提供一種長期治療感染 HIV 之個體的方法，該方法包含經由肌肉內或皮下注射投與如上述或下文中所述之有效劑量的醫藥組成物；其中該組成物係在一週至一年或一週至兩年的時間間隔範圍內間歇性地被投藥。或者，本發明係關於如上述或下文中所述醫藥組成物於製造用於 HIV 感染者之經由肌肉內或皮下注射給藥的長期治療藥物之用途，其中該組成物係在一週至一年或一週至兩年的時間間隔範圍內間歇性地被投藥。

10 本發明進一步係關於用於易受 HIV 感染者之預防 HIV 感染的方法，該方法包含將預防 HIV 感染有效量之如上述或下文中所述醫藥組成物投與至該個體。或者，本發明係關於如上述或下文中所述醫藥組成物於製造用於易受 HIV 感染者之預防 HIV 感染的藥物之用途。

15 本發明另一態樣中係關於用於易受 HIV 感染者之長期性預防 HIV 感染的方法，該方法包含將有效量之如上述或下文中所述的醫藥組成物投與至該個體，其中該組成物係在一週至一年或一週至兩年的時間間隔範圍內間歇性地被投藥。

20 本發明進一步係關於如上述或下文中所述醫藥組成

物於製造用於易受 HIV 感染者之長期預防 HIV 感染的藥物之用途，其中該組成物係在一週至一年或一週至兩年的時間間隔範圍內間歇性地被投藥。

5 本發明的一具體實施例中係關於此處所述的用途或方法，其中該醫藥組成物係在一週至一個月的時間間隔範圍內被投藥，或在一個月至三個月的範圍內、或在三個月至六個月的範圍內、或在六個月至 12 個月的範圍內，或在 12 個月至 24 個月的範圍內。

10 本發明的另一具體實施例中係關於此處所述的用途或方法，其中該醫藥組成物係每隔兩週被投藥一次，或每隔一個月，或每隔三個月。

下文中將進一步說明該醫藥組成物、治療或預防的方法及根據這些組成物於製造藥物的用途，其亦屬於本發明中的一部分。

15 發明的詳細說明

用於本發明的化合物係化合物 TMC278(亦被稱為 R 278474 或 rilpivirine)或 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈。

20 TMC278 可使用其鹼型或適合的醫藥上可接受加成鹽型，例如酸加成鹽類。該醫藥上可接受加成鹽包含具有治療活性的無毒性鹽類。該酸加成鹽的獲得可藉由鹼型經由適當酸如無機酸的處理，例如氫鹵酸如氫氯酸、氫溴酸等；硫酸；硝酸；磷酸等，或有機酸例如醋酸、丙酸、羧

基乙酸、2-羥基丙酸、2-氧代丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、2-羥基-1,2,3-丙三甲酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、環己烷胺基磺酸、2-羥基苯甲酸、4-胺基-2-羥基苯甲酸及其類似酸。在一具體實施例中，該 TMC278 活性成分係使用鹼式的 TMC278。

“加成鹽類”一詞亦包含化合物 TMC278 可形成之醫藥上可接受的水合物及溶劑加成型。此類型的實施例為例如水合物、醇合物等。

TMC278 具有立體異構物型，更明確而言指其 E-和 Z-異構物。兩種異構物均可被用於本發明。無論任何時候當此處提及 TMC278 時指包括 E-或 Z-型以及兩種型的任何混合物。用於本發明的一種較佳型 TMC278 為 E-異構物，即(E)-4-[[4-[[4-(2-氰乙基)-2,6-二甲基苯基]-胺基]-2-嘧啶基]-胺基]苯甲腈，其可被稱為 E-TMC278。亦可使用 TMC278 的 Z-異構物即指(Z)-4-[[4-[[4-(2-氰乙基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈，其可被稱為 Z-TMC278。

無論任何時候當此處提及 E-型 TMC278(即，E-TMC 278)時，E-型佔優勢的純 E-異構物或 E-和 Z-型之任何異構混合物指包含 E-型含量超過 50%或特別指超過 80%的異構混合物，或甚至超過 90%的 E-型異構物。最重要者為實質上無 Z-型的 E-型異構物。本文中“實質上無”意指無或幾乎無 Z-型的 E-Z-混合物，例如含有 90%、特別是 95%或甚至

98%或 99%之 E-型的異構混合物。同樣地，無論任何時候當此處提及 Z-型 TMC278(即，Z-TMC 278)時，Z-型佔優勢的純 Z-異構物或 Z-和 E-型之任何異構混合物指包含 Z-型含量超過 50%或特別指超過 80%的異構混合物，或甚至超過 90%的 Z-型異構物。亦可使用實質上無 E-型的 Z-型異構物。本文中“實質上無”意指無或幾乎無 E-型的 E-Z-混合物，例如含有 90%、特別是 95%或甚至 98%或 99%之 Z-型的異構混合物。在一具體實施例中，該 TMC278 活性成分為 E-型 TMC278，其特別指鹼式 E-型 TMC278。

本發明亦包括 TMC278 立體異構物的鹽類，其特別指上述 Z-TMC278 或 E-TMC278 的鹽類。

任何時候此處“TMC278”一詞指其鹼式和任何醫藥上可接受酸加成鹽，以及亦指 TMC278 的立體異構物和該立體異構物的任何醫藥上可接受酸加成鹽。明確而言，“TMC 278”一詞指 TMC278 的 E-異構物和其醫藥上可接受酸加成鹽。該“TMC278”一詞亦指鹼式 TMC278 的 E-異構物。

已發現 TMC278 的物理-化學性質可用於製造具有獨特藥物動力學性質的微米-或奈米顆粒懸浮液，其可被用於僅需少量給藥之 HIV 感染的長期治療以及 HIV 感染的長期預防。此有益於用藥負擔以及順應病人的預定劑量療程。

此處“HIV 感染的治療”一詞係指治療受 HIV 感染的生物體。“HIV 感染的治療”一詞亦係指治療伴隨 HIV 感染的疾病如 AIDS，或其他伴隨 HIV 感染的疾病包括血小板減

少症；卡波西氏(Kaposi's)肉瘤及導致癡呆症和症狀如進行性發音不良、運動失調和定向障礙之具有進行性脫髓鞘特徵的中樞神經系統感染，以及亦伴隨如末稍神經病變、進行性全身淋巴腫瘤(PGL)和 AIDS-相關症候群(ARC)之 HIV 感染的其他疾病。

此處“HIV 感染的預防”一詞係指預防或避免個體被 HIV 所感染。可有各種不同的感染源例如含 HIV 的物質特別指含 HIV 的體液如血液或精液，或感染 HIV 的另一個體。HIV 感染的預防係指預防來自含 HIV 物質之病毒或從感染 HIV 個體至未感染者的傳播，或係關於病毒進入未感染者之體內的預防。HIV 病毒的傳播可為任何已知傳遞 HIV 的方法例如藉由性交或接觸被感染者的血液，例如照顧被感染者的醫療人員。HIV 的傳遞亦可藉由接觸 HIV 感染者的血液，例如在操作血液樣本或在輸血時。亦可經由被感染細胞的接觸，例如在實驗室操作 HIV 感染細胞時。

