

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/52
A61P 31/12



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97191869.4

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1133433C

[22] 申请日 1997. 1. 24 [21] 申请号 97191869. 4
[30] 优先权
[32] 1996. 1. 26 [33] GB [31] 9601544. 1
[86] 国际申请 PCT/GB97/00226 1997. 1. 24
[87] 国际公布 WO97/26882 英 1997. 7. 31
[85] 进入国家阶段日期 1998. 7. 24
[71] 专利权人 诺瓦蒂斯国际药品有限公司
地址 百慕大哈密尔顿
[72] 发明人 马尔科姆·R·博伊德
[56] 参考文献
US3317384A 1967. 05. 02 A61K31/52
审查员 王 宏

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 钟守期

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 用于单纯疱疹病毒感染的联合治疗
中的核苷类似物

[57] 摘要

一种药品，它含有具有抗单纯疱疹病毒活性的核苷类似物，如阿昔洛韦/伐昔洛韦或喷昔洛韦/泛昔洛韦，还含有免疫抑制剂作为联合制剂以同时，单独或相继用于治疗 and/或预防单纯疱疹病毒感染。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种药品，它含有具有抗单纯疱疹病毒活性的选自阿昔洛韦/伐昔洛韦或喷昔洛韦/泛昔洛韦的核苷类似物，和免疫抑制剂以作为联合制剂以同时，单独或相继用于治疗 and/或预防单纯疱疹病毒感染。
5
2. 权利要求 1 的药品，其中免疫抑制剂选自细胞毒性剂，皮质类固醇，或非类固醇类抗炎症剂。
3. 权利要求 2 的药品，其中免疫抑制剂选自环磷酰胺，环孢菌素 A，氢化可的松或地塞米松。
- 10 4. 权利要求 1 的药品在制备用于治疗 and/或预防单纯疱疹病毒感染的药物中的用途。
5. 权利要求 4 的用途，其中免疫抑制剂选自细胞毒性剂，皮质类固醇，或非类固醇类抗炎症剂。
6. 权利要求 5 的用途，其中免疫抑制剂选自环磷酰胺，环孢菌素 A，氢化可的松或地塞米松。
15
7. 一种药物组合物，包括权利要求 1 的药品。
8. 权利要求 7 的药物组合物，还包括至少一种生理上可接受的赋形剂。

用于单纯疱疹病毒感染的
联合治疗中的核苷类似物

5

本发明涉及具有抗单纯疱疹病毒(HSV)活性的核苷类似物在治疗单纯疱疹病毒感染中的用途, 本发明还涉及含有两种组分的药物组合物。

单纯疱疹病毒亚型 1(HSV - 1)的疾病指征是唇疱疹(唇疱疹), 单纯疱疹病毒亚型 2(HSV - 2)的疾病指征是生殖器疱疹。

10

唇疱疹是世界范围内的常见病, 其特征在于最常见于唇和口周皮肤的水疱样疹的反复发作。很多病人报道了疼痛, 肿胀和与损害随后形成溃疡相关的显著的美容方面的关联。尽管该病通常是小病, 但在有些病人中, 经常性的严重发作的后果可以使人衰弱。在具有免疫能力的个体中, 该病可自然地自我约束, 重复发作持续 7 - 10 天。

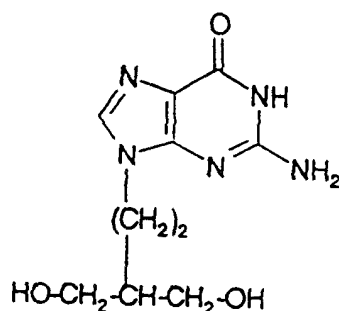
15

如果病人没有唇或生殖器疱疹感染的既往病史, 生殖器疱疹的第一次感染将是严重的(第一次发作), 如果通过以前曾暴露于 HSV 已产生了任何抗体反应, 那么疾病就较不严重(非第一次发作)。最初的生殖器疱疹感染的最常见的后遗症是疾病复发。发作率差别很大, 但病人每年平均可能要经历 4 - 5 次发作。这些发作的症状学特征在于由丘疹和水疱发展为溃疡, 并最终结痂的痛苦损害。损害所伴随的一系列其它症状有疼痛, 触痛, 痒和受感染区域的肿胀。

20

EP - A - 141927(Beecham Grouppl.c.)公开了式(A)化合物喷昔洛韦:

25



(A)

30

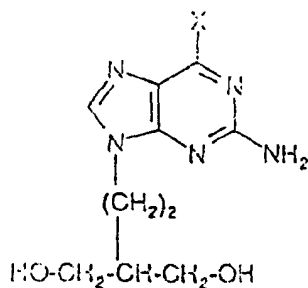
及其盐, 磷酸酯和酰基衍生物, 可用作抗病毒剂。 EP - A -

216459(BeechamGrouppl.c.)公开了喷昔洛韦的水合钠盐。喷昔洛韦及其抗病毒活性也公开于‘第14届国际微生物学会议摘要’，摘要P.V11 - 5，第193页，曼彻斯特，英国，1986年9月7 - 13日(Boyd等人)。

