

申請日期	86. 3. 21
案 號	86103607
類 別	A61k 9/08

(以上各欄由本局填註)

修正
補充
本局 90 年 7 月 6 日

A4
C4

455491

中文說明書修正頁(90 年 7 月)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	經口投藥之醫藥組成物
	英 文	"PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION"
二、發明人 創作人	姓 名	1. 亞普 克 洛伊 2. 洛德 葛瑞 提曼
	國 籍	均美國
	住、居所	1. 美國北卡羅萊那州研究三角公園市伍姆爾路葛蘭素威康公司轉 2. 加拿大卡斯巴德市史丹佛街4350號
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商葛蘭素集團有限公司
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈
	代 表 人 姓 名	艾倫·海克茲

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區)	申請專利，申請日期：	案號：	， ☐ 有	☒ 無主張優先權
美	1996.3.22	60,013893		
英	1996.3.26	960637.2		

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明關於包含蛋白酶抑制劑，特別是含 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-胺苯基)磺醯基](2-甲基丙基)-胺基]-2-羥基-1-苯甲基)丙基]胺基甲酸、四氫-3-呋喃基酯(或者為已知之 VX 478 或 141W94)、和維生素E之新穎醫藥配方和其在醫學治療之用途。

本發明係在醫藥科學之範疇內，特別是在 HIV 蛋白酶抑制劑之傳送的藥物傳導範圍內。

HIV 蛋白酶抑制劑在對抗人類免疫不全病毒(HIV)、後天性免疫不全症候群(AIDS)之引發劑和相關之例如愛滋症-相關複合體(ARC)之病症有強而有力之活性。抑制蛋白酶化合物之例子揭示在 WO94/05639、WO95/24385、WO94/13629；WO92/16501、WO95/16688、WO/US 94/13085、WO/US 94/12562、US93/59038、EP541168、WO94/14436、WO95/09843、WO95/32185、WO94/15906、WO94/15608、WO94/04492、WO92/08701、WO95/32185、和美國專利第 5,256,783 號，特別是(S)-N-((.α.S)-((1R)-2-((3S,4aS,8aS)-3-(特-丁胺甲醯基)八氫-2-(1H)-異喹啉基)-1-羥乙基)苯乙基-2-噻醛胺琥珀醯胺磺酸一甲酯(沙克抗病毒劑(saquinavir))、N-(2(R)-羥基-1(S)氫茛基)-2(R)-(苯甲基)-4(S)-羥基-5-[1-[4-(3-吡啶甲基)-2(S)-(N-特-丁基胺甲醯基)六氫吡啶基]]戊醯胺(異靛抗病毒劑(indinavir))、10-羥基-2-甲基-5-(1-甲基乙基)-1-[2-(1-甲基乙基)-4-噻唑基]-3,6-二噁基-8,11-雙(苯甲基)-2,4,7,12-四氫十三-13-酸、5-噻唑甲酯(瑞它抗病毒劑(ritonavir))、(N-(1,1-二甲基)十

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

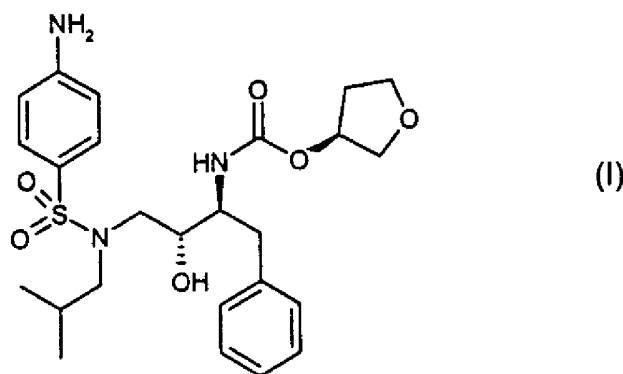
裝

訂

五、發明說明(2)

氮-2-[2-羥基-3-[(3-羥基-2-甲基苯甲醯基)胺基]-4-(苯硫基)丁基]-3-異噁啉羧基醯胺磺酸一甲酯(那非抗病毒劑(nelfinavir))，和類似化合物。

特別是3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-胺苯基)磺醯基](2-甲基丙基)-胺基]-2-羥基-1-苯甲基)丙基]胺基甲酸、四氫-3-呋喃基酯；[3-(S)-N-(3-四氫呋喃氧基羰基)胺基-1-(N,N-異丁基-4-胺基苯磺醯基)胺基-2-(S)-羥基-4-苯丁烷；4-胺基-N-(2(R)-羥基-4-苯基-3-(S)-(四氫呋喃-3-(S)-氧基羰基胺基)丁基)-N-異丁基苯磺醯胺(或者如習知之VX 478或141W94)如下式(I)化合物之結構



