

(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2008-520672

(P2008-520672A)

(43) 公表日 平成20年6月19日(2008.6.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4433 (2006.01)	A 6 1 K 31/4433	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/34 (2006.01)	A 6 1 K 31/34	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2007-543143 (P2007-543143)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成17年11月14日 (2005.11.14)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成19年5月16日 (2007.5.16)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/041065		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02006/055455		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成18年5月26日 (2006.5.26)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	60/628, 784	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成16年11月16日 (2004.11.16)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チプラナビルとダルナビルの共投与によるH I V感染症の治療方法

(57) 【要約】

チプラナビルとダルナビルとの共投与によるHIV感染症の治療方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

チプラナビルとダルナビルとの共投与を含む、HIV感染症の改良された治療方法。

【請求項 2】

HIV感染症の治療用の薬剤を製造するための、チプラナビルとダルナビルとの組み合わせの使用。

【請求項 3】

HIV感染症の治療用の薬剤を製造するための、ダルナビルと組み合わせたチプラナビルの使用。

【請求項 4】

HIV感染症の治療用の薬剤を製造するための、チプラナビルと組み合わせたダルナビルの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

1. 技術分野

本発明は、チプラナビルとダルナビルを共投与することによるHIV感染症の治療方法に関する。

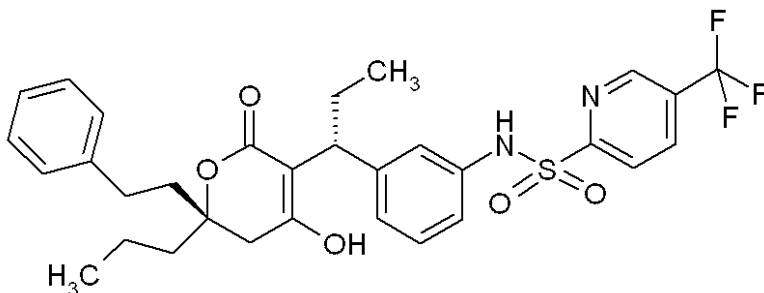
【背景技術】

【0002】

2. 背景情報

チプラナビル (PNU 140690としても知られる) は、HIV感染症の治療に有用な非ペプチド性HIV プロテアーゼ阻害剤である。チプラナビルは下記構造式：

【0003】



【0004】

を有し、以下の化学名により知られる：

2-ピリジンスルホンアミド, N-[3-[(1R)-1-[(6R)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(2-フェニルエチル)-6-プロピル-2H-ピラン-3-イル]プロピル]フェニル]-5-(トリフルオロメチル)-

(好ましいCA索引名)

2-ピリジンスルホンアミド, N-[3-[1-[5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(2-フェニルエチル)-6-プロピル-2H-ピラン-3-イル]プロピル]フェニル]-5-(トリフルオロメチル)-, [R-(R⁺,R⁺)]-

(他のCA索引名)

3'-[(1R)-1-[(6R)-5,6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニルエチル-6-プロピル-2H-ピラン-3-イル]プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンスルホンアニリド (USP Dictionary of USAN and International Drug Names, 2004年版)。

【0005】

チプラナビルの合成法およびそれをHIV感染症の治療に使用する様式は、米国特許第5,8

10

20

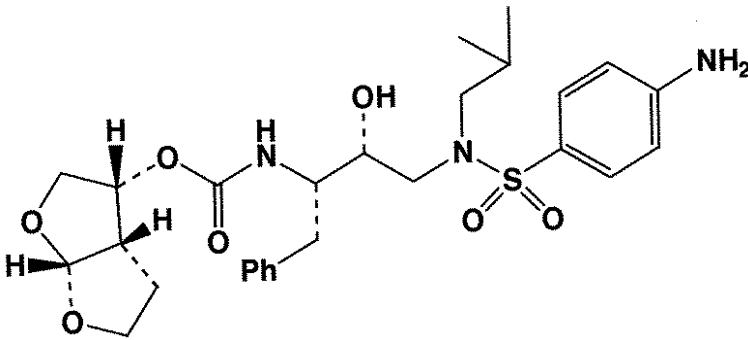
30

40

50

52,195号および公開された国際出願WO9530670に記載されている。

ダルナビル (TMC-114 および UIC-94017としても知られる) は、それ自体が公知のHIVプロテアーゼ阻害剤であり、HIV感染症の治療に有用である。ダルナビルの化学構造は【0006】



