



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201726133 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：105137956

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 18 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4402(2006.01)

A61K31/5365(2006.01)

A61K31/54 (2006.01)

A61K31/675 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2015/11/20 美國

62/257,871

2016/08/18 美國

62/376,516

(71)申請人：V I I V 醫療保健英國 (N O · 4) 有限公司 (英國) VIIV HEALTHCARE UK (NO. 4) LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：戴蒙特 艾伯 J DELMONTE, ALBERT J. (US)；迪克 伊拉 B DICKER, IRA B. (US)；黃 卡雷 康倫 HWANG, CAREY KANG-LUN (US)；賈西 賽米 拉梅許 JOSHI, SAMIT RAMESH (US)；拉坦拉德 馬克斯 LATAILLADE, MAX (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 16 頁

(54)名稱

H I V 成熟抑制劑調配物

HIV MATURATION INHIBITOR FORMULATIONS

(57)摘要

本發明係關於 HIV 成熟抑制劑化合物與一或兩種其他 HIV 化合物之共調配物及治療方法。

Co-formulations of HIV maturation inhibitor compound with one or two other HIV compounds, and methods of treatment, are set forth.



201726133

申請日：105/11/18

【發明摘要】

IPC分類：**A61K 31/4402** (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

【中文發明名稱】

H I V 成熟抑制劑調配物

【英文發明名稱】

HIV MATURATION INHIBITOR FORMULATIONS

【中文】

本發明係關於HIV成熟抑制劑化合物與一或兩種其他HIV化合物之共調配物及治療方法。

【英文】

Co-formulations of HIV maturation inhibitor compound with one or two other HIV compounds, and methods of treatment, are set forth.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

H I V 成熟抑制劑調配物

【英文發明名稱】

HIV MATURATION INHIBITOR FORMULATIONS

【技術領域】

本發明係關於含有抗反轉錄病毒化合物之兩藥物及三藥物組合之適用於抵抗HIV的調配物。特定言之，本發明係關於HIV成熟抑制劑化合物及一或兩種其他抗反轉錄病毒化合物(包括多替拉韋(dolutegravir)及阿紮那韋(atazanavir))之組合。本發明亦係關於向需要治療之患者投與此等調配物之方法。

【先前技術】

HIV-1 (人類免疫缺陷病毒-1)感染仍為主要醫學問題，截至2013年末全世界仍有數以千萬計的人感染。HIV及AIDS (後天免疫缺乏症候群)病例之數量已快速上升。在2005年，報告約5百萬新感染，且310萬人死於AIDS。目前可用於治療HIV之藥物包括核苷反轉錄酶(RT)抑制劑或經批准之單丸劑組合：齊多夫定(zidovudine) (或AZT或RETROVIR[®])、地達諾新(didanosine) (或VIDEX[®])、司他夫定(stavudine) (或ZERIT[®])、拉米夫定(lamivudine) (或3TC或EPIVIR[®])、紮西他濱(zalcitabine) (或DDC或HIVID[®])、琥珀酸阿巴卡韋(abacavir) (或ZIAGEN[®])、富馬酸替諾福韋鹽(Tenofovir disoproxil fumarate salt) (或VIREAD[®])、安卓西他賓(emtricitabine) (或FTC-EMTRIVA[®])、COMBIVIR[®] (含有3TC加AZT)、TRIZIVIR[®] (含有阿巴卡韋(abacavir)、拉米夫定(lamivudine)及齊多夫定