式(A)化合物的口服活性的生物前体是式(B)化合物：

5

10



(B)

及其盐和其如式(A)所限定的衍生物；其中X是C₁-6烷氧基，NH₂或氢。其中X是C₁-6烷氧基或NH₂的式(B)化合物公开于EP - A - 141927中，而EP - A - 182024(BeechamGrouppl.c.)中公开的，其中X是氢的式(B)化合物是优选的前药。特别优选的式(B)化合物的例子描述于EP - A - 182024的实施例2中，其中X是氢，两个OH基团是乙酰基衍生物的形式，下文将之称作泛昔洛韦。

式(A)和式(B)化合物及其盐和衍生物已被描述成可用于治疗由疱疹病毒，如单纯疱疹病毒1型和单纯疱疹病毒2型引起的感染。本文中喷昔洛韦/泛昔洛韦有关的所有化合物包括药物可接受的盐，如盐酸化物，和溶剂化物，如水合物。

本文所用术语‘免疫抑制剂’包括药剂，例如如环磷酰胺和环孢菌素A的细胞毒性剂，和如氢化可的松和地塞米松的皮质类固醇和非类固醇类抗炎剂。

在一个较优选的方面，免疫抑制剂是环孢菌素A。

通过将化合物与免疫抑制剂联合施用可有效地增强如喷昔洛韦/泛昔洛韦(penciclovir/famciclovir)或阿昔洛韦/伐昔洛韦的核苷类似物的抗-单纯疱疹病毒的特性。基本原理是用环孢菌素A免疫抑制被单纯疱疹病毒感染的小鼠，再用抗病毒剂治疗该小鼠能特别有效地清除病毒。

因此，本发明提供了一种药品，它含有具有抗单纯疱疹病毒活性的核苷

类似物, 如阿昔洛韦/伐昔洛韦(acyclovir/valaciclovir)或喷昔洛韦/泛昔洛韦, 还含有免疫抑制剂作为联合制剂以同时, 单独或相继用于治疗/和/或预防单纯疱疹病毒感染。

本发明也提供了治疗和/或预防单纯疱疹病毒感染的方法, 该方法包括给
5 人或动物受试者施用具有抗单纯疱疹病毒活性的核苷类似物, 如阿昔洛韦/伐昔洛韦(acyclovir/valaciclovir)或喷昔洛韦/泛昔洛韦和免疫抑制剂或其药物可接受的盐或其酯。

本发明进一步提供了具有抗单纯疱疹病毒的抗病毒活性的核苷类似物, 如阿昔洛韦/伐昔洛韦(acyclovir/valaciclovir)或喷昔洛韦/泛昔洛韦用于制
10 备与免疫抑制剂或其药物可接受的盐或其酯联合施用的药剂以治疗和/或预防单纯疱疹病毒感染的用途。

将喷昔洛韦/泛昔洛韦与免疫抑制剂共同施用对于治疗严重的和/或长时间的单纯疱疹病毒感染特别有用。

如喷昔洛韦/泛昔洛韦的抗病毒剂和免疫抑制剂或其药物可接受的盐或其酯可作为含有有效量的两个活性成分的单个药物组合物被施用。或者, 可以以用于同时或相继使用的两个独立的药物组合物的形式共同施用两个活性成分。正常情况下, 根据各成分单独给药的正常剂量和施用方案分开施用活性成分。开始时可以施用免疫抑制剂, 也可以施用抗病毒剂。

所施用的核苷类似物的单位剂量可以是例如每天1 - 4次, 精确的剂量
20 取决于给药的途径和被治疗的疾病的严重程度, 应懂得根据病人的年龄和体重必需按常规变动剂量, 免疫损伤的病人可能需要增加剂量。

根据所用免疫抑制剂的常规施用途径施用免疫抑制剂。

当两个活性成分作为单独的制剂被施用, 优选通过肠道, 如口服或非肠道(如肌内, 或更特别地, 静脉内)给药。

25 根据本发明的另一方面, 提供了用于人或兽药的药物组合物, 它含有具有抗单纯疱疹病毒活性的核苷类似物, 如阿昔洛韦/伐昔洛韦(acyclovir/valaciclovir)或喷昔洛韦/泛昔洛韦和免疫抑制剂或其药物可接受的盐或其酯。

可以以常规方式, 使用一个或多个生理上可接受的载体或赋形剂配制本
30 发明的组合物, 因此组合物可配制成例如口服, 口腔含化, 非肠道或直肠给药的形式。优选以例如片剂或胶囊的形式通过口服途径施用组合物。

通过常规的方法,使用药物可接受的赋形剂,如结合剂(如预明胶化的玉米淀粉,聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(如乳糖,微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(如硬脂酸镁,滑石或硅石);崩解剂(如马铃薯淀粉或淀粉羟基乙酸钠);或湿润剂(如硫酸月桂酯钠)可制备口服用的如片剂和胶囊形式的组合物。通过本技术领域熟知的方法可包被片剂。口服给药的液体制剂可采取的形式有:例如溶液,糖浆或悬浮液,或者它们也可作为干制品被提供,在使用前用水或其它适当的载体配成液体即可。通过常规的方法,用药物可接受的添加剂,如悬浮剂(如山梨醇糖浆,纤维素衍生物或氢化的食用脂肪);乳化剂(如卵磷脂或阿卡胶);非水载体(如杏仁油,油状的酯,乙醇或分级分离的菜油);和防腐剂(如甲基或丙基-对-羟基苯甲酸盐或山梨酸)可制备这种液体制剂。适当时,制剂中也可含有缓冲的盐,矫味剂,着色剂和增甜剂。