項發現揭示在WO94/05639並併入本文中以供參考之式(I)化合物在當為HIV-1和HIV-2抑制劑特別有效。特別佳為式(I)化合物。

HIV蛋白酶抑制劑在抗HIV時可有高度之能力，但是、當然其必須是在當投藥予病患HIV蛋白酶抑制劑在作用點達到一定量且能持續至發生治療效用，而在此量時並無過量和不可避免之毒害。因此，與其它藥劑相同地，為了要

五、發明說明(3)

找出需投藥至病患之藥劑之量則必須定出HIV蛋白酶抑制劑之生物效性以滿足上述準則。

"生物效性"之定義可在藥理科學，瑞明頓(Remington)，第17版，第1424頁中找到，引用於下。

"生物效性"代表絕對名詞，其代表測量藥劑由投藥劑式到達全身循環之時間(速率)和總量(範圍)。

有許多因素影響藥劑之生物效性。藥劑吸收前必須先溶於溶液中，因此，主要因素為藥劑之溶解率。典型之HIV蛋白酶抑制劑類藥劑有極差之低溶解度和濕潤度之物理特性，因此其為低溶解度。因而，為了有療效，所以需投藥大量有低生物效性之簡式錠劑或膠囊配方之藥劑。

目前，用於經口投藥之HIV蛋白酶抑制劑為粉劑或錠劑。然而，此些經口配方之HIV蛋白酶抑制劑一般有極差溶解性，因此，由於上述之理由，其有極差之生物效性。例如，式(I)化合物之水性溶解度在室溫僅為0.095毫克/毫升且不會隨pH而顯著改變(圖1)。此外，式(I)化合物有極差濕潤性，因此，難以用標準調配技術調配此化合物且無論如何會產生低生物效性之配方。

因而，改良HIV蛋白酶抑制劑之生物效性在此範疇為重要之標的，其有許多益處，例如，降低投藥量亦可達到相同療效和在較少之用藥頻率使用較少之劑量因而能改良病患之順服性。

為了避免溶解率限制配方並改進生物效性，吾等調配式(I)化合物成適於經口投藥之溶液。吾等發現10毫克/毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

升式(I)化合物於聚乙二醇400 (PEG400)溶液中之經口生物效性為25-30% (表1)。然而，較高濃度之式(I)化合物於PEG400中(250毫克式(I)化合物/克溶液)之生物效性降至於10毫克/毫升溶液所得值之半，而所得之最高濃度亦劇烈減低(表1)。

令人訝異地，吾等發現當式(I)化合物以含d- α 維生素E聚乙二醇1000琥珀酸酯(維生素E-TPGS)之溶液投藥時，式(I)化合物之生物效性會大大地改進。

維生素E-TPGS為水溶性之維生素E，其為能促進親脂物質乳化作用之賦形劑，其作用為非離子性之界面活性劑並能改進某些藥劑之生物效性。

刺血針，1991. 338, 212-214 舒可(Sokol) R.J. 等人提出維生素E-TPGS與環孢多肽共同投藥會改進環孢多肽之生物效性。

WO95/31217 (都麥克斯(Dumex)有限公司)提及維生素E可用為幾乎不溶於水之藥劑的溶劑和/或乳化劑，特別是在製備局部配方時。7-8頁和12頁特別提及用維生素E-TPGS當為乳化劑以調配合高濃度 α -維生素E之脂層。所揭示之含維生素E-TPGS之局部投藥配方的例子，例如例1至5，其典型乳化劑包括脂層(α -維生素E)、藥劑和維生素E-TPGS，大多數少於25%重量比之配方。對於HIV蛋白酶抑制劑配方並無參考資料。

在此應用之先前日期之後，但在入檔日期之前印行之WO96/36316 (亞伯(Abbott)實驗室)提及維生素E-TPGS可

五、發明說明(5)

用為促進親脂化合物之運送，其當為自我乳化前濃縮配方，其包含a)親脂藥劑(特別舉例環孢多肽)、b)維生素E-TPGS與c)親脂相。例如例2和4所揭示之典型配方之例子含少於14%重量比之當為乳化劑的維生素E-TPGS、脂層和藥劑。並無關於HIV蛋白酶抑制劑配方之參考資料。

吾等現已發現經由調配HIV蛋白酶抑制劑成為含水溶性維生素E衍生物，特別是維生素E-TPGS之液體配方，可顯著增加其生物效性。

吾等訝異地發現當配方含(a) HIV蛋白酶抑制劑和(b)水溶性維生素E衍生物之比例為約1:0.5至約1:10重量比時，在生物效性有極佳之特色。

因此，本發明第一提供用於經口投藥之醫藥配方，其含a) HIV蛋白酶抑制劑和b)水溶性維生素E衍生物，其比例約為1:0.5至約1:10重量比。

吾等更進而發現配方在含a) HIV蛋白酶抑制劑b)至少20%重量比之例如維生素E-TPGS之水溶性維生素衍生物時，在即使含高濃度之HIV蛋白酶抑制劑仍有良好之生物效性。