(zidovudine))、EPZICOM[®] (含有阿巴卡韋及拉米夫定)、TRUVADA[®] (含有VIREAD[®] 及 EMTRIVA[®])；非核苷類反轉錄酶抑制劑：奈韋拉平(nevirapine) (或 VIRAMUNE[®])、地拉韋啉(delavirdine) (或 RESCRIPTOR[®])及依法韋侖(efavirenz) (或 SUSTIVA[®])、ATRIPLA[®] (TRUVADA[®] + SUSTIVA[®])、及依曲韋林(etravirine)，及肽模擬蛋白酶抑制劑或經批准之調配物：沙奎那韋(saquinavir)、茚地那韋(indinavir)、利托那韋(ritonavir)、奈非那韋(nelfinavir)、安普那韋(amprenavir)、洛匹那韋(lopinavir)、KALETRA[®] (洛匹那韋及利托那韋)、地瑞那韋(darunavir)、阿紮那韋(REYATAZ[®])及替拉那韋(tipranavir) (APTIVUS[®])及考比西他(cobicistat)，及整合酶抑制劑，諸如雷特格韋(raltegravir) (ISENTRESS[®])及多替拉韋(尚未批准)，及侵入抑制劑，諸如恩夫韋地(enfuvirtide) (T-20) (FUZEON[®]) 及馬拉維若(maraviroc) (SELZENTRY[®])。

此等藥物中之每一者若單獨使用僅可短暫限制病毒複製。然而，當組合使用時，此等藥物在病毒血症及疾病進程上具有深遠效果。實際上，由於組合療法之廣泛應用，最近已記錄到AIDS患者中死亡率之顯著降低。然而，儘管具有此等令人印象深刻之結果，但30%至50%之患者可最終在組合藥物療法後失敗。藥物效力不足、非順應性、受限之組織滲透及某些細胞類型內之藥物特定侷限性(例如大部分核苷類似物在靜止細胞中無法磷酸化)可造成敏感病毒之不完全遏止。此外，HIV-1之高複製速率及快速代謝回轉以及突變之頻繁併入，導致當次佳藥物濃度存在時出現耐藥性變體且治療失敗。因此，需要呈現獨特抗性模式、及有利藥代動力學以及安全特徵之新穎抗HIV藥劑以提供更多治療選擇。

用於治療HIV之化合物的另一種新興類別稱作HIV成熟抑制劑。成熟為HIV複製或HIV生命週期中之最後階段，在此階段由於gag蛋白中之若干HIV蛋白酶介導之裂解現象(其最終導致釋放衣殼(CA)蛋白)，HIV變為感染性的。結合至出芽病毒之Gag聚合蛋白的成熟抑制劑阻斷關鍵蛋白酶裂解現象且因此阻斷成熟。因此，成熟抑制劑阻斷Gag蛋白片段(表示為衣殼(CA)蛋白p24 (p24))與間隔肽1 (SP1)之間的最後蛋白酶裂解現象，導致不成熟非感染性病毒粒子之釋放，阻止HIV感染之後續週期。

目前已展示樺木酸之特定衍生物呈現作為HIV成熟抑制劑之強力抗HIV活性。特定言之，本文參考Bristol-Myers Squibb在2012年1月27日申請，序號13/359,727 (現為U.S. 8,846,647)，名為「C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY」之申請中之專利申請案，其以引用之方式併入本文中。

亦重要的抵抗HIV之藥劑為前述核苷反轉錄酶抑制劑或NRTI。亦值得重視的為具有通用名稱法替那韋(festinavir)之化合物，其闡述且主張於美國專利第7,589,078號(亦併入本文中)中。蛋白酶抑制劑，諸如阿紮那韋，對於抵抗HIV亦高度有效。此外，整合酶抑制劑，尤其多替拉韋，亦已顯現作為具有記錄之抵抗HIV活性之強力藥劑。