“HIV 感染的治療”、“抗-HIV 療法”以及類似的名詞指降低 HIV 病毒載量(以特定體積血清內的病毒 RNA 複本數表示)的治療法。治療越有效則病毒的載量越低。病毒載量較佳為儘可能被降低至一極低的程度，例如低於約 200 套複本/毫升，特別指低於約 100 套複本/毫升，更特別指低於 50 套複本/毫升，若可能時低於病毒的可偵測極限。病毒載量降低至一、二或甚至三個數量級(例如，降低約 10 至約 10^2 的級數，或更高如約 10^3)表示治療的有效性。另一種測定抗-HIV 治療有效性的參數為 CD4 計數，其在正

常成人的範圍為每微升從 500 至 1500 個細胞。較低的 CD4 數目表示感染 HIV 以及一旦每微升低於約 200 個細胞則可能發展成 AIDS。增加 CD4 數目，例如每微升約增加 50、100、200 或更多的細胞，亦可表示抗-HIV 治療的有效性。每微升的 CD4 數目必需增加至約 200 個細胞以上或約 350 個細胞以上的程度。可利用病毒載量或 CD4 計數，或二者診斷 HIV 感染的程度。

“有效治療 HIV”及其類似名詞指可降低如上述之病毒載量或增加 CD4 數目，或二者的治療。“有效預防 HIV”及其類似名詞指在接觸 HIV 感染源如含 HIV 物質或 HIV 感染者之族群內可減少新感染個體之相對數目的情況。可藉由測定例如混合族群內的 HIV 感染與未感染個體而評估其預防的有效性，即當比較以本發明醫藥組成物處理之未感染個體和未經處理之未感染個體時，將降低其新感染個體的相對數目。可藉由在一已知族群內一段時間之感染和未感染個體數目的統計分析測定其降低程度。

“治療有效劑量”、“有效預防 HIV 感染的劑量”及其類似名詞意指可產生有效血漿濃度之 TMC278 活性成分的劑量。該“有效血漿濃度”指可有效治療或有效預防 HIV 感染之 HIV 抑制劑 TMC278 的血漿濃度。

該“個體”一詞特別指人類。

“微米-或奈米顆粒”一詞指在微米或奈米範圍內的顆粒。顆粒的體積必需小於其藉由皮下或肌內注射給藥時會造成損傷或甚至不可行的最大尺寸。該最大尺寸必需視

例如針頭直徑或身體對大顆粒之不良反應或二者的限制而定。在一具體實施例中，本發明之醫藥組成物包含奈米顆粒型的 TMC278。

5 本發明之微米-或奈米顆粒的平均有效粒徑可能小於約 50 微米，或小於約 20 微米、或小於約 10 微米、或小於約 1000 奈米、或小於約 500 奈米、或小於約 400 奈米、或小於約 300 奈米，或小於約 200 奈米。該平均有效粒徑的低限可能小於例如小於約 100 奈米或低至約 50 奈米。在一具體實施例中，該平均有效粒徑係在約 50 奈米至約 10 10 50 微米的範圍內，或約 50 奈米至約 20 微米、或約 50 奈米至約 10 微米、或約 50 奈米至約 1000 奈米、約 50 奈米至約 500 奈米、或約 50 奈米至約 400 奈米、或約 50 奈米至約 300 奈米、或約 50 奈米至約 250 奈米、或約 100 奈米至約 250 奈米、或約 150 奈米至約 220 奈米、或 100 至 15 200 奈米，或約 150 奈米至約 200 奈米如約 130 奈米，或約 150 奈米。

此處平均有效粒徑具有熟知本項技術者所習知的意義以及可藉由技術中習知的粒徑測量技術進行測定舉例如沈降場流分餾法、光子相關光譜分析法、雷射繞射法或 20 碟式離心法。此處所述的平均有效粒徑係與顆粒的容積分佈有關。在這種情況下，“小於約 50 微米的有效平均粒徑”意指至少 50%容積的顆粒具有小於 50 微米的有效平均粒徑，此原則亦可應用於其他的有效粒徑。在一類似的方法中，該平均有效粒徑係與顆粒的重量分佈有關，但其通常

可獲得相同或約相同值的平均有效粒徑。

5 本發明之醫藥組成物可長期釋出 TMC278 的活性成分而因此亦被稱為緩釋或延釋型組成物。給藥後，本發明之組成物停留在體內然後穩定地釋出 TMC278 並使活性成分在病人體內長期維持在該濃度，因而提供抗-HIV 療效或預防 HIV 的感染。由於在體內的本發明醫藥組成物可穩定地釋出 TMC278，因此其可適合作為儲存式配製物的醫藥組成物。

10 此處“長期”一詞意指在一週至約一年或長至兩年的一段時間(或時期)；或一至兩週、或二至三週、或三至四週的一段時間；或一至兩個月、或二至三個月、或三至四個月、或三至六個月、或六個月至 12 個月、或 12 個月至 24 個月的一段時間；或數天如 7、10 或 12 天、或數週如 2、3 或 4 週、或一個月、或數個月如 2、3、4、5 或 6 個月或更長如 7、8、9 或 12 個月的一段時間。

15 本發明之醫藥組成物可被應用於 HIV 感染的長期治療或長期預防，或換言之其可在一段較長時間內被用於治療 HIV 的感染或被用於預防 HIV 的感染。本發明之組成物可在一段較長時間內被有效用於抗-HIV 療法或被用於預防 HIV 的感染，例如在一段至少約一週或更長、或約一個月或更長的時間。當述及“有效用於至少約一週或更長時間”時意指高於閾值之 TMC278 活性成分的血漿濃度。在應用於治療上時，該閾值指可有效治療 HIV 感染之 TMC278 的最低血漿濃度。在應用於預防上時，該閾值指

20

可有效預防 HIV 傳播之 TMC278 的最低血漿濃度。

例如用於“長期預防 HIV 感染”或“長期治療 HIV 感染”或類似用辭中的“長期”意指一週至一年或長至兩年或更長如 5 或 10 年的一段時間。特別在治療 HIV 感染的實例中，此名詞將為一至數年的較長時間。此名詞在預防的實例中亦可為相對較短的時間。較短的時間意指數天如 7、10 或 12 天；或數週如 2、3 或 4 週；或一個月；或數個月如 2、3、4、5 或 6 個月或甚至更長如 7、8、9 或 12 個月的一段時間。在一具體實施例中，根據本發明的方法和用途係在一個月；或數個月如 2、3、4、5 或 6 個月或甚至更長如 7、8、9 或 12 個月的一段時間用於預防 HIV 的感染。

可在各種的間隔時間投與本發明的醫藥組成物。當用於預防 HIV 感染時，本發明之醫藥組成物可僅被給藥一次或給予有限的次數例如 2、3、4、5 或 6 次，或更多次。其可在一段有限期間內被推薦作為預防之用途，例如在一段感染危險期的時間內。

