

發明專利說明書 200423922

(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：P3102P21

※ 申請日期： ※IPC 分類：P32, P A61K 31/07

壹、發明名稱：(中文/英文)

使用維拉賽特(NELFINAVIR)之治療方法

METHOD OF TREATMENT WITH NELFINAVIR

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞大藥廠

PFIZER INC.

代表人：(中文/英文)

史戴芬妮 朵英

DROUIN, STEPHANE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州紐約市東42街235號

235 EAST 42ND STREET, NEW YORK, NEW YORK 10017, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 卡洛琳 彼得森

PETERSEN, CAROLYN

2. 愛德華 弗 席洋 龐

PUN, EDWARD FU CEAYONG

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國加州百橡市山脊大道1163號

1163 WOODRIDGE AVENUE, THOUSAND OAKS, CALIFORNIA
91362, U.S.A.

2. 美國加州聖地牙哥市科學中心大道10777號

10777 SCIENCE CENTER DRIVE, SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1.-2. 均美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家(地區)申請專利：

1. 美國；2003年02月10日；60/446,444
2. 美國；2003年11月21日；60/524,258
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2003年02月10日；60/446,444
2. 美國；2003年11月21日；60/524,258
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

本申請案聲請2003年2月10日建檔之美國暫時申請案序號60/446,444之優先權，並將其全文在此列入參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明泛指藉由維拉賽特與食物之共同投與來治療AIDS的方法，其中維拉賽特與食物共用時之生物可利用性較未與食物一起投與時更為增加。

【先前技術】

AIDS之病原，人類愛滋病毒(HIV)是一種反轉錄病毒，具有一內嵌蛋白酶，第1型HIV蛋白酶。HIV蛋白酶是病毒由非感染型成熟為感染型的重要因子。HIV蛋白酶的抑制可以防止轉譯後的修飾過程，譬如釋出未成熟與非感染型病毒顆粒。已有數種HIV蛋白酶的抑制劑被發現。

其中一種抑制劑為[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'羥基-3'-苯硫甲基-4'-aza-5'-氧-5'-(2''-甲基-3''-羥基-苯基)戊基]-十氫異奎林(Quinoline)-3-N-t-丁基碳化醯胺甲烷磺酸鹽；亦即為熟知之維拉賽特甲磺醯鹽或維拉賽特，係由阿古朗(Agouron)醫藥公司(一輝瑞公司)所販售，商標名為Viracept®。維拉賽特與其製造及使用方法乃在下列專利中揭示，其全文皆在此列入參考：美國專利編號5,484,926(1996年1月16日核發)，5,952,343(1999年9月14日核發)與6,162,812(2000年12月19日核發)。

Shetty等人(1996)發現維拉賽特甲磺醯鹽的口服生物可利用率在飽食老鼠、狗與猴子中為43%，但在隔夜飢餓狀

態下的動物中為29%。Shetty et al., Preclinical pharmacokinetics and distribution to tissue of AG 1343, an inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 protease, 40(1)Antimicrob. Agents Chemother. 110, 112(1996)。
飽食狀態包含了藥物投與前的30分鐘。參考文獻同前，第111頁。

Kurowski 等人(2002)指出維拉賽特的投與在與含有麵包、果醬、奶油、牛乳與茶之輕早餐一起投與時，比與含有麵包、起司、奶油、牛乳、玉米片、酸凝酪與茶之標準早餐一起投與時之 $AUC_{0-12\text{小時}}$ (12小時中血漿濃度之積分)少了13%。Kurowski, et al., Limited effect of food consumption on the pharmacokinetics of nelfinavir administered twice daily, 7 Eur. J. Med. Res. 453, 454(2002)。雖然作者認為這些數據具有統計顯著差異，但他們不認為其具有臨床上的意義。參考文獻同前，兩種不同早餐間其餘三種檢測之參數間並無顯著效應： $C_{\text{劑量後1小時}}$ 、 $C_{\text{極大}}$ 與 $C_{12\text{小時}}$ 。輕早餐具有350千卡，包括13公克脂肪。標準早餐具有800千卡，包括35公克脂肪。參考文獻同前。

Aarnoutse 等人(2003)指出進食與否對於維拉賽特及維拉賽特加M8(維拉賽特之活性代謝產物)之 $AUC_{24\text{小時, corr}}$ 與 $C_{\text{分鐘}}$ 值具有顯著的影響。Aarnoutse, et al., Pharmacokinetics, food intake requirements and tolerability of once-daily combinations of nelfinavir and low-dose ritonavir in healthy volunteers, 55 Br. J. Clin. Pharmacol. 115, 120(2003)。在Aarnoutse等人之文獻中(2003)，完全早餐具有610千卡、33%脂肪(約22公克)、16%蛋白質(約24公克)、與51%碳水化合物

物。同前文獻第116頁。輕早餐具有271千卡，37%脂肪(約11公克)、24%蛋白質(約16公克)、與39%碳水化合物。同前文獻第117頁。

Quart等人發現在飢餓狀態下單一劑量投與維拉賽特所形成之AUC(血漿濃度-時間曲線圖下方區域)值為藥物與食物一起投與時之27-50%。Quart et al., Phase I safety, tolerance, pharmacokinetics and food effect studies of AG 1343-a novel protease inhibitor, Natl Conf. Hum. Retroviruses Relat. Infect.(2nd)167(1995)。