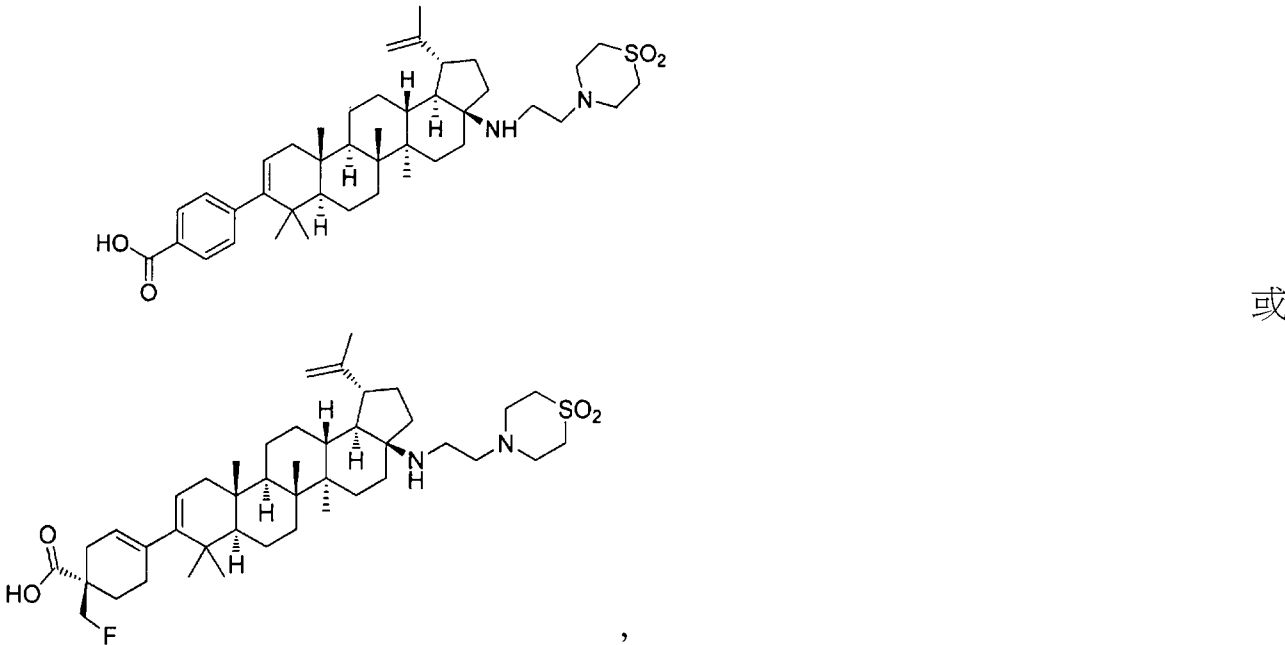
目前此項技術中所需為適用於抵抗HIV之治療的新穎調配物，且包括一或多種HIV成熟抑制劑，以及一或兩種其他強力抗反轉錄病毒藥物。此等新穎2藥物及3藥物調配物應方便且容易投與，且提供重要HIV藥劑之理想劑量。

【發明內容】

在一第一實施例中，本發明係關於適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥

物的三藥物調配物，包含成熟抑制劑化合物、整合酶抑制劑化合物及蛋白酶抑制劑化合物。

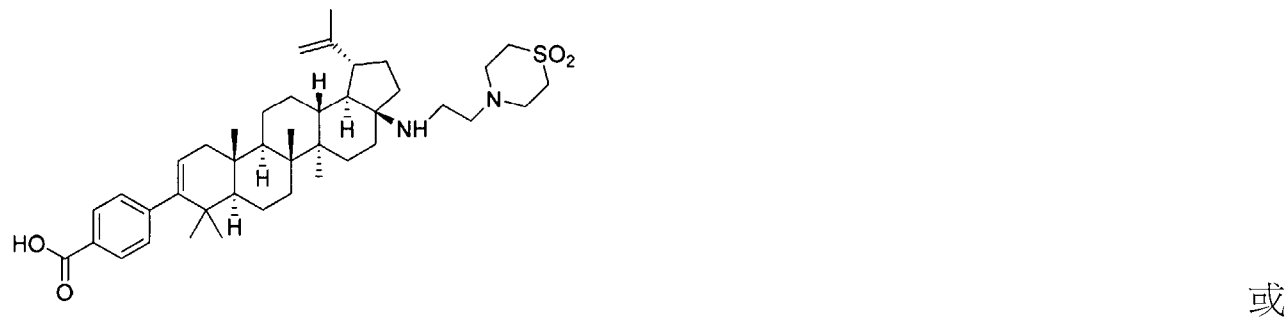
在一第二實施例中，本發明係關於適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物的三藥物調配物，包含具有以下結構式之成熟抑制劑化合物：