吾等已發現調配HIV蛋白酶抑制劑和水溶性維生素E衍生物時，並不需親脂相，因此能降低成本並使調配較方便。去除親脂相且能溶解較高濃度HIV蛋白酶抑制劑而不負面影響生物效性意指較少、較方便、較便宜且較易於製造配方。

因而，本發明更進而另外提供一種經口投藥之醫藥配

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(6)

方，其包括(a) HIV蛋白酶抑制劑和(b)至少20%不含親脂相之水溶性維生素E衍生物。

本發明更進而提供之經口投藥醫藥配方包括(a) HIV蛋白酶抑制劑和(b)至少20%之水溶性維生素E衍生物，而其中(a)比(b)之比例為約1:0.5至約1:10重量比。

較佳之水溶性維生素E衍生物為維生素E-TPGS。

較佳之本發明配方包括約10%至約60%重量比水溶性維生素E衍生物，較佳為維生素E-TPGS，更佳為約20%至約50%，例如約30%至約50%重量比，例如約30%。

較佳之HIV蛋白酶抑制劑為式(I)化合物。

本發明配方中HIV蛋白酶抑制劑與水溶性維生素E衍生物之比例較佳為約1:0.5至約1:3，例如約1:0.67至約1:2.6重量比，更佳為約1:1.3至約1:3。

水溶性之維生素E衍生物，特別是維生素E-TPGS，在室溫為蠟狀固體。HIV蛋白酶抑制劑化合物可單獨以水溶性維生素E衍生物投藥予病患，而較佳為添加醫藥賦形劑以改進此配方之物理特性，例如添加易於與水溶性維生素E衍生物混合之親水性非水溶劑以得到更適於大量配方之可流動性液體，例如，用於軟明膠膠囊中。更甚者，吾等已發現添加親水性之非水溶劑與水溶性維生素E衍生物混合會促進HIV蛋白酶抑制劑之溶解度再進而減少需運送有效劑量配方之體積。較佳醫藥上可接受溶劑為聚乙二醇和丙二醇。亦可用聚乙炔吡咯烷酮。將聚乙二醇和丙二醇加入在維生素E中之HIV蛋白酶抑制劑中會產生可流動之液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

體，其適於填入軟明膠膠囊中並代表本發明較佳特色。

當式(I)化合物調配成維生素E-TPGS、PEG400和丙二醇混合物時，式(I)化合物生物效性與單獨在維生素E-TPGS之配方比較，其並無不良之影響。

根據較佳具體實施例，本發明提供經口投藥之醫藥配方包括(a) HIV蛋白酶抑制劑(b)水溶性維生素E衍生物和(c)易與該水溶性維生素E衍生物混合之親水性非水溶劑，而其(a)與(b)之比例為約1:0.5至約1:10重量比。

較佳之親水性非水溶劑為選自聚乙二醇、丙二醇和聚乙炔吡咯烷酮。更佳之親水性非水溶劑為聚乙二醇之混合物，例如聚乙二醇400和丙二醇。本發明配方中親水性非水溶劑之量在約15%至約95%之範圍，例如約25%至約60%重量比。

本發明較佳面為提供經口投藥之醫藥配方，其主要包括(a) HIV蛋白酶抑制劑(b)維生素E-TPGS (c)聚乙二醇和(d)丙二醇。

本發明更進一步之較佳面為提供一種醫藥配方，其主要包含(a) 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[4-胺苯基)磺醯基](2-甲基丙基)-胺基]-2-羥基-1-苯甲基)丙基]胺基甲酸、四氫-3-呋喃基酯、[3-(S)-N-(3-四氫呋喃氧基羰基)胺基-1-(N,N-異丁基-4-胺基苯磺醯基)胺基-2-(S)-羥基-4-苯基丁烷(b)維生素E-TPGS (c)聚乙二醇和(d)丙二醇。

本發明配方較佳為膠囊之形式，而更佳為軟式明膠膠囊。

五、發明說明(8)

本發明包括醫藥可接受之鹽、酯、或此種酯之HIV蛋白酶抑制劑化合物之鹽，特別是式(I)化合物，或在投藥予人體安全並有療效之化合物後，能提供(直接或間接)抗病毒活性代謝物或其殘留物之任何其它化合物。