可在上述的間隔時間內投與本發明的醫藥組成物，例如在一週至一個月、或在一個月至三個月、或在三個月至六個月、或在六個月至 12 個月的間隔時間。在一具體實施例中，該醫藥組成物可每隔兩週、或每隔一個月、或每隔三個月被投藥一次。在另一具體實施例中，該間隔時間為一至兩週、或二至三週、或三至四週；或一至兩個月、或二至三個月、或三至四個月、或三至六個月、或六個月至 12 個月、或 12 個月至 24 個月的間隔時間。該間隔時

間可至少為一週，但亦可為數週如 2、3、4、5 或 6 週，或一個月、或數個月如 2、3、4、5 或 6 個月或甚至更長如 7、8、9 或 12 個月的間隔時間。在一具體實施例中，本發明之醫藥組成物可在一、二或三個月的間隔時間內被投藥。本發明之醫藥組成物的較長間隔給藥時間可改善病人的用藥負擔及順應性。為了進一步改善病人的順應性，若按週用藥時可指示病人在每週的特定日給藥，或若按月用藥時可在每月之特定日給藥。

本發明之組成物的每次給藥間隔時間可能有不同的時間長度。例如該間隔時間可選擇其血漿濃度的函數。當 TMC278 的血漿濃度過低時可縮短其間隔時間，例如當其接近此處所述的最低血漿濃度時。當 TMC278 的血漿濃度過高時可增加其間隔時間。在一具體實施例中，本發明之組成物在等距的間隔時間內被給藥。該組成物可在附近時間內無任何投藥時被給藥，或換言之該組成物在不同或等距時間長度內的一特定時間點被給藥，例如在至少一週的期間內或此處所述的其他任何期間內不再投與 TMC278。若相同時間長度的投藥間隔時間較有利於給藥之單純化時可在每週的同一天或在每個月的同一天給藥。此類的給藥計劃因此可降低用藥負擔而有益於病人順應其預定劑量療程。

被治療之個體之血漿內的 TMC278 濃度(或“C”)通常可表示為每單位容積的質量，一般為每毫升內的奈克數(奈克/毫升)。為方便之計，此濃度在此可被稱為“血漿藥物濃

度”或“血漿濃度”。

被投與之 TMC278 的劑量(或數量)視本發明醫藥組成物內之 TMC278 的數量而定，或視被投與之已知組成物的數量而定。當需要較高的血漿濃度時，可給予較高 TMC278 濃度的組成物或給予更多的已知組成物。反之若需要較低的血漿濃度時亦然。欲達到所欲血漿濃度時亦可同時利用不同間隔的給藥時間及不同的劑量。

被投與之 TMC278 的劑量(或數量)亦視給藥頻率而定(即，各次給藥的間隔時間)。通常，較低的給藥頻率需投與較高的劑量。可使用全部這些參數將血漿濃度調整至所需值。

給藥方法亦視是否用於預防或治療 HIV 之感染而定。在治療的實例中，投與 TMC278 的劑量或給藥頻率或二者需使 TMC278 的血漿濃度保持在最低血漿濃度之上。本文中“最低血漿濃度”(或 C_{min})一詞指可有效用於治療 HIV 感染的 TMC278 之血漿濃度。明確而言，TMC278 之血漿濃度保持在約 10 奈克/毫升的最低血漿濃度之上，或約 15 奈克/毫升之上、或約 20 奈克/毫升之上、或約 40 奈克/毫升之上。該 TMC278 之血漿濃度可被保持在較高的最低血漿濃度之上，例如約在 50 奈克/毫升之上、或約 90 奈克/毫升之上、或約 270 奈克/毫升之上、或約 540 奈克/毫升之上。在一具體實施例中，該 TMC278 之血漿濃度係保持在約 13.5 奈克/毫升的濃度之上，或保持在約 20 奈克/毫升的濃度之上。或該 TMC278 之血漿濃度可被保持在一

5 定的範圍內，該特定的範圍起始自選自上述的最低血漿濃度及終止於選自上述如選自 500 奈克/毫升和 1000 奈克/毫升的較高血漿濃度(例如，從 10 至 15、10 至 20、10 至 40 等；或從 15 至 20、或 15 至 40、或 15 至 90 等；或 20 至 40、20 至 90、或 20 至 270 等；或 40 至 90、40 至 270、或 40 至 540 等；其分別係從所示的大約奈克/毫升值至所示的大約奈克/毫升值)。在一具體實施例中，該範圍係從約 10 至約 20、從約 20 至約 90、從 90 至 270、從 270 至 540、從 540 至 1000，其分別係從所示的大約奈克/毫升值至所示的大約奈克/毫升值。

由於在較低濃度之下無法完全抑制該病毒而增加其突變的危險，因此該 TMC278 之血漿濃度必需保持在上述的最低血漿濃度之上。

15 在 HIV 預防的實例中，“最低血漿濃度”(或 C_{min})一詞可有效用於預防 HIV 感染的 TMC278 的最低血漿濃度。在來自含 HIV 物質之 HIV 或從感染 HIV 個體至未感染者的傳播實例中，該最低血漿濃度即可有效地抑制該傳播。

20 明確而言，在 HIV 預防的實例中，該治療可將 TMC278 的血漿濃度保持在上述最低血漿濃度之上。然而，在預防時可保持在較低的 TMC278 血漿濃度，例如在約 4 奈克/毫升以上的濃度，或約 5 奈克/毫升、或約 8 奈克/毫升。由於藥物在較低濃度時無法提供有用的預防效果而增加傳播 HIV 的危險，因此該 TMC278 之血漿濃度必需保持在最低血漿濃度之上。TMC278 之血漿濃度可保持在稍高的

濃度以使其在安全的範圍內。此較高的濃度始於約 50 奈克/毫升或更高。該 TMC278 的血漿濃度可被保持在上述的治療濃度範圍內，但其低限值為約 4 奈克/毫升的血漿濃度，或約 5 奈克/毫升、或約 8 奈克/毫升。

5 TMC278 的優點為可使用極高的血漿濃度而不產生任何明顯的副作用。可具有極高的 TMC278 血漿濃度，但是任何藥物的血漿濃度不得超過會造成明顯副作用的最高血漿濃度(或 C_{max})。此處”明顯副作用”一詞意指使相關病人族群產生能影響病人正常功能的副作用。可從細胞檢定
10 之試驗資料的外插法或從臨床試驗的評估測定 TMC278 的 C_{max} ，並且其較佳為不得超過約 500 奈克/毫升或 1000 奈克/毫升的值。在一具體實施例中，選擇 TMC278 的給藥量和投藥頻率使其濃度長期維持在最高血漿濃度(或如上述的 C_{max})和最低血漿濃度(或如上述的 C_{min})之間。

15 在某種情況下其較佳為將 TMC278 維持在極低的血漿濃度，例如儘可能接近此處所述的最低血漿濃度。此可減少每次給藥的投藥頻率及/或 TMC278 的數量。其亦必需避免產生不良的副作用，其原因為大部分健康的目標族群較具有被感染的危險而因此較無法忍受該副作用。因此在預防時
20 TMC278 必需保持極低的血漿濃度。有關上述或下文中預防 HIV 感染之用途或方法的一具體例，其中 TMC278 的該最低血漿濃度為此處所述以及最高血漿濃度約等於作為治療用途之 RT 抑制劑所需之亦述於此處的最低血漿濃度。