10

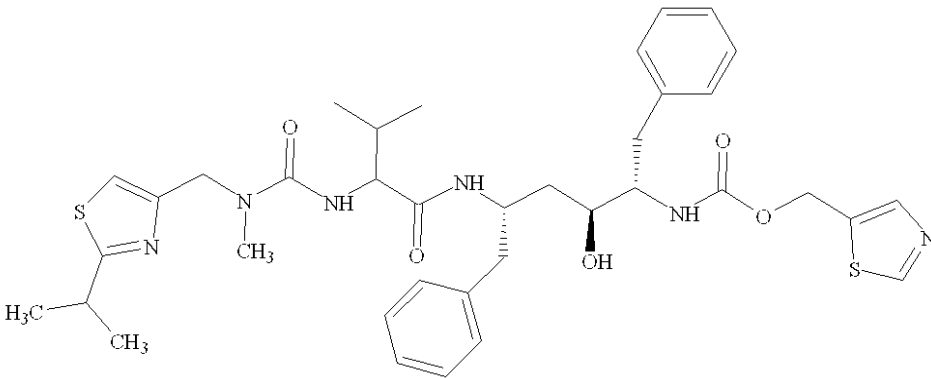
【0007】

であり、その化学名はカルバミン酸, [(1S,2R)-3-[[[4-アミノフェニル]スルホニル](2-メチルプロピル)アミノ]-2-ヒドロキシ-1-(フェニルメチル)プロピル]-, (3R,3aS,6aR)-ヘキサヒドロフラン[2,3-b]フラン-3-イル エステル (9CI) (CA索引名)である。ダルナビルの合成法およびそれをHIV感染症の治療に使用する様式は、公開された国際出願WO 996725 4に記載されている。

20

リトナビルはHIVプロテアーゼ阻害剤である。それは化学的には ((2S,3S,5S)-5-(N-(N-(N-メチル-N-((2-イソプロピル-4-チアゾリ)メチル)アミノ)カルボニル)パリニル)アミノ)-2-(N-((5-チアゾリ)メトキシカルボニル)アミノ)-1,6-ジフェニル-3-ヒドロキシヘキサン)である。それは以下の構造式を有する。

【0008】



30

【0009】

リトナビルは現在、アボットラボラトリーズ社のみによりノービア (登録商標) カプセル剤および経口服液剤として市販されている。リトナビルの合成法は、米国特許第5,541,206号および特許付与された欧州特許 EP 0 674 513 B1により記載されている。リトナビルは、シトクロム P450 モノオキシゲナーゼ (以下、“CYP”と表す)の既知の阻害剤である。よって、その目的では認可されていないものの、リトナビルはCYPにより代謝される他の薬剤の薬物動態を改善するために使用することができる。そのような使用は米国特許第6,037,157号および対応のWO9701349に記載されている。チプラナビルの薬物動態を改善する目的におけるリトナビルの使用は、米国特許第6,147,095号および対応のWO0025784に記載されている。

40

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0010】

発明の要約

50

本発明は、HIV感染症、特にHIV-1による感染症を治療するための改良された方法を提供し、前記方法ではチプラナビルとダルナビルとが共投与される。本発明はさらに、チプラナビルとダルナビルの両方を単一の製剤に含む医薬組成物をも包含する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

発明の詳細な説明

本発明によれば、HIV感染症、特にHIV-1による感染症を患う患者は、チプラナビルとダルナビルとの共投与（任意でさらに付加的な抗ウイルス剤との共投与であってもよい）によりそのような感染症が治療される。