製備HIV蛋白酶抑制化合物可如揭示在WO95/24385、WO94/13629；WO92/16501、WO95/16688、WO94/13085、WO/US94/12562、US93/59038、EP541168、WO94/14436、WO95/09843、WO95/32185、WO94/15906、WO94/15608、WO94/04492、WO92/08701、WO95/32185、美國專利號5,256,783；5,475,136；5,461,067；5,484,926；5,476,874；5,475,027；5,482,947；和5,475,013，此些併入本文中以供參考。

製備式(I)化合物可如揭示在WO94/05639，其併入本文以供參考。

水溶性維生素E衍生物可以適當酯化法製備。適當法對熟悉此技藝者是顯而易見的。例如，製備維生素E-TPGS可如美國專利號2,680,649和5,234,695所揭示，將聚乙二醇酯化至結晶d- α 維生素E酸琥珀酸酯之酸基。

此中所用"溶劑"一詞意指溶劑或共溶劑，其為醫藥上或醫學上可接受的，且能溶解HIV蛋白酶抑制化合物成溶液而幾乎完全不破壞膠囊層。

含300至1000個聚乙二醇單體($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$)之聚乙二醇可有益於用為溶劑，而平均分子量在300至1000且含如上之約300至400個乙二醇單體之聚乙二醇有益於用為溶劑。

五、發明說明(9)

其它適合但並非限定之溶劑或共溶劑包括丙二醇、醇、甘油、和山梨糖醇。適合之溶劑或共溶劑之濃度範圍為0.1%至10%。此外，0-10%水可當為共溶劑。

此中所用之親脂相一詞代表一或多個厭水性化合物，如甘油之脂肪酸酯、丙二醇之脂肪酸酯和蔬菜油。

本發明配方為膠囊，此膠囊適於以明膠製造且適於含增塑劑，如苯胺吸附劑、甘油或山梨糖醇、水、防腐劑、色劑和濁化劑。可參見瑞明頓(Remington's)的應用藥學，馬丁與酷克(Martin and Cook)，第12版，在標題為彈性膠囊之第467頁至第469頁，其描述明膠膠囊可快速溶在胃腸道與該膠囊之製法，所有描述均併入本文以供參考。亦可參考美國專利號2,899,361和2,928,128，其描述軟明膠膠囊和其製法，該二專利均併入本文中以供參考。另外之參考文獻可見雷克曼(Lackman)、利柏曼(Lieberman)和凱尼格(Kanig)(1970)所著"工業藥學之理論和應用"第359-389頁，由李和菲畢格(Lea and Febiger)，費城，賓城出版，該書第359-389頁有關軟式明膠膠囊技術之討論併入本文以供參考。

本發明膠囊可為任何形狀，適合之膠囊可接長成例如有圓端之橢圓形、卵形或圓柱形。適合之可用範圍為約10至1500毫克式(I)化合物。較佳之膠囊可含25毫克、50毫克、150毫克或200毫克式(I)化合物。特別是每一膠囊含在溶液中之濃度10至1000毫克/毫升之式(I)化合物，而最佳為濃度25至500毫克/毫升。此中所用濃度意指毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(10)

式(I)化合物/毫升溶液。軟式明膠膠囊可選自不同製造商以控制以下例子之體積以提供其中所需之濃度。較佳之膠囊為北美RP雪若(Scherer)製造之白色不透明軟式明膠膠囊第12號大小長圓形或第3號大小卵圓形。

依據本發明較佳配方包含約1%至約50%重量比總溶液之HIV蛋白酶抑制化合物(較佳為式(I)化合物)和約5%至約100%重量比總溶液量之維生素E-TPGS、約15%至約95%重量比總溶液之聚乙二醇和約0.1%至10%重量比總溶液之丙二醇。配方視需要含約0%至10%之量之水。

此中所用式I化合物"有效治療量"一詞意指其中所揭示之此型一或多個膠囊，每一膠囊較佳含25毫克、50毫克、150毫克或300毫克式(I)化合物。對初始治療之病患可先用約100至3000毫克式(I)化合物再繼而用100毫克至5000毫克之劑量。之後再依病患之不同而保護投藥100至5000毫克式(I)化合物。適合之劑量法為例如一天二次1200毫克式(I)化合物。

根據本發明之可直接用於經口投藥配方可以不同型式出現，包括液式，例如糖漿液、懸浮液、或溶液。根據本發明之配方可包括習知之用於此配方的醫藥可接受載劑當為賦形劑。因此，例如，漿液可包括糖漿、山梨糖醇或氫化葡萄糖漿或人造甜劑，例如天冬化物、蔗糖鈉、艾西沙耳化物等。懸浮液可包括甲基纖維素、微晶纖維素、卡摩糖鈉或可分散纖維素。溶液可包括液體葡萄糖、左旋糖、或木糖醇。

五、發明說明(11)