在其他具體實施例中，TMC278 的血漿濃度係保持在低於約 10 奈克/毫升的較低最高血漿濃度，較佳為約 15 奈克/毫升，更佳為約 20 奈克/毫升，又更佳為約 40 奈克/毫升。在一特定具體實施例中，該 TMC278 血漿濃度係保持在低於 13.5 奈克/毫升的濃度之下。在一具體實施例中，該 TMC278 的血漿濃度係保持在上述較低的最高血漿濃度與所述預防有關的最低血漿濃度之間。例如 TMC278 的血漿濃度係保持在低於約 10 奈克/毫升與高於約 4 奈克/毫升的最低濃度之間。

在其他實例中 TMC278 之血漿濃度較佳為保持在極高的濃度，例如存在高感染危險性及較高頻率及/或劑量不成問題時。在這些情況下該最低血漿濃度等於可有效治療 HIV 的 TMC278 之最低血漿濃度，例如上述的特定濃度。

在預防的實例中，該投藥劑量的計算基礎為約 0.2 毫克/天至約 50 毫克/天、或 0.5 毫克/天至約 50 毫克/天、或約 1 毫克/天至約 10 毫克/天、或約 2 毫克/天至約 5 毫克/天，例如 3 毫克/天。此相當於每週劑量從約 1.5 毫克至約 350 毫克、特別指約 3.5 毫克至約 350 毫克、特別指約 7 毫克至約 70 毫克，或約 14 毫克至約 35 毫克如約 35 毫克；或每月劑量從約 6 毫克至約 3,000 毫克、特別指約 15 毫克至約 1,500 毫克、更特別指約 30 毫克至約 300 毫克，或約 60 毫克至約 150 毫克如約 150 毫克。藉由每日劑量乘以每次給藥的天數可輕易地計算其他給藥計劃的劑量。

在治療的實例中，必需投與稍微較高的劑量以及其計

算的基礎必需為約 1 毫克/天至約 150 毫克/天、或約 2 毫克/天至約 100 毫克/天、或約 5 毫克/天至約 50 毫克/天、或約 10 毫克/天至約 25 毫克/天，例如約 15 毫克/天。可利用上述的說明計算其每週或每月的劑量。應用於預防時，
5 可使用較低的劑量但亦可使用與治療相同的劑量。

已發現 TMC278 一旦被投藥後可產生穩定的血漿濃度，即波動於一定的範圍內。已發現該血漿濃度可維持在一穩定的狀態或在較長的時間內維持約在零級的釋放速率。“穩定狀態”一詞意指個體之血漿內的藥物含量長期保持約相同的濃度。該 TMC278 的血漿濃度通常不會降至可發揮藥效的最低血漿濃度之下。“長期保持約相同的濃度”
10 包括在可接受範圍內小幅度波動的血漿濃度，在約 $\pm 30\%$ 範圍內的波動，或約 $\pm 20\%$ 、或約 $\pm 10\%$ ，或約 $\pm 10\%$ 。

在一些實例中，在給藥後可能出現初始血漿尖峰濃度，之後該血漿濃度維持在如上述的一“穩定狀態”。
15

本發明之組成物具有極佳的局部耐受性及易於給藥。極佳的局部耐受性指對局部注射部位具有最低的刺激性及發炎度；易於給藥指僅需以較小的針頭及較短的時間投與一特定劑量的藥物配製物。此外，本發明之組成物具有極佳的穩定性以及具有可接受的儲存時間。本發明之微米-或奈米顆粒具有吸附於其表面上的表面改質劑。
20

在一具體實施例中，本發明組成物內的該微米-或奈米顆粒主要包含結晶 TMC278 或其鹽類；以及表面改質劑，其混合量至少約佔該微米-或奈米顆粒的 50%、或至少約

80%、或至少約 90%、或至少約 95%，或至少約 99%。

在進一步的態樣中，本發明係關於一種肌肉或皮下注射投與用之懸浮顆粒的醫藥組成物，其包含治療有效劑量 TMC278 或立體異構物或其立體異構混合物，其構成基本上為：

(1) 微米-或奈米顆粒型 TMC278，或立體異構物或其立體異構混合物，其具有吸附於其表面之表面改質劑；以及

(2) 一醫藥上可接受載劑；其中該活性成分為懸浮狀態。

適合的表面改質劑可選自己知的有機和無機醫藥賦形劑包括各種的聚合物、低分子量寡聚物、天然產物和表面活性劑。特定的表面改質劑包括非離子和陰離子表面活性劑。表面改質劑的代表性實例包括明膠；酪蛋白；卵磷脂；帶負電荷之磷脂之鹽類或其酸式(例如磷脂醯甘油、磷脂醯肌醇、磷脂醯絲胺酸、磷酸及其鹽類例如鹼金屬鹽類如其鈉鹽，舉例如蛋磷脂醯甘油鈉如購自商品 Lipoid™ EPG 的產品)；阿拉伯膠；硬脂酸；苯基氯卡銨(benzalkonium chloride)；聚氧乙烯烷基醚例如聚乙二醇醚(macrogol ethers)如聚氧乙烯十六醇醚 1000(cetomacrogol 1000)；蓖麻油聚氧乙烯酯衍生物；硬脂酸聚氧乙烯酯；二氧化矽膠體；十二烷基硫酸鈉；羧甲基纖維素鈉；膽汁鹽如牛磺膽酸鈉、去氧牛磺膽酸鈉、去氧膽酸鈉；甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素；矽酸鋁鎂；聚乙烯醇(PVA)；泊洛沙姆(poloxamers)例如氧化乙烯和氧

化丙烯嵌段共聚物的 Pluronic™ F68、F108 和 F127；泰洛沙泊(tyloxapol)；維生素 E-TGPS(α -生育酚聚乙二醇琥珀酸鹽，特別指 α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸鹽)；泊洛沙胺(poloxamines)如衍自依序添加氧化乙烯和氧化丙烯至伸
 5 乙二胺之四重嵌段共聚物的 Tetronic™ 908(T908)；葡聚糖；卵磷脂；磺基琥珀酸鈉的二辛基酯例如購自商品 Aerosol™ OT(AOT)的產品；月桂基硫酸鈉(Duponol™ P)；購自商品 Triton™ X-200 的烷基芳基聚醚磺酸鹽；聚氧乙
 10 烯山梨糖醇脂肪酸酯(Tween™ 20、40、60 和 80)；脂肪酸的山梨糖醇脂(Span™ 20、40、60 和 80 或 Arlacel™ 20、40、60 和 80)；聚乙二醇(例如購自 Carbowax™ 3550 和 934 的商品)；蔗糖硬脂酸酯及二硬脂酸蔗糖酯混合物例如購自
 15 商品 Crodesta™ F110 或 Crodesta™ SL-40；己基癸基三甲基氯化銨(CTAC)；聚乙烯吡咯啉酮(PVP)。若需要時，可合併使用二或多種表面改質劑。