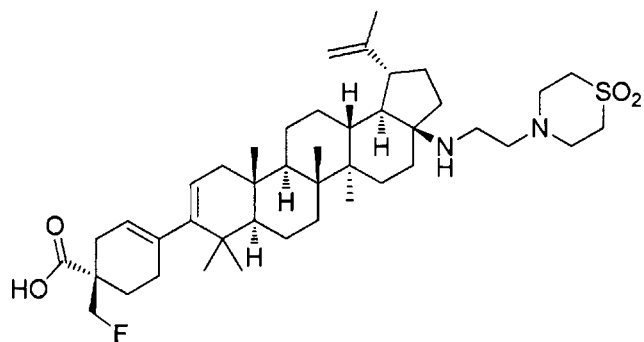


以及多替拉韋及阿紮那韋，較佳未經強化。

在一第三實施例中，本發明係關於適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物的三藥物調配物，包含成熟抑制劑、整合酶抑制劑化合物及NRTI化合物。

在一第四實施例中，本發明係關於適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物的三藥物調配物，包含 HIV 成熟抑制劑化合物：



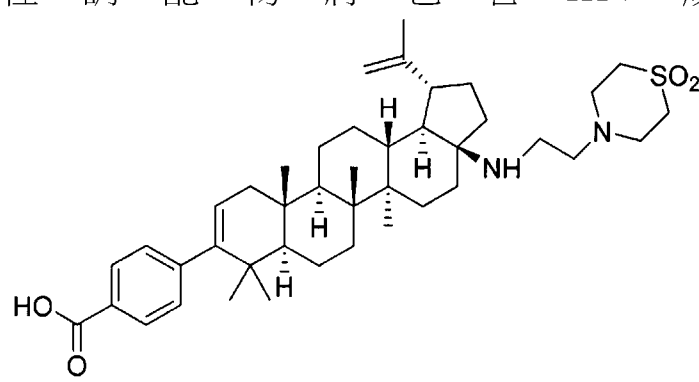


，以及阿 紮 那 韋 及 多 拉 韋 林 (doravirine) (或另一種合適非核苷類反轉錄酶抑制劑)。

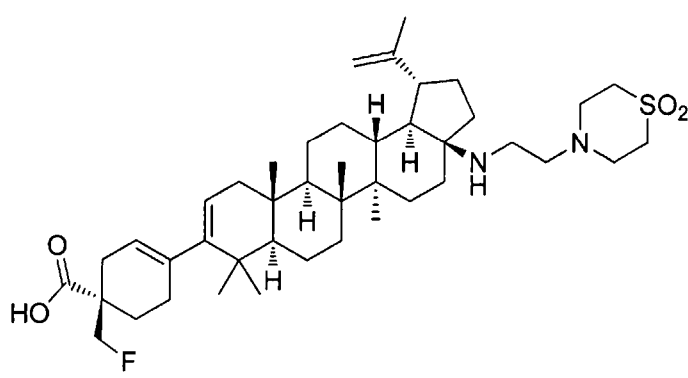
在一第五實施例中，本發明係關於適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物的三藥物調配物，包含成熟抑制劑化合物、蛋白酶抑制劑化合物及NRTI化合物或NNRTI化合物。

在一第六實施例中，本發明係關於適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物的三藥物調配物，包含HIV成熟抑制劑化合物；以及阿 紮 那 韋 及 替 諾 福 韋(tenofovir)。

本發明亦係關於適用於抵抗HIV之兩藥物調配物，包含成熟抑制劑化合物及一種其他藥劑，諸如整合酶抑制劑或蛋白酶抑制劑。舉例而言，一種調配物將包含HIV成熟抑制劑化合物



或成熟抑制劑化合物



，以及蛋白酶抑制劑，諸如阿紮那韋。蛋白酶抑制劑可經另一種化合物(諸如利托那韋)強化或未經強化，但較佳未經強化。合適兩藥物調配物之其他實例將包括上文之HIV成熟化合物以及整合酶抑制劑多替拉韋。

作為非限制性實例，兩藥物調配物可包括約40 mg HIV成熟抑制劑化合物以及400 mg阿紮那韋。另一種兩藥物調配物可包括約80 mg HIV成熟抑制劑化合物以及400 mg阿紮那韋。另一種合適調配物可包括約40 mg HIV成熟抑制劑以及300 mg阿紮那韋(其經由100 mg利托那韋強化)。