本發明配方可以醫藥工業中所用之製備製劑之方法和技術加以製造。

根據本發明之配方可以習知法製備，例如，在一或多個試管中適當地混合成份，再用已設立之醫藥技術溶解或懸浮此成份。HIV蛋白酶抑制化合物可溶於液化之乳化劑-溶劑混合物中，將其加熱至約65°C以加速溶解。化合物完全溶解後，將丙二醇加入所得溶液中。而最終之透明可流動在28-35°C之液體溶液可適當地填充至軟式明膠膠囊。當此種配方溶於水中時可形成一種已經改良生物效性之透明溶液。

根據本發明之配方所需式(I)化合物之量依賴於許多因素，包括治療病症之嚴重性與接受者之年齡和病況，而最終需聽從於主治醫師。然而，一般適合之有效劑量為每天5至100毫克/接受者公斤體重之範圍，較有利為8至70毫克/公斤體重而較佳為8至50毫克/公斤體重。所需劑量較佳為含在一、二、三、四或多個次劑式中，其以單位劑式投藥，例如，每單位劑式含25至500毫克活性成份。

根據本發明之配方可用於人類感染病毒後之治療或預防，包括HIV感染與因此種感染所致之臨床病症，例如，AIDS、ARC、漸進式之全身性淋巴腺病(PGL)和HIV-血清陽性和AIDS-抗體-陽性病。

根據本發明之配方可與其它適用於治療HIV感染之治療劑合併用於醫學治療上，例如核苷酸反轉錄酶抑制劑，如利多弗錠(zidovudine)、沙士太錠(zalcitabine)、拉密弗錠

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

五、發明說明(12)

(lamivudine)、第大諾塞(didanosine)、使達弗錠(stavudine)、5-氟基-2',3'-二去氧-3'-氟基尿苷和(2R,5S)-5-氟基-1-[2-(羥基甲基)1,3-噁硫戊5-基胺基氧嘧啶；非核苷酸反轉錄酶抑制劑，例如內米瑞片(nevirapine)、TIBO、和 α -APA；HIV蛋白酶抑制劑。例如沙克抗病毒劑、異旋抗病毒劑、瑞它抗病毒劑；其它抗HIV劑，例如可溶之CD4；免疫調節劑例如間質素II、紅血球生成素、都卡索(tucaresol)，和干擾素，例如 α -干擾素。

此種組合治療之成份可以分開或合併配方同時或不同時投藥，例如依序投藥以得到合併之效果。

圖1表示式(I)化合物在不同pH之溶解度。

以下所包括之例子用於說明本發明但並非企圖限制其合理範圍。

例1

如下法製備液體配方：

1) 組合物

成份	量(毫克/膠囊)
式(I)化合物	150.0
維生素E-TPGS	400.0
聚乙二醇400 NF	200.5
丙二醇USP	39.5

2) 製備法

在50°C加熱4公斤維生素E-TPGS(得自伊斯曼(Eastman)化學公司)直至液化。於此液化維生素E-TPGS中，加入加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

五、發明說明 (13)

熱至 50°C 之 2.005 公斤聚乙二醇 400 (PEG400) (低醛, <10 百萬分之一, 得自聯合碳化物或唐化學公司 (Union Carbide or Dow Chemical Co.)), 混合至形成均質溶液。將所得溶液加熱至 65°C。將 1.5 公斤式 (I) 化合物溶於維生素 E-TPGS 和 PEG400 之液化溶液中在。在室溫中加入 0.395 公斤丙二醇, 混合直至形成均質溶液。將溶液冷卻至 28-35°C 再將溶液除氣。此混合物較佳在 28-35°C 利用填充器將填充重等於 150 毫克無揮發化合物至大小 12、長圓形白色不透明明膠膠囊中。將膠囊層乾燥至固定填充濕度 3-6% 水, 而表層硬度為 7-10 牛頓並置適當之容器中。

例 2

式 (I) 化合物在實驗鼠和獵犬之藥物動力學

溶在 PEG400 之式 (I) 化合物在 Hsd : 史柏革多利 SD (Sprague Dawley SD) 實驗鼠以 10、24.1 和 50 毫克/公斤之劑量經靜脈內和經口投藥後, 分析其藥物動力學。藥物動力學亦用在 Hsd 實驗鼠和獵犬之 D- α 維生素 E PEG1000 琥珀酸酯 (TPGS) 和維生素 E-TPGS、PEG400 和丙二醇混合物加以說明。

實驗鼠藥物動力學

式 (I) 化合物以溶在 PEG400 劑量 10 和 50 毫克/公斤經靜脈內注射或劑量 10、24.1 和 50 毫克/公斤經管灌食之方式個別投藥至 4 群插有套管之 Hsd 實驗鼠。實驗動物接受之其他四種個別膠囊含平均劑量 11 毫克/公斤在 PEG400 和維生素 E-TPGS 溶液之式 (I) 化合物。在 2 分鐘至 7 小時給藥後