● 特別的表面改質劑係選自泊洛沙姆、 α -生育酚聚乙二醇琥珀酸鹽、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯，以及負電荷磷脂之鹽類或其酸式。該表面改質劑更特別係選自
 20 Pluronic™ F108、維生素 E-TGPS、Tween™ 80 和 Lipoid™ EPG。可使用一或多種的這些表面改質劑。Pluronic™ F108 相當於泊洛沙姆 338 以及其聚氧乙烯、聚氧丙烯嵌段共聚物通常與式 $\text{HO}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x-[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_y-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_z-\text{H}$ 相一致其 x 、 y 和 z 的平均值分別為 128、54 和 128。泊洛沙姆 338 的其他商品名稱為 Hodag Nonionic™ 1108-F 和

Synperonic™ PE/F108。在一具體實施例中，該表面改質劑包含聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯和磷脂醯甘油鹽(特別指蛋磷脂醯甘油鈉)。

5 TMC278 對表面改質劑的最適相對量視所選擇的表面改質劑、藉由平均有效粒徑和 TMC278 濃度所測定之懸浮 TMC278 的比表面積、若形成微胞時其表面改質劑的臨界微胞濃度等而定。TMC278 對表面改質劑的相對量(重量/重量)較佳為在 1:2 至約 20:1 的範圍內，特別指在 1:1 至約 10:1 的範圍內如約 4:1。

10 本發明顆粒可藉由機械式微粒化法/粒徑縮減法/奈米化法及藉由控制過飽和溶液的沈降，或利用超臨界液體如氣體抗溶劑法(GAS technique)或此類技術的任何組合製備。在一具體實施例中，該方法的步驟包含分散 TMC278 於液態分散介質內然後在研磨介質內研磨而將 TMC278 的粒徑減縮至小於約 50 微米的平均有效粒徑，其特別指小於約 1,000 奈米。該顆粒之尺寸可於存在表面改質劑之下被縮減。

製備本發明之顆粒的一般程序包含：

- 15 (a) 獲得微粒化的 TMC278；
- 20 (b) 將該微粒化 TMC278 加入液體介質而形成預混/預分散物；以及
- (c) 在研磨介質存在下以機械手段使該預混物縮減其平均有效粒徑。

可利用技藝中習知的技術製備微粒化 TMC278。使用篩析法測定後預分散物內之 TMC278 活性劑的平均有效粒徑較佳為小於約 100 微米。若微粒化 TMC278 的平均有效粒徑大於約 100 微米，該 TMC278 化合物的顆粒較佳為被縮減至小於 100 微米的大小。

然後將微粒化 TMC278 加入基本上不可溶的液體介質而形成預分散液。液體介質內的 TMC278 濃度(重量百分比)可在一範圍內其視選取之表面改質劑和其他因素而定。組成物內 TMC278 的適當濃度介於約 0.1%至約 60%之間，或介於約 1%至約 60%之間、或介於約 10%至約 50%之間或介於約 10%至約 30%之間，例如約 10%、20%或 30%(其百分比為重量/體積)。

預混物可直接利用機械方法將分散液內的有效平均粒徑縮減至小於 2,000 奈米。當使用球磨機進行研磨時較佳為直接使用該預混物。或者，利用如滾壓機在適當的攪拌下將 TMC278 及視需要的表面改質劑分散於液體介質內直至分散均勻時為止。

用於縮減 TMC278 之平均有效粒徑的機械法可利用分散研磨機。適合的分散研磨機包括球磨機、碾磨機、振動研磨機、行星式球磨機、介質研磨機如砂磨機和珠磨機。介質研磨機較佳因為其縮減至所欲的粒徑僅需較短的時間。該球珠較佳為使用二氧化鋯(ZrO_2)球珠。

用於粒徑縮減步驟的研磨介質較佳為選自球狀或小

於 3 毫米平均粒徑的堅硬介質，以及更佳為小於 1 毫米(小至 200 微米的球珠)。此類介質使本發明之顆粒有較短的加工時間並且較不易磨損研磨設備。研磨介質的實例為二氧化鋯如以鎂或鈮(yttrium)穩定化的 95% 二氧化鋯；矽酸鋯；玻璃研磨介質；聚合珠粒；不銹鋼珠；鈦；鋁等。研磨介質的密度較佳為大於 2.5 克/立方釐米及含有以鎂穩定化的 95% 二氧化鋯以及聚合珠粒。

研磨時間有極大的差異以及主要視選擇的機械方法和加工條件而定。對輓磨機而言，加工時間可能需高達兩天或更長時間。

粒徑縮減時的溫度必需不會明顯破壞 TMC278 化合物。加工溫度通常低於 30 至 40°C 較佳。需要時，可利用習知的冷卻設備冷卻加工機器。該方法一般在安全和有效研磨過程之環境溫度和加工壓力的條件下進行。

根據本發明的醫藥組成物含有較佳為醫藥可接受的水性載劑。該水性載劑較佳為包含視需要混合其他醫藥上可接受成分的滅菌水。該後者包含用於注射配製物內的任何成分。這些成分可選自一或多種的懸浮劑、緩衝劑、酸鹼調節劑、保存劑、等滲壓劑，及類似成分。在一具體實施例中，該成分係選自一或多種的懸浮劑、緩衝劑、酸鹼調節劑及視需要的保存劑和等滲壓劑。特定成分可同時具有二或多種上述物質的功能，例如同時作為保存劑和緩衝劑，或作為緩衝劑和等滲壓劑。

適合緩衝劑和酸鹼調節劑的用量必需能使分散劑呈中性至微鹼性(高至 pH 8.5)，較佳為在 7 至 7.5 的範圍。特定的緩衝劑為弱酸的鹽類。被加入的緩衝劑和酸鹼調節劑可選自酒石酸、順丁烯二酸、甘胺酸、乳酸鈉/乳酸、抗壞血酸、檸檬酸鈉/檸檬酸、醋酸鈉/醋酸、碳酸氫鈉/碳酸、琥珀酸鈉/琥珀酸、苯甲酸鈉/苯甲酸、磷酸鈉、三(羥甲基)甲胺、碳酸氫鈉/碳酸鈉、氫氧化銨、苯磺酸、苯甲酸鈉/苯甲酸、二乙醇胺、 δ -葡萄糖酸內酯、氫氯酸、溴化氫、離胺酸、甲磺酸、單乙醇胺、氫氧化鈉、胺丁三醇、葡萄糖酸、甘油酸(glyceric)、gluratic、麩胺酸、伸乙二胺四乙酸(EDTA)、三乙醇胺，包括其混合物。

保存劑包含殺菌劑和抗氧化劑其可選自由苯甲酸、苧醇、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、三氯第三丁醇(chlorbutol)、沒食子酸(gallate)、羥基苯甲酸鹽、EDTA、苯酚、氯甲酚、間甲酚、苯基氯化銨、氯化肉豆蔻基- γ -吡啶銨、醋酸苯汞和硫柳汞(thimerosal)所構成之群組。自由基清除劑包括 BHA、BHT、維生素 E 和抗壞血酸棕櫚酸酯，及其混合物。去氧劑包括抗壞血酸鈉、亞硫酸鈉、L-半胱胺酸、乙醯半胱胺酸、甲硫胺酸。螯合劑包括檸檬酸鈉、EDTA 鈉及蘋果酸。