其他兩藥物及三藥物調配物可包括成熟抑制劑(如上文所闡述)，進一步與研發中之一或多種其他HIV化合物組合，包括變構整合酶抑制劑(ALLINI)及HIV衣殼化合物。此等藥物亦可與整合酶抑制劑組合，諸如多替拉韋(DTG)。因此，在下表中呈現一些可能組合：

FDC (兩藥物)	STR (三藥物)
HIV成熟 + ALLINI	HIV成熟 + DTG + ALLINI
HIV成熟 + 衣殼	HIV成熟 + DTG + 衣殼
ALLINI + 衣殼	HIV成熟 + ALLINI + 衣殼
DTG + ALLINI	DTG + ALLINI + 衣殼
DTG + 衣殼	

本發明進一步係關於使用本文闡述之組合藥物調配物之治療方法。

本發明之此等及其他目標將在隨後描述及所附申請專利範圍中變得顯而易見。

【實施方式】

根據上文所述之所有各種實施例，本發明調配物可以含有可供熟習此項技術者使用之無毒醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及稀釋劑的劑量單位調配物的形式經口、非經腸(包括皮下注射、靜脈內、肌內、胸骨內注射或灌注技術)、經由吸入噴霧、或經直腸、及經由其他方式投與。亦可包括一或多種佐劑。

本發明之醫藥調配物可呈可經口投與懸浮液或錠劑之形式；以及經鼻噴霧，無菌可注射製劑，例如呈無菌可注射水溶液或油性懸浮液或栓劑形式。醫藥組合物中可採用醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑，且為在醫藥製劑技術中採用之彼等載劑、賦形劑或稀釋劑。

當以懸浮液形式經口投與時，此等組合物根據醫藥調配物技術中通常已知之技術製備，且可含有用於提供疏鬆性之微晶纖維素、作為懸浮劑之海藻酸或海藻酸鈉、作為黏度增強劑之甲基纖維素及此項技術中已知之甜味劑/調味劑。

作為錠劑，此等調配物可含有(作為非限制性實例)微晶纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)及/或其他可用之賦形劑聚合物，以及磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及乳糖及/或可供技術人員使用之其他賦形劑、結合劑、增量劑、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑。在某些實施例中，微粉化結晶HCl鹽亦可為合適的。

可使用合適之無毒、非經腸可接受稀釋劑或溶劑(諸如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)或等滲氯化鈉溶液)或合適之分散或潤濕及懸浮劑(諸如無菌、溫和、不揮發油，包括合成單甘油酯或

二甘油酯，及脂肪酸，包括油酸)來調配可注射溶液或懸浮液。

作為本發明調配物之一部分的本文所闡述化合物中之每一者可以約1毫克/公斤體重至100毫克/公斤體重之劑量範圍每天一或多次通常經長時段，諸如數天、數週、數月或甚至數年經口投與人類。一個較佳劑量範圍為每劑經口約1毫克/公斤體重至10毫克/公斤體重。另一較佳劑量範圍為每劑經口約1毫克/公斤體重至20毫克/公斤體重。較佳地，本文之調配物可複合成每天一次、每週一次或甚至每月或更長時間一次之劑量形式，含有本文闡述之2藥物或3藥物組合。

然而，應理解用於任何特定患者之特定劑量及給藥頻率可變化且將視多種因素而定，包括所採用之特定化合物的活性、彼化合物之代謝穩定性及作用長度、年齡、體重、大體健康狀態、性別、膳食、投與之模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病症之嚴重程度及經受治療之主體，以及其他可能因素。

因此，根據本發明，進一步提供用於治療病毒感染(諸如HIV感染及AIDS)之治療方法及醫藥調配物。治療涉及向需要該治療之患者投與本文闡述之醫藥調配物中之一或多者，其含有抗病毒有效量之至少兩種、且較佳三種抗反轉錄病毒化合物，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。如本文所使用，術語「抗病毒有效量」意指足以展示有意義患者益處(亦即，抑制、改善或治癒急性病症，其特徵在於抑制HIV感染)之組合物及方法之各活性成分的總量。當應用於單獨投與之個別活性成分時，該術語僅指該成分。當應用於組合時，該術語係指無論連續或同時以組合方式投與，均產生治療效應的活性成分之組含量。如在本文及申請專利範圍中所使用之術語「治療」意指預防、改善或治癒HIV及/或與HIV感