可适当配制口服用的制剂以使一种或两种活性成分的释放得到控制。

对于非肠道给药而言,可以以适于大丸剂注射或连续灌注的形式提供组合物。可以以添加了防腐剂的单剂量形式,如注射器,安瓿或多剂量容器提供注射用的制剂。

组合物还可采取以下的形式,如于油状或含水载体中的悬浮液,溶液或乳剂,该组合物中可含有配剂,如悬浮剂,稳定剂和/或崩解剂。或者,活性成分可以为粉末形式,使用前与适当载体,如无菌,无热原的水配制成液体形式。

对于直肠给药而言,组合物可配制成例如含有常规的栓剂基质,如可可脂或其它甘油酯的栓剂或保留灌肠剂。

优选局部途径给药以治疗唇疱疹,乳膏制剂是适合的,如WO91/11187(Beecham Groupplc.)中描述的喷昔洛韦乳膏。

可根据制药工业领域熟知的常规技术制备本发明的药物组合物,因此,例如,如有必要,可将喷昔洛韦/泛昔洛韦和免疫抑制剂与适当的赋形剂混合在一起。通过例如直接压制这种混合物即可制备片剂。通过使用适当的填充机器,将混合物与适当的赋形剂一起填入明胶胶囊中可制备胶囊。以与受控释放形式相关的常规方法配制口服或直肠给药的受控释放形式。以常规方法配制局部给药的乳膏和其它剂型。

如有必要,本发明中使用的组合物可以在包装或分配器装置中被提供,

它可含有一个或多个含有活性成分的单位剂量形式。包装可含有例如金属或塑料箔，如泡罩包装。包装或分配器装置将附带给药说明，如果喷昔洛韦/泛昔洛韦和免疫抑制剂欲作为两个独立的组合物被施用，可以以两个孪生包装的形式提供它们。

- 5 应懂得，在本发明中可使用根据其活性的适当剂量水平的可替换的抗-单纯疱疹病毒的核苷类似物如更昔洛韦替代阿昔洛韦/伐昔洛韦 (acyclovir/valaciclovir)或喷昔洛韦/泛昔洛韦。

前文中有关核苷类似物结构和活性的资料得自众所周知的制药工业参考文献，如“Pharmaprojects”，PJB 出版有限公司，Richmond，Surrey，
10 U.K.或‘R&DFocus’，由IMSWorld 出版公司发行，364EustonRoad，LondonNW13BL。

抗单纯疱疹病毒的核苷类似物，包括上述专利文献中描述的化合物和前文提到的特殊的化合物及其盐，包括溶剂化物，如水合物。

药物可接受的盐的例子如 BeechamGrouppl.c.名下的上述专利文献和其中提到的参考文献所述，它们的主题已通过参考文献列入本文。

通过标准方法可鉴定抗单纯疱疹病毒的核苷类似物。

得自动物研究的下列结果阐明了本发明。

被 HSV - 1 病毒感染的小鼠实验

20 通过用 HSV - 1(SC16)接种小鼠的耳廓以建立皮肤感染，研究口服泛西洛维和瓦拉西洛维(valaciclovir)对潜伏的病毒感染的作用。

购买3 - 4周龄的BALB/c小鼠(Bantin和Kingman，Kingston，Hull，UK)，1周后接种。将含有 5×10^4 p.f.u.的病毒悬浮液(10μ l)接种到左耳廓皮肤内，使用Engineers的微米螺旋规每天测量各个小鼠的皮肤厚度(参考文献：Nash等人，1980，普通病毒学杂志，48，351 - 357)，每天处死小鼠并取出组织以检测病毒，其它小鼠为4个月，然后被处死。取出三叉神经的神经节和颈背侧根神经节并共培养之，将那些显示出病毒复制的培养物记录为阳性。

在第一个实验中，有免疫能力的小鼠组未被处理(对照)，在注射后(p.i.)
30 的第1，2，3，4，或5天开始抗病毒处理，并在p.i.第10天终止处理。将化合物以1mg/ml的浓度置于饮用水中随意施用(约100mg/kg/天)。

在第二个实验中, 从第 - 2 天至第=10 天(第 0 天是感染日)用环孢菌素 A(CyA)免疫抑制小鼠。小鼠组未被处理(对照), 或从感染后 22h 至 5.5 或 10.5 天以 50mg/kg 的剂量每天口服两次泛昔洛韦以处理小鼠组。1 或 4 个月之后, 检查神经节中感染性病毒的重新激活。

- 5 结果表明在第二次实验中, 用泛昔洛韦或伐昔洛韦(valaciclovir)处理对病毒复制和疾病具有显著较强的效果。