等滲壓劑或等張劑可確保本發明醫藥組成物的等滲壓性，以及包括糖如葡萄糖、右旋糖、蔗糖、果糖、海藻糖、乳糖；較佳為三元或較高級糖醇的多元糖醇例如甘油、赤藻糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇和甘露糖

醇。或者，溶液的等張性可使用氯化鈉、硫酸鈉，或其他適合的無機鹽。這些等滲壓劑可被單獨使用或合併使用。懸浮液內可包含 0 至 10%(重量/體積)或 0 至 6%的等滲壓劑。由於電解質會影響膠體的穩定性，因此非離子的等滲壓劑例如葡萄糖較為重要。

本發明之醫藥組成物的一重要特徵係關於投藥的容易性。本發明之醫藥組成物必需為可被注射之足夠低的黏度。明確而言其必需可輕易地被吸入針筒(例如，從玻璃瓶內)、不需花費長時間即可注射通過細針管(例如，20 號 1-1/2、21 號 1-1/2、22 號 2 或 22 號 1-1/4 針頭)。在一具體實施例中，本發明之醫藥組成物的黏度係低於約 75 毫巴秒，或低於 60 毫巴秒。此類黏度或更低的水性懸浮液通常可符合上述的要求。

理想上，本發明之水性懸浮液包含在最低注射量之下可容忍的最大量 TMC278，特別是從 3 至 40%(重量/體積)、或從 3 至 30%(重量/體積)、或從 3 至 20%(重量/體積)、或從 10 至 30%(重量/體積)的 TMC278。在一具體實施例中，本發明的水性懸浮液含有約 10%(重量/體積)的 TMC278、或約 20%(重量/體積)的 TMC278，或約 30%(重量/體積)的 TMC278。

在一具體實施例中，該水性懸浮液根據組成物總體積之重量比包含：

(a) 從 3%至 50%(重量/體積)、或從 10%至 40%(重量/體

積)，或從 10%至 30%(重量/體積)的 TMC278；

- (b) 從 0.5%至 10%，或從 0.5%至 2%(重量/體積)的濕潤劑；
- (c) 從 0%至 10%、或從 0%至 5%、或從 0%至 2%，或從 0%至 1%的一或多種緩衝劑；
- 5 (d) 從 0%至 10%，或從 0%至 6%(重量/體積)的等滲壓劑；
- (e) 從 0%至 2%(重量/體積)的保存劑；以及
- (f) 加至 100%足量的注射水。

● 該懸浮液可視需要加入適量的酸或鹼而使其酸鹼值為 pH 7。適合的酸或鹼為任何生理上可接受者，例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、鹼金屬氫氧化物如氫氧化鈉。

10

本發明中投與 TMC278 已足以治療 HIV 的感染，但在許多情況下建議共同投與其他 HIV 抑制劑。後者較佳為包括其他類的 HIV 抑制劑，其特別指選自 NRTIs、PIs 和融合抑制劑者。在一具體實施例中，該共同投與的其他 HIV 抑制劑為 PI 抑制劑。共同投與的較佳 HIV 抑制劑為包含 NNRTI 之用於 HAART 組合者。例如可共同投與兩種其他的 NRTIs 或一 NRTI 和一 PI。此類共同投與可經由口服或腸道外給藥。

15

● 在某些實例中，該 HIV 感染的治療可僅投與根據本發明的 TMC278 組成物，即不與其他 HIV 抑制劑共同投藥的單一藥物療法。此可被建議用於當例如病毒量極低時，例如當病毒量(以在一特定血清容積內的病毒 RNA 套數表示之)低於約 200 套/毫升時，特別指低於約 100 套/毫升，更

20

特別指低於 50 套/毫升，特別指低於病毒的可偵測限度。在一具體實施例中，此類的單一藥物療法係被應用於 HIV 藥物組合特別指在一段期間以任何 HAART 組合治療直至血漿內病毒量已達到上述低病毒濃度的初步治療之後。

5 本發明進一步的態樣係關於包含抗病毒有效劑量之根據本發明 TMC278 或其醫藥上可接受酸加成鹽的醫藥組成物於製造用於感染 HIV 生物體之維持療法藥物的用途，其中該組成物係在一週至一年或一週至兩年的時間間隔範圍內間歇性地被投藥。

10 因此在進一步態樣中，本發明提供一種用於長期治療 HIV 感染病人的方法，該方法包含：

- (i) 以 HIV 抑制劑組合治療該病人；接著
- (ii) 間歇性地投與包含一抗病毒有效劑量之根據本發明 TMC278 或其醫藥上可接受酸加成鹽類的醫藥組成物，其中該組成物係在至少一週的間隔時間內被投藥。

15 本發明亦係關於如上述之醫藥組成物作為治療或預防 HIV 感染之藥物的用途。

20 此外，本發明係關於此處所述之醫藥組成物於製造用於預防或治療 HIV 感染之藥物的用途。

 本發明進一步係關於治療感染 HIV 之個體的方法，該方法包含投與治療有效劑量之此處所述的醫藥組成物。

 此處“實質上”一詞並不排除“完全地”之意思，例如“實

質上無”Y 成分的一組成物可能完全不含有 Y。需要時，本文之定義中可省略“實質上”的用詞。與數值連接的用語“約”一詞意指其具有本文中數值的通常意義。需要時該“約”字可被 $\pm 10\%$ 、或 $\pm 5\%$ 、或 $\pm 2\%$ ，或 $\pm 1\%$ 之數值所代替。

5 所有引用之文件均整體併入參考。

下列實施例僅供說明本發明之用途而不得推論其為本發明的限制範圍。

【實施方式】

10 實施例 1：製備奈米懸浮液

將置於 250 毫升玻璃瓶內作為研磨介質的二氧化鋯在滅菌釜內進行滅菌。將 5 克藥物置入含 1.25 克 Pluronic F108 之 60 毫升注射水的 250 毫升玻璃瓶內。加入平均粒徑為 500 微米的 300 克二氧化鋯球珠。將玻璃瓶置於滾筒磨碎機上。懸浮液在 100 rpm 下微粒化 72 小時。在研磨過程結束之後以針筒抽出高濃度的奈米懸浮液然後注入玻璃瓶內。可獲得如下表的配製物 1。藉由 HPLC/UV 測定其濃度。稀釋成終濃度為 25 毫克/毫升的 TMC278。避免光線直接照射獲得的懸浮液。

15

20 利用類似的方法製備配製物 2、3 和 4。以 1 當量氫氧化鈉溶液將其滴定至約 pH 7。配製物 2、3 和 4 中該 Lipoid™ EPG 係溶解於 Tween™ 80 內。

成分	配方 1	配方 2	配方 3	配方 4
TMC278	5 克	300 毫克	300 毫克	300 毫克
Pluronic™ F108	1.25 克	-	-	-
Tween™ 80	-	75 毫克	75 毫克	75 毫克
Lipoid™ EPG	-	9.375 毫克	9.375 毫克	9.375 毫克
葡萄糖	-	50 毫克	50 毫克	50 毫克
NaH ₂ PO ₄ 水溶液	-	-	2 毫克	2 毫克
檸檬酸水溶液	-	-	-	1 毫克
1 當量氫氧化鈉	-	於 pH 6.72	於 pH 6.98	於 pH 6.99