五、發明說明 (14)

之不同時間取得血液樣品。式(I)化合物之主要藥物動力學參數概述於表1。

獵犬藥物動力學

式(I)化合物在獵犬之主要藥物動力學參數概述於表2。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

表 1

不同配方之式(I)化合物在實驗鼠之藥物動力學

配方 重量%	劑量/途徑 (毫克/公斤)	Cmax (μ M)	Tmax (小時)	AUC (μ M.小時)	F
10毫克/毫升(I)在 PEG400溶液	10毫克/公斤				
	靜脈內	42.6 $\pm$	2分鐘 ^a	9.0 $\pm$ 1.0	
	口服	12.2 2.6 $\pm$ 1.3	0.4 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.3	29%
10毫克/毫升(I)在 PEG400溶液	50毫克/公斤				
	靜脈內	107 $\pm$ 11	2分鐘 ^a	71.5 $\pm$ 4.3	
	口服	7.9 $\pm$ 3.4	0.9 $\pm$ 0.2	18.2 $\pm$ 8.6	25%
250毫克/克(I)在 PEG400溶液	24.1毫克/公斤				
	口服	0.8 $\pm$ 0.3	2.5 $\pm$ 2.2	2.5 $\pm$ 0.8	11.6% ^b
21.8% (I) 63.3% Vit E-TPGS 14.9%其它緩衝 成分	11毫克/公斤				
	口服	1.4 $\pm$ 0.7	2.3 $\pm$ 2.3	2.6 $\pm$ 1.2	26.3% ^b
25% (I) 60.75% Vit E-TPGS 14.25%其它緩衝 成分	21毫克/公斤				
	口服	2.7 $\pm$ 1.4	2.7 $\pm$ 2.0	5.2 $\pm$ 2.5	27.5% ^b
23.2% (I) 27.2% PEG400 44.8% Vit E-TPGS 4.8%丙二醇	11毫克/公斤				
	口服	2.8 $\pm$ 1.1	1.1 $\pm$ 0.6	4.2 $\pm$ 1.6	42.4% ^b

每一數值為平均值 $\pm$ 標準偏差^a 最早投藥時間，濃度並無插入原點^b F值以靜脈內之10毫克/公斤數據標準化

Cmax: 觀察到之最大濃度，其由個別觀察濃度計算而得。

tmax: 觀察到最大濃度之時間，其由個別觀察濃度計算而得。

AUC: 濃度時間曲線下之面積，其因個別動物而定。

F，生物效性，其由AUC口服/AUC靜脈內而定

所有百分比為根據重量比。

五、發明說明 (16)

表 2

式(I)化合物在獵犬之藥物動力學

每一膠囊含150毫克式(I)化合物之不同配方

配方 重量%	Cmax (μ M)	Tmax (小時)	AUC (μ M.小時)	劑量 (毫克/公斤)
21.8% (I) 63.3% Vit E-TPGS 14.9%其它緩衝 成分	11.1 $\pm$ 1. 8	1.6 $\pm$ 0.9	29.3 $\pm$ 5.3	15.3
23.2% (I) 27.2% PEG400 44.8% Vit E-TPGS 4.8%丙二醇	13.6 $\pm$ 2. 3	1.1 $\pm$ 0.6	32.9 $\pm$ 7.4	15.3
20.0% (I) 39.0% PEG400 39.0% Vit E-TPGS 2%丙二醇	13.4 $\pm$ 4. 4	0.6 $\pm$ 0.4	30.5 $\pm$ 11.2	15.3

每一組數值為平均值 $\pm$ 標準偏差

Cmax: 觀察到之最大濃度, 其由個別觀測濃度計算而得。

tmax: 觀察到最大濃度之時間, 其由個別觀測到之濃度計算而得。

AUC: 濃度時間曲線下之面積, 其因個別動物而定。

所有百分比為根據重量比。

五、發明說明 (17)

表 3

式 (I) 化合物 (300 毫克) 經口投藥至狗後所估計之藥物動力學參數 (平均值 $\pm$ SD : n=3)