染相關之疾病。

前文描述僅為例示性的且不應理解為以任何方式限制本發明之範疇或基礎原理。實際上，根據以下實例及前述描述，除本文中展示及描述之修改以外，本發明之各種修改對於熟習此項技術者而言將變得顯而易見。該等修改亦意欲屬於所附申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

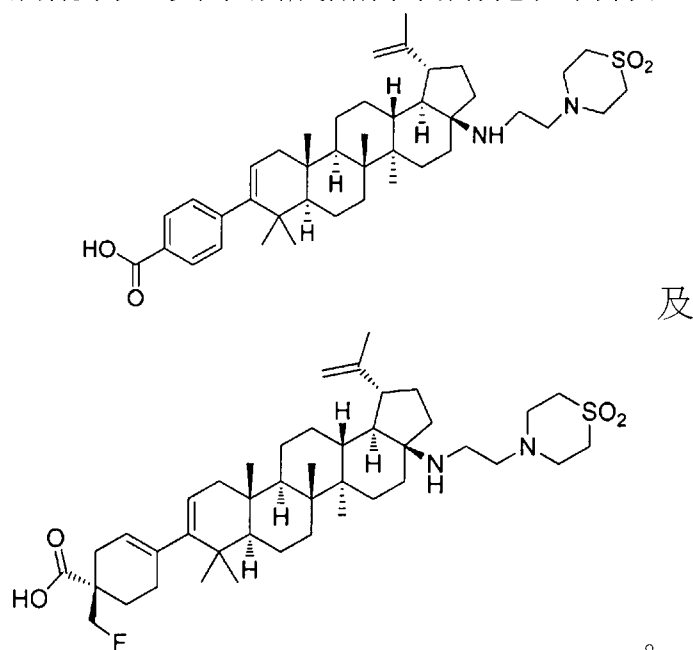
【第1項】

一種適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物之三藥物調配物，其包含：

- a) 成熟抑制劑化合物；
- b) 整合酶抑制劑化合物；及
- c) 蛋白酶抑制劑化合物。

【第2項】

如請求項1之調配物，其中該成熟抑制劑化合物係選自以下之群：



【第3項】

如請求項1之調配物，其中該整合酶抑制劑化合物為多替拉韋 (dolutegravir)。

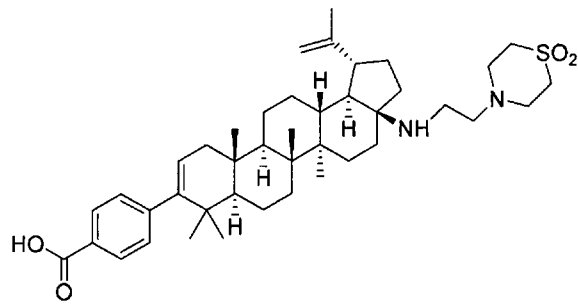
【第4項】

如請求項1之調配物，其中該蛋白酶抑制劑為阿紮那韋 (atazanavir)。

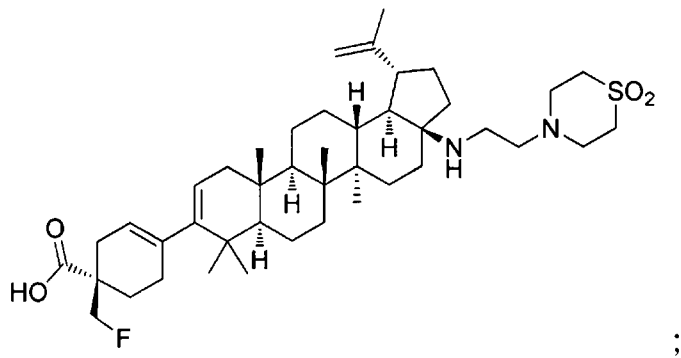
【第5項】

一種適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物之三藥物調配物，其包含：

a) 選自以下之群的成熟抑制劑化合物



及



；

b) 多替拉韋；及

c) 阿紮那韋。

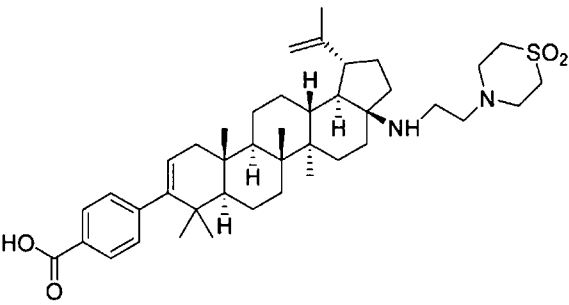
【第6項】

一種適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物之三藥物調配物，其包含：