實施例 2：動力學試驗

本試驗顯示奈米化 TMC278 或其鹽酸鹽的注射配製物可長期維持穩定的血漿濃度。此試驗在比格獵犬單次肌肉 (IM) 或皮下注射 5 毫克/公斤奈米懸浮液(先前實例的配方 1) 之後與 TMC278 鹼及鹽酸鹽的血漿動力學相比較。

試驗開始時使用六隻體重 8 至 16 公斤的雄性健康比格獵犬。以紋耳數字作為分辨各犬的方法。兩隻犬在左和右股二頭肌以肌肉注射投藥(治療組 A)。兩隻犬以 IM 投與鹽酸 TMC278 · HCl(治療組 B)。兩隻犬在左和右胸部皮下 (SC) 注射投藥。全部治療組的注射量為 2x0.1 毫升/公斤。使用 20 號針頭。

全部犬在第 0 天的第 0 小時(投藥前)、20 分鐘、1 小時、3 小時、8 小時和 24 小時(投藥後)及進一步在第 2、3、

6、8、10、13、16、20、23、27、29、36、43、50、57、
64、71、78、85 和 92 天的約清晨 8 點鐘時從左頸靜脈採
集 3 毫升的血液樣本。將血液樣本置於 EDTA 上(EDTA
Vacuette Greiner 目錄號 454086，Greiner Labortechnik
5 N.V.)。在取得血液樣本的二小時內，在室溫的約 1900x 克
下將樣本離心 10 分鐘而分離血漿。立即將血漿轉置入第
二試管內然後在離心後 2 小時內將其儲存於冷凍庫內。藉
由有效之 LC-MS/MS 法的各別分析血漿樣本的 TMC278。

表 1：單次 IM 投與 5 毫克/公斤的 TMC278 奈米懸浮液之後雄性比格獵犬的各別及平均血漿濃度及 TMC278 的一些基本藥物動力學參數

治療組 化合物 劑量(毫克/公斤) 給藥途徑	犬號	A TMC278 5 IM		平均
		17264	18186	
時間(小時)				
0(d0)		<1.00	<1.00	<1.00
0.33		121	186	154
1		110	82.6	96.3
3		131	145	138
8		130	136	133
24(d1)		150	120	135
48(d2)		159	132	146
72(d3)		115	99.6	107
144(d6)		86.2	91.9	89.1
192(d8)		72.4	75.5	74.0
240(d10)		56.7	62.5	59.6
312(d13)		33.4	38.0	35.7
384(d16)		23.9	20.6	22.3
480(d20)		20.5	16.6	18.6
648(d27)		11.4	9.08	10.2
696(d29)		11.3	11.2	11.3
864(d36)		7.33	6.44	6.89
1032(d43)		5.19	5.18	5.19
1200(d50)		3.40	3.25	3.33
1368(d57)		3.00	3.00	3.00
1536(d64)		2.84	2.44	2.64
1704(d71)		2.48	1.84	2.16
1872(d78)		1.79	1.45	1.62
2040(d85)		1.99	1.61	1.80
2208(d92)		1.56	1.25	1.41
C_{max} (奈克/毫升)		159	186	173
T_{max} (小時)		48	0.33	24
AUC0-312 時(奈克·小時/毫升)		27400	26600	27000
AUC0-696 時(奈克·小時/毫升)		34800	33000	33900
AUC0-2208 時(奈克·小時/毫升)		40500	38200	39400

表 2：單次 IM 投與 5 毫克(當量)/公斤的 TMC278 奈米懸浮液之後雄性比格獵犬的各別及平均血漿濃度及 TMC278·HCl 的一些基本藥物動力學參數

治療組		B		平均
化合物		鹽酸 TMC278		
劑量(毫克/公斤)		5		
給藥途徑		IM		平均
時間(小時)	犬號	19072	19080	
0(d0)		<1.00	<1.00	<1.00
0.33		4.42	4.68	4.55
1		7.80	7.19	7.50
3		14.7	16.3	15.5
8		32.2	27.1	29.7
24(d1)		50.1	69.8	60.0
48(d2)		85.6	105	95.3
72(d3)		47.5	69.5	58.5
144(d6)		48.3	62.3	55.3
192(d8)		46.8	65.8	56.3
240(d10)		55.7	82.2	69.0
312(d13)		27.0	45.8	36.4
384(d16)		17.0	31.9	24.5
480(d20)		13.7	25.5	19.6
648(d27)		7.91	14.4	11.2
696(d29)		10.2	18.8	14.5
864(d36)		6.18	11.4	8.79
1032(d43)		6.32	8.18	7.25
1200(d50)		4.56	5.68	5.12
1368(d57)		4.73	5.08	4.91
1536(d64)		4.47	4.43	4.45
1704(d71)		3.38	3.90	3.64
1872(d78)		3.12	3.20	3.16
2040(d85)		3.20	4.00	3.60
2208(d92)		2.96	2.81	2.89
C_{max} (奈克/毫升)		85.6	105	95.3
T_{max} (小時)		48	48	48
AUC0-312 時(奈克·小時/毫升)		15000	20900	18000
AUC0-696 時(奈克·小時/毫升)		20300	30500	25400
AUC0-2208 時(奈克·小時/毫升)		27400	39900	33600

表 3：單次 SC 投與 5 毫克/公斤的 TMC278 奈米懸浮液之後雄性比格獵犬的各別平均血漿濃度及 TMC278 的一些基本藥物動力學參數

治療組 化合物 劑量(毫克/公斤) 給藥途徑		C TMC278 5 SC		平均
時間(小時)	犬號	19129	19349	
0(d0)		<1.00	<1.00	<1.00
0.33		<1.00	<1.00	<1.00
1		1.62	1.37	1.50
3		7.96	8.42	8.19
8		27.6	13.8	20.7
24(d1)		15.7	28.5	22.1
48(d2)		34.8	29.1	32.0
72(d3)		26.1	30.6	28.4
144(d6)		18.9	32.7	25.8
192(d8)		17.7	23.0	20.4
240(d10)		24.3	42.0	33.2
312(d13)		21.7	38.8	30.3
384(d16)		21.7	16.6	19.2
480(d20)		29.8	21.2	25.5
648(d27)		19.0	11.0	15.0
696(d29)		21.0	10.5	15.8
864(d36)		12.7	5.49	9.10
1032(d43)		5.22	6.03	5.63
1200(d50)		6.37	3.40	4.89
1368(d57)		4.78	2.52	3.65
1536(d64)		6.45	2.05	4.25
1704(d71)		3.96	3.57	3.77
1872(d78)		3.66	1.91	2.79
2040(d85)		8.60	2.82	5.71
2208(d92)		3.05	2.49	2.77
C_{max} (奈克/毫升)		34.8	42.0	38.4
T_{max} (小時)		48	240	144
AUC0-312 時(奈克·小時/毫升)		6910	9880	8400
AUC0-696 時(奈克·小時/毫升)		15900	16700	16300
AUC0-2208 時(奈克·小時/毫升)		26400	22400	24400