配方	Cmax (微克/毫升))	Tmax (小時)	t _{1/2} (小時)	AUC (0至24小時) (小時x微克/毫升)
乾燥填充物	0	0	0	0
PVP懸浮液 ^a	0.03 $\pm$ 0.01 ^b	3.0 $\pm$ 0	1.2 $\pm$ 0.1	0.12 $\pm$ 0.04 ^b
PEG400	3.85 $\pm$ 1.25	1.1 $\pm$ 0.9	4.2 $\pm$ 1.7	12.2 $\pm$ 1.46
20% Vit E-TPGS	5.41 $\pm$ 0.69	1.7 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 0.8	22.1 $\pm$ 4.52
25% Vit E-TPGS	5.03 $\pm$ 0.44	1.7 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.8	20.6 $\pm$ 4.85
30% Vit E-TPGS	8.24 $\pm$ 0.12	1.3 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.7	23.5 $\pm$ 4.97
40% Vit E-TPGS	6.92 $\pm$ 0.94	1.7 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 0.6	24.4 $\pm$ 4.55
50% Vit E-TPGS	7.63 $\pm$ 1.46	1.7 $\pm$ 0.6	2.5 $\pm$ 1.3	26.8 $\pm$ 8.27

(CTM)

a (n=1)

b 標準化至 300 毫克劑量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

四、中文發明摘要(發明之名稱: 經口投藥之醫藥組成物—)

本發明係描述醫藥配方，其包含HIV蛋白酶抑制劑，特別是含3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-胺苯基)磺醯基](2-甲基丙基)-胺基]-2-羥基-1-苯甲基)丙基]胺基甲酸，四氫-3-呋喃基酯(或者稱為VX 478或141W94)，和維生素E，及其在醫學治療上之用途。

英文發明摘要(發明之名稱: "PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION")

Pharmaceutical formulations containing HIV protease inhibitors, specifically including 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-aminophenyl)sulphonyl](2-methylpropyl)-amino]-2-hydroxy-1-phenylmethyl)propyl]carbamic acid, tetrahydro-3-furanyl ester (alternatively known as VX 478 or 141W94), and a tocopherol, and their use in medical therapy are described.

六、申請專利範圍

公告本

90.7.6

1. 一種用於經口投藥之醫藥組成物，其包含 (a) 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[(4-胺基苯基) 磺醯基] (2-甲基丙基)-胺基]-2-羥基-1-苯甲基]丙基]胺基甲酸，四氫-3-呋喃基酯，(b) 水溶性之維生素E衍生物，和(c) 易於與該水溶性維生素E衍生物相混之親水性非水性溶劑，其中(a)對(b)之比例為1:0.5至1:10重量比。
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其包含至少20%水溶性維生素E衍生物。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組成物，其中(a)對(b)之比例為1:0.5至1:1.3重量比。
4. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組成物，其中水溶性維生素E衍生物為維生素E-TPGS。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組成物，其中親水性非水性溶劑為聚乙二醇、丙二醇或聚乙炔吡咯烷酮。
6. 一種用於經口投藥之醫藥組成物，其基本上包含(a) 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[(4-胺基苯基) 磺醯基] (2-甲基丙基)-胺基]-2-羥基-1-苯甲基]丙基]胺基甲酸，四氫-3-呋喃基酯，(b) 維生素E-TPGS，(c) 聚乙二醇，和(d) 丙二醇。
7. 根據申請專利範圍第1或6項之醫藥組成物，其係以膠囊形式存在。
8. 根據申請專利範圍第1或6項之醫藥組成物，其係以溶液形式存在。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



溶解度(莫耳/升)