本発明の実施を目的として、チプラナビルとダルナビルは、個別の製剤で共投与してもよいし、あるいはそれらを単一の製剤に組み合わせて、この手段により同時に投与してもよい。

好ましくは、本発明において、チプラナビルは、ダルナビルとだけではなく、シトクロム P450 モノオキシゲナーゼ（以下、“CYP”と表す）の阻害剤とも一緒に共投与される。投与されるCYP阻害剤の量は、CYPによるチプラナビルの代謝を阻害し、それによりチプラナビルの治療上有効な血中濃度の達成を促進するために十分な量でなければならない。この目的のために好ましいCYP阻害剤はリトナビルであり、これは米国特許第6,147,095号および対応のWO0025784により説明される様式で使用し得る。

本発明はまた、単一の製剤としてチプラナビルとダルナビルの両方を含む医薬組成物（任意でさらにCYP阻害剤、好ましくはリトナビルと組み合わされていてもよい）を包含する。本発明はさらに、少なくとも2つの製剤（一方がチプラナビルを含み、他方がダルナビルを含む）を含むパーツのキットを包含し、ここで前記キットは任意でさらにCYP阻害剤、好ましくはリトナビルを含む第3の製剤を含んでもよい。

【0012】

当業者は、チプラナビル、ダルナビルおよびCYP阻害剤（特にリトナビル）を適切な医薬製剤に調合する方法を知る。前記製剤の例として、錠剤またはカプセル剤などの経口製剤、あるいは、滅菌溶液剤などの非経口製剤が挙げられる。

チプラナビルについては、最も簡便で、従って最も好ましい投与経路は経口経路である。チプラナビルの経口投与に適した製剤はそれ自体公知であり、米国特許第5,852,195号および公開された国際出願WO9530670に記載されている。軟ゼラチンカプセル剤用の例示的な充填調合物は、米国特許第6,231,887号、WO9906024、WO9906043およびWO9906044により記載されている。

チプラナビルが経口投与される場合、有効量は体重1 kg、1日当たり約0.1 mg ~ 100 mgである。成人については、チプラナビルの好ましい経口投与量は、500 mg（200 mg 低量リトナビルと共投与される）を1日2回である。市販のリトナビル、例えばノーピア（登録商標）の製品名でアボットラボラトリーズ社により販売されるものを使用し得る。

【0013】

ダルナビルについては、最も簡便で、従って最も好ましい投与経路は経口投与である。ダルナビルの経口投与に適した製剤はそれ自体公知であり、公開された国際出願WO 99672 54に記載されている。この薬剤による臨床的検討は、Koh et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 2003, Vol. 47, No. 10, p. 3123-3129により記載されている。一般に、本発明を実施する目的のために、ダルナビルの有効量は300 ~ 600 mgであり、それは適切な量のCYP阻害剤（例えば100mgのリトナビル）により増強され、それらは共に1日に2回投与される。

チプラナビルと同様に、ダルナビルは、薬剤の薬物動態を改善する目的で、WO03049746により記載された様式でリトナビルなどのCYP阻害剤と共投与されることが好ましい。したがって、本発明の内容において、リトナビルなどのCYP阻害剤の共投与はチプラナビルとダルナビルの両方の薬物動態を改善するために作用する。