102年5月24日修(更)正本

十、申請專利範圍：

1. 一種肌肉內或皮下注射投與用之醫藥組成物，其包含用於長期治療 HIV 感染或用於長期預防正有被 HIV 感染風險個體之 HIV 感染的治療有效劑量 4-[[4-[[4-(2-
5 氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲脞、鹽類、立體異構物或其立體異構混合物之微米或奈米顆粒的懸浮液，其包含：

(1) 具有吸附於其表面之表面改質劑的微米-或奈米顆粒型 4-[[4-[[4-(2-
10 氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲脞、鹽類、立體異構物或其立體異構混合物，其中該表面改質劑係選自 Pluronic™ F108、Tween™ 80 和 Lipoid™ EPG；以及

(2) 一醫藥上可接受的水性載劑；其中該 4-[[4-[[4-(2-
15 氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲脞活性成分為懸浮狀態。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫學組成物，其中該 4-[[4-[[4-(2-
20 氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲脞以鹼式存在。

3. 如申請專利範圍第 2 項之醫藥組成物，其中該 4-[[4-[[4-(2-
25 氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲脞以鹼式的 E-異構物存在。

4. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其

中該表面改質劑為 Pluronic™ F108。

- 5
5. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘓啶基]胺基]苯甲腈對於該表面改質劑的相對量(w/w)介於 1：1 至 10：1 的範圍。
6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之醫藥組成物，其中該 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘓啶基]胺基]苯甲腈微米-或奈米顆粒的平均有效粒徑係小於 50 微米。
- 10
7. 如申請專利範圍第 6 項之醫藥組成物，其中該 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘓啶基]胺基]苯甲腈微米-或奈米顆粒的平均有效粒徑係小於 200 奈米。
- 15
8. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其中該 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘓啶基]胺基]苯甲腈微米-或奈米顆粒的平均有效粒徑係 130 奈米。
- 20
9. 如申請專利範圍第 6 項之醫藥組成物，其中該 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘓啶基]胺基]苯甲腈微米-或奈米顆粒的平均有效粒徑為 50 奈米至 1000 奈米的範圍。
10. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物，其中該 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘓啶

基]胺基]苯甲腈微米-或奈米顆粒的平均有效粒徑為 50 奈米至 400 奈米的範圍。

5 11. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物，其中該 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈微米-或奈米顆粒的平均有效粒徑為 150 奈米至 220 奈米的範圍。

10 12. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，包含奈米顆粒形式的 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈、其鹽、立體異構物或立體異構物混合物。

13. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，包含用於長期預防有被感染風險個體中之 HIV 感染的治療有效劑量。

15 14. 如申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物，其中該治療有效劑量 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈係以 0.5 毫克/天至 50 毫克/天之 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈的劑量範圍為計算基礎。

20 15. 如申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其中該治療有效劑量係以以 1 毫克/天至 10 毫克/天之 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈的劑量範圍為計算基礎。

16. 如申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物，其中該治療有

效劑量 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈符合從 15 毫克至 1500 毫克的月劑量。

- 5 17. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該治療有效劑量符合從 30 毫克至 300 毫克之 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈的月劑量。
- 10 18. 如申請專利範圍第 17 項之醫藥組成物，其中該治療有效劑量符合從 60 毫克至 150 毫克之 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈的月劑量。
- 15 19. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，包含用於長期治療 HIV 感染的治療有效劑量。
- 20 20. 如申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其中該治療有效劑量 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈係以 5 毫克/天至 50 毫克/天之 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈的劑量範圍為計算基礎。
- 20 21. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中該治療有效劑量 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈係以 10 毫克/天至 25 毫克/天之 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈的劑量範圍為計算基礎。

22. 如申請專利範圍第 1 或 3 項中任一項之醫藥組成物，其根據組成物總體積之重量比包含：
- (a) 從 3% 至 50%(重量/體積)的 4-[[4-[[4-(2-氟乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲脞；
 - (b) 從 0.5% 至 10% 的表面改質劑；
 - (c) 從 0% 至 10% 的一或多種緩衝劑；
 - (d) 從 0% 至 10%(重量/體積)的等滲壓劑；
 - (e) 從 0% 至 2%(重量/體積)的保存劑；以及
 - (f) 加至 100% 足量的注射水。
23. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組成物，其根據組成物總體積之重量比包含：
- (a) 從 10% 至 30%(重量/體積)的 4-[[4-[[4-(2-氟乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲脞；
 - (b) 從 0.5% 至 2%(重量/體積)的表面改質劑；
 - (c) 從 0% 至 1% 的一或多種緩衝劑；
 - (d) 從 0% 至 6%(重量/體積)的等滲壓劑；
 - (e) 從 0% 至 2%(重量/體積)的保存劑；以及
 - (f) 加至 100% 足量的注射水。
24. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該組成物以一週至二年範圍的時間間隔間歇性地肌肉內或皮下給藥。

25. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該組成物以一個月至一年範圍的時間間隔間歇性地肌肉內或皮下給藥。
26. 如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其中該組成物以三個月至六個月範圍的時間間隔間歇性地肌肉內或皮下給藥。
27. 如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其中該組成物以每二週肌肉內或皮下給藥一次。
28. 如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其中該組成物以每個月肌肉內或皮下給藥一次。
29. 如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其中該組成物以每三個月肌肉內或皮下給藥一次。
30. 如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其中該組成物以每二個月肌肉內或皮下給藥一次。
31. 一種如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物的用途，用於製備長期治療 HIV 感染或有被 HIV 感染風險之個體內用於長期預防 HIV 感染的藥物。
32. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中該藥物以一週至兩年的時間間隔範圍內間歇性地肌肉內或皮下注射給藥。
33. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中該藥物係以至少一個月至一年的時間間隔內間歇性地肌肉內或皮下注

射投藥。

34. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中該藥物係以三個月至六個月的時間間隔內間歇性地肌肉內或皮下注射投藥。
- 5 35. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中該藥物係每隔兩週間歇性地肌肉內或皮下注射投藥投藥一次。
36. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中該藥物係每隔一個月間歇性地肌肉內或皮下注射投藥投藥一次。
37. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中該藥物係每隔三個月間歇性地肌肉內或皮下注射投藥投藥一次。
- 10 38. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中該藥物係每隔二個月間歇性地肌肉內或皮下注射投藥投藥一次。
39. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中於該組成物中的該治療有效劑量 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈被選擇為使 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈之血漿濃度在延長的時間期間內保持範圍從 20 奈克/毫升至 90 奈克/毫升的值。
- 15 40. 一種製造如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物的方法，其包括：
- 20 (a) 獲得微粒化的 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘧啶基]胺基]苯甲腈；

- (b) 將該微粒化 4-[[4-[[4-(2-氰乙烯基)-2,6-二甲基苯基]胺基]-2-嘓啶基]胺基]苯甲腈加入液體介質而形成預混/預分散物；以及
- (c) 在研磨介質存在下以機械方法使該預混物縮減其平均有效粒徑。

5