- a) 成熟抑制劑化合物；
- b) 整合酶抑制劑化合物；及
- c) NRTI化合物或NNRTI化合物。

【第7項】

如請求項6之調配物，其中該成熟抑制劑化合物為：



。

【第8項】

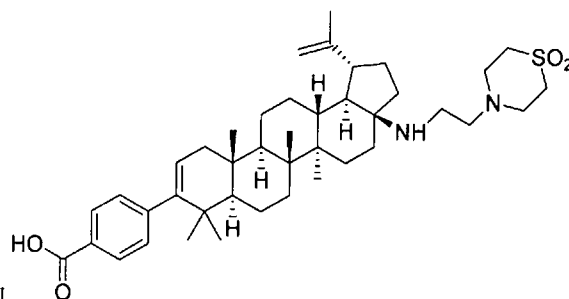
如請求項6之調配物，其中該整合酶抑制劑化合物為多替拉韋。

【第9項】

如請求項6之調配物，其中該NRTI化合物為法替那韋(festinavir)。

【第10項】

一種適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物之三藥物調配物，其包含：



- a) 成熟抑制劑化合物；
- b) 多替拉韋；及
- c) NRTI化合物。

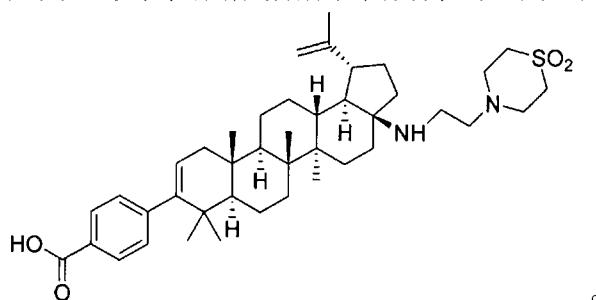
【第11項】

一種適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物之三藥物調配物，其包含：

- a) 成熟抑制劑化合物；
- b) 蛋白酶抑制劑化合物，及
- c) NRTI化合物或NNRTI化合物。

【第12項】

如請求項11之調配物，其中該成熟抑制劑化合物為：

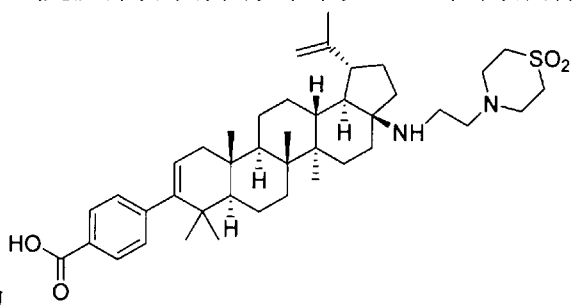


【第13項】

如請求項11之調配物，其中該蛋白酶抑制劑化合物為阿紮那韋。

【第14項】

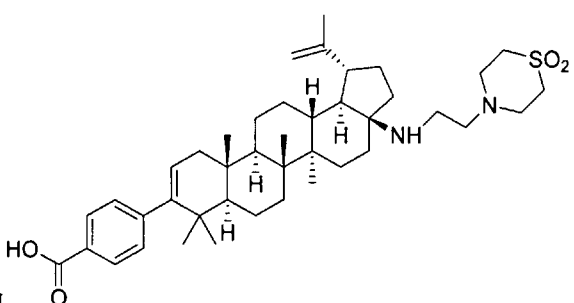
一種適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物之三藥物調配物，其包含：