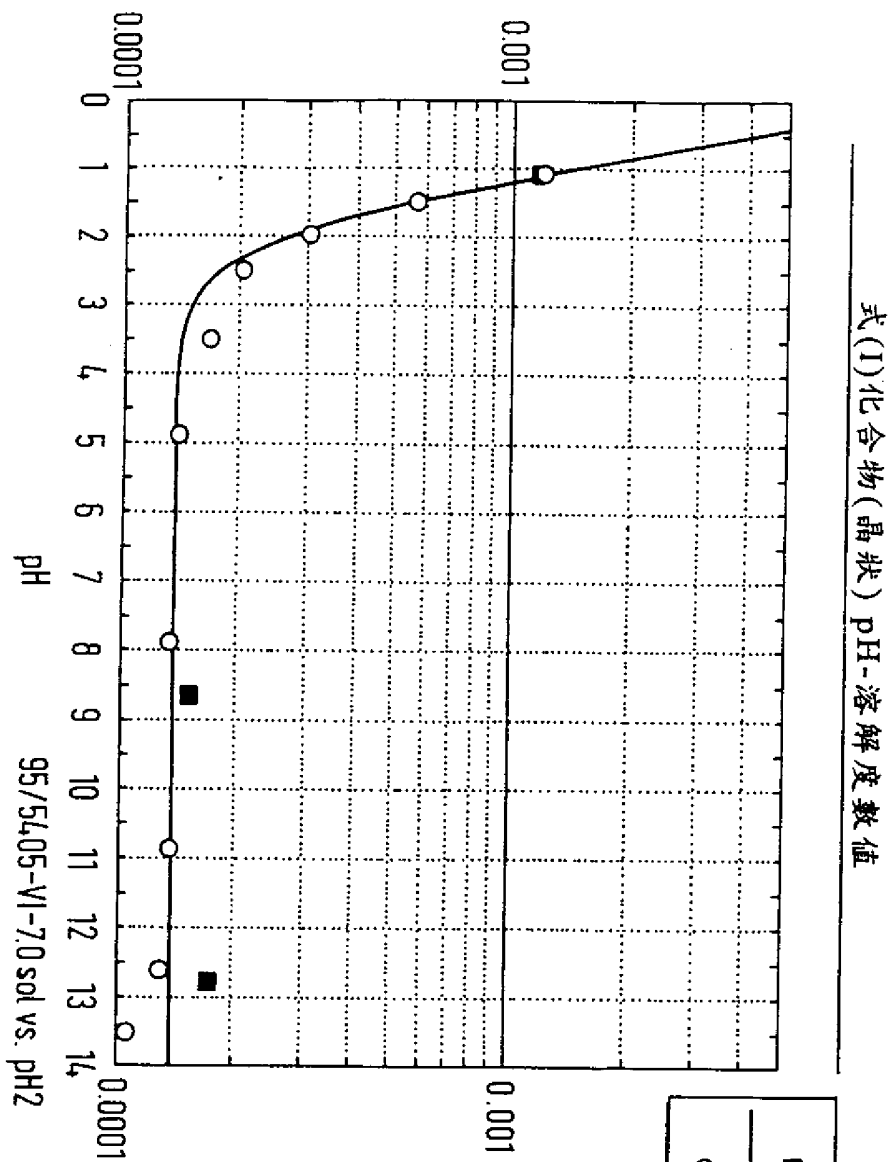


圖 1

申請日期	86. 3. 21
案 號	86103607
類 別	A61k 9/08

(以上各欄由本局填註)

修正
補充
本局 90 年 7 月 6 日

A4
C4

455491

中文說明書修正頁(90 年 7 月)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	經口投藥之醫藥組成物
	英 文	"PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION"
二、發明人 創作人	姓 名	1. 亞普 克 洛伊 2. 洛德 葛瑞 提曼
	國 籍	均美國
	住、居所	1. 美國北卡羅萊那州研究三角公園市伍姆爾路葛蘭素威康公司轉 2. 加拿大卡斯巴德市史丹佛街4350號
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商葛蘭素集團有限公司
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈
	代 表 人 姓 名	艾倫·海克茲

四、中文發明摘要(發明之名稱: 經口投藥之醫藥組成物—)

本發明係描述醫藥配方，其包含HIV蛋白酶抑制劑，特別是含3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-胺苯基)磺醯基](2-甲基丙基)-胺基]-2-羥基-1-苯甲基)丙基]胺基甲酸，四氫-3-呋喃基酯(或者稱為VX 478或141W94)，和維生素E，及其在醫學治療上之用途。

英文發明摘要(發明之名稱: "PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION")

Pharmaceutical formulations containing HIV protease inhibitors, specifically including 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[[(4-aminophenyl)sulphonyl](2-methylpropyl)-amino]-2-hydroxy-1-phenylmethyl)propyl]carbamic acid, tetrahydro-3-furanyl ester (alternatively known as VX 478 or 141W94), and a tocopherol, and their use in medical therapy are described.

六、申請專利範圍

公告本

90.7.6

1. 一種用於經口投藥之醫藥組成物，其包含 (a) 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[(4-胺基苯基) 磺醯基] (2-甲基丙基)-胺基]-2-羥基-1-苯甲基]丙基]胺基甲酸，四氫-3-呋喃基酯，(b) 水溶性之維生素E衍生物，和(c) 易於與該水溶性維生素E衍生物相混之親水性非水性溶劑，其中(a)對(b)之比例為1:0.5至1:10重量比。
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其包含至少20%水溶性維生素E衍生物。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組成物，其中(a)對(b)之比例為1:0.5至1:1.3重量比。
4. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組成物，其中水溶性維生素E衍生物為維生素E-TPGS。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之醫藥組成物，其中親水性非水性溶劑為聚乙二醇、丙二醇或聚乙炔吡咯烷酮。
6. 一種用於經口投藥之醫藥組成物，其基本上包含(a) 3S-[3R*(1R*,2S*)]-[3-[[(4-胺基苯基) 磺醯基] (2-甲基丙基)-胺基]-2-羥基-1-苯甲基]丙基]胺基甲酸，四氫-3-呋喃基酯，(b) 維生素E-TPGS，(c) 聚乙二醇，和(d) 丙二醇。
7. 根據申請專利範圍第1或6項之醫藥組成物，其係以膠囊形式存在。
8. 根據申請專利範圍第1或6項之醫藥組成物，其係以溶液形式存在。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