チプラナビル（共投与されたリトナビルなどのCYP阻害剤と一緒に存在する）およびダルナビル、並びにいかなる追加的に共投与された抗ウイルス剤の正確な投与経路、投与量

10

20

30

40

50

、または投与間隔は当業者が容易に決定することが可能であり、また、治療される患者に固有の年齢、体重、一般健康状態または他の臨床症状に依存する。

【 0 0 1 4 】

あるいは、本発明によるチプラナビル、CYP阻害剤およびダルナビルの共投与は、付加的な抗ウイルス剤のさらなる共投与を伴ってもよい。その他の抗ウイルス性化合物は、例えば：ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（例えばジドブジン(3'-アジド-3'-デオキシチミジン, AZT)、ジダノシン(ジデオキシイノシン; ddI)、ザルシタピン(ジデオキシシチジン, ddC)またはラミブジン(3'-チア-2'-3'-ジデオキシシチジン, 3TC)など)；非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（例えばスラミン、ペンタミジン、チモペンチン、カスタノスペルミン、エファピレンツ、デキストラン(硫酸デキストラン)、ホスカルネット-ナトリウム(ホスホノギ酸三ナトリウム)、ネビラピン(11-シクロプロピル-5,11-ジヒドロ-4-メチル-6H-ジピリド[3,-2-b:2',3'-e][1,4]ジアゼピン-6-オン)、タクリン(テトラヒドロアミノアクリジン)など)；TIBO(テトラヒドロ-イミダゾ[4,5,1-jk][1,4]-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オンおよびチオン)-型の化合物（例えば(S)-8-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-5-メチル-6-(3-メチル-2-ブテニル)イミダゾ-[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-2(1H)-チオン)；アルファ-APA(アルファ-アニリノフェニルアセトアミド)型の化合物（例えばアルファ-[(2-ニトロ-フェニル)アミノ]-2,6-ジクロロベンゼン-アセトアミドなど)；TAT-阻害剤（例えばRO-5-3335など)；プロテアーゼ阻害剤（例えばインジナビル、サキノビル(saquinovir)、ABT-378など)；または免疫調製剤（例えばレバミゾールなど)のような既知の抗ウイルス性化合物であり得る。

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/041065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/44 A61K31/34 A61P31/18		
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) A61K A61P		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/087139 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 14 October 2004 (2004-10-14)	1-4
Y	pages 61-63; table 7 claim 20	1-4
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *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) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*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 *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 *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. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 10 March 2006		Date of mailing of the international search report 28/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herrera, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/041065

O(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KOH Y ET AL: "NOVEL BIS-TETRAHYDROFURANYLURETHANE-CONTAINING NONPEPTIDIC PROTEASE INHIBITOR (PI) UIC-94017 (TMC114) WITH POTENT ACTIVITY AGAINST MULTI-PI-RESISTANT HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS IN VITRO" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 47, no. 10, 1 October 2003 (2003-10-01), pages 3123-3129, XP001204385 ISSN: 0066-4804 abstract	1-4
P,Y	ARASTÉH KEIKAWUS ET AL: "TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial." AIDS (LONDON, ENGLAND) 10 JUN 2005, vol. 19, no. 9, 10 June 2005 (2005-06-10), pages 943-947, XP002371424. ISSN: 0269-9370 abstract	1-4
P,X	ARASTÉH K ET AL: "[New drugs--hope for salvage patients?]" MMW FORTSCHRITTE DER MEDIZIN. 25 APR 2005, vol. 147 Spec No 1, 25 April 2005 (2005-04-25), pages 38-41, XP002371425 ISSN: 1438-3276 pages 39-40	1-4
E	WO 2006/005720 A (TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD; HOETELMANS, RICHARD, MARINUS, WILHELMUS) 19 January 2006 (2006-01-19) the whole document	1-4
X	HOETELMANS R ET AL: "PHARMACOKINETIC INTERACTION BETWEEN TMC114/RITONAVIR (RTV) AND TENOVIR IN HEALTHY VOLUNTEERS" INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS, XX, XX, 11 July 2004 (2004-07-11), XP001207719 the whole document	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2005/041065

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004087139 A	14-10-2004	US 2004235779 A1	25-11-2004
WO 2006005720 A	19-01-2006	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 クラフト ミハエル フリートリッヒ

ドイツ連邦共和国 5 5 1 1 8 マインツ ナックシュトラッセ 1 0

(72)発明者 メイアーズ ダグラス リトル

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0
0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ
インコーポレイテッド内

Fターム(参考) 4C086 AA01 BA03 BC17 GA02 GA08 MA02 MA04 NA05 ZC55