- a) 成熟抑制劑化合物；
- b) 阿紮那韋；及
- c) NRTI化合物。

【第15項】

一種適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物之三藥物調配物，其包含：



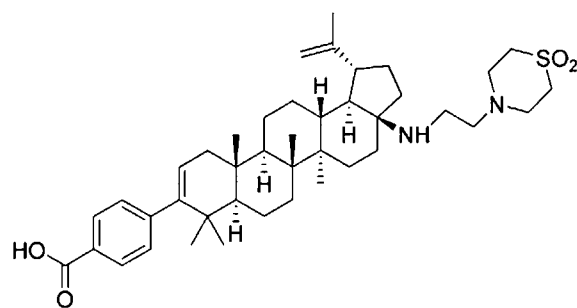
- a) 成熟抑制劑化合物；
- b) 阿紮那韋；以及
- c) 替諾福韋(tenofovir)。

【第16項】

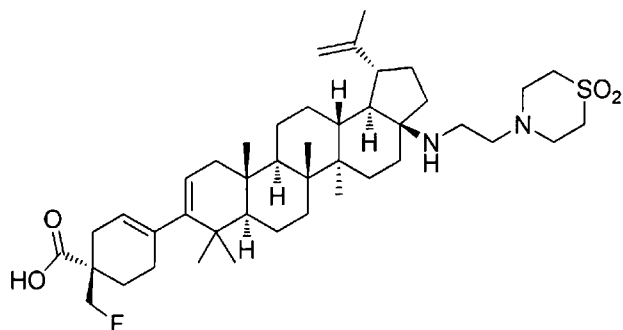
一種適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物之兩藥物調配物，其包含成熟抑制劑及多替拉韋。

【第17項】

如請求項16之調配物，其中該成熟抑制劑係選自以下之群：



及



【第18項】

一種適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物之兩藥物調配物，其包含成熟抑制劑及阿紮那韋。

【第19項】

如請求項18之調配物，其中該阿紮那韋未經強化。

【第20項】

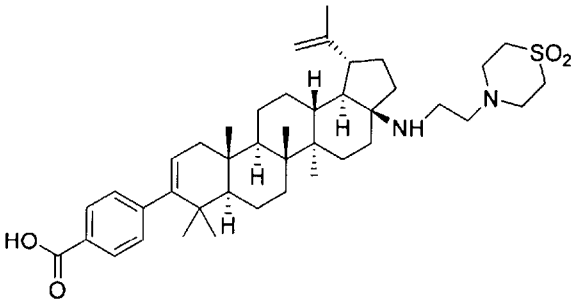
如請求項18之調配物，其中該阿紮那韋經利托那韋(ritonavir)強化。

【第21項】

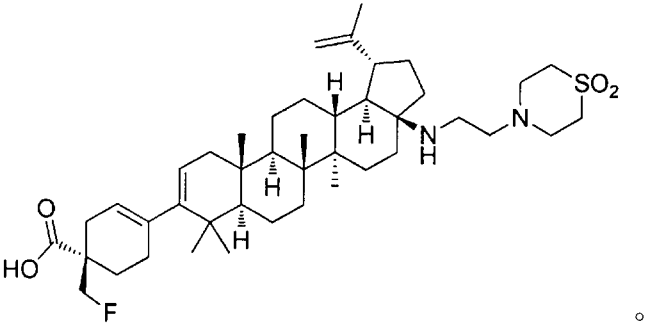
一種適用於抵抗HIV之抗反轉錄病毒藥物之兩藥物或三藥物調配物，其包含成熟抑制劑，及選自整合酶抑制劑、變構整合酶抑制劑及HIV衣殼蛋白化合物之群的至少一種其他化合物。

【第22項】

如請求項21之調配物，其中該成熟抑制劑係選自以下之群：



及



【第23項】

如請求項22之調配物，其中該整合酶抑制劑為多替拉韋。

【第24項】

一種如請求項1至23中任一項之調配物之用途，其係用於製造用以治療HIV感染之藥劑中。