Petersen等人發現進食對維拉賽特之醫藥動力學具有顯著的影響，其在最大進食後可獲得最高值，M8濃度會隨著進食的增加而增加，但仍維持15-20%之維拉賽特，不同含量之脂肪對醫藥動力學所造成的影響需進一步研究。Petersen et al., Pharmacokinetics of nelfinavir(Viracept® 250 mg tablet): effect of food intake on single-dose PK parameters, 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Abstract 544(Feb. 10-14,2003)。

醫師用藥指南(Physician's Desk Reference, PDR)中針對Viracept® 維拉賽特(2001年11月檢閱)的部分建議其應與食物一起使用。醫師用藥指南指出進食狀態所得到之最大血漿濃度與AUC值為飢餓狀態下之2至3倍。該膳食估計含有517至759千卡，153至313千卡來自脂肪。同上文獻。因此該文獻中列出了中等進食與維拉賽特之投與，但脂肪取用之影響以及高卡路里進食與維拉賽特的投與並未詳盡研究。

一些HIV藥物之生物可利用率具有強食物效應。一些抗

HIV 反轉錄酶抑制劑被建議在空胃時投與，包括希寧(efavirenz)、力妥威(AZT)、癰瀉(ddC)與惠妥滋(ddI)。其他反轉錄酶抑制劑可不與或與食物一起使用。HIV蛋白酶抑制劑之食物效應不盡相同。克瀉滿(indinavir)建議在無食物下投與，但需與大量水一起使用。相反地，另一種蛋白酶抑制劑服妥美(saquinavir)建議在高脂肪飲食下投與。安普那韋(Amprenavir)與快利佳(lopinavir)可不與或與食物一起使用。食物對蛋白酶抑制劑不同的效應顯示出其缺乏一種共同的機制讓蛋白酶抑制劑在腸胃道中被加工與吸收。

蛋白酶抑制劑如維拉賽特之最佳劑量最好能夠同時將副作用減到最少，並同時確保其抗HIV的效果。蛋白酶抑制劑療法有時會伴隨副作用的發生，如腹瀉、脂肪重分布、胰島素抗性、糖尿病與血內脂質過多。Lenhard et al., Dietary fat alters HIV protease inhibitor-induced metabolic changes in mice, Am. Soc. Nutr. Sci. 2361(2000)。含維拉賽特之HIV食物療法在病毒學上的失敗乃歸因於低維拉賽特血漿值。Burger et al., Therapeutic drug monitoring(TDM) of nelfinavir(NELFINAVIR)1250mg BID in treatment-naïve patients improves therapeutic outcome after 1 year: results from ATHENA, 2d Int'l Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Noordwijk, the Netherlands(2001), Abstract 6.2b。因此，確實有需要改善維拉賽特療法，提供具治療效果，同時避免過量之維拉賽特血漿濃度，以防止不當之副作用產生。

【發明內容】

一方面，本發明關於一種在哺乳類中治療人類愛滋病毒(HIV)的方法，係包含將一含有治療有效計量之維拉賽特之醫藥組合物投與需要之哺乳類的步驟，其至少須每日一次至少投與兩週，其中維拉賽特須每日與食物一起至少投與一次，且食物含有多於800千卡熱量。

另一方面，本發明關於一種在哺乳類中治療人類愛滋病毒(HIV)的方法，係包含將一含有治療有效計量之維拉賽特之醫藥組合物與食物一起投與需要之哺乳類的步驟，其中食物含有至少500千卡熱量，且至少約50%脂肪之能量含量。

另一方面，本發明關於一種在哺乳類中治療人類愛滋病毒(HIV)的方法，係包含將一含有治療有效計量之維拉賽特之醫藥組合物投與需要之哺乳類的步驟，其至少須每日一次至少投與兩週，其中維拉賽特須每日與食物一起至少投與一次，且食物含有至少500千卡熱量，且至少約50%脂肪之能量含量。

本發明亦關於一含有治療有效口服計量之維拉賽特之套組，並附有一與食物並用之劑量投與指示的印刷標籤，使用之食物應含有至少800千卡熱量之高脂肪餐點。本發明進一步關於一在哺乳類中治療人類愛滋病毒(HIV)的治療組合物，係含有脂肪與一治療有效計量之維拉賽特，重量比至少約為25脂肪：1維拉賽特。

【實施方式】

一方面，本發明關於一種在哺乳類中治療HIV的方法，係包含將一含有治療有效計量之維拉賽特之醫藥組合物與食物及含有多於800千卡之食物投與需要之哺乳類的步驟。或者該食物可以含有多於約900千卡或多於約1000千卡之熱量。哺乳類以人類較為理想。

在本發明之方法中，至少每天一次持續兩週以維拉賽特之投與來治療HIV是較為理想的。至少每天兩次以維拉賽特投與是更為理想的。其他較為理想的治療包括每天投與維拉賽特三次。維拉賽特療法持續至少兩週較為理想。維拉賽特至少投與四週更為理想。其他較理想之治療時程為至少三個月、至少六個月、與至少一年。

維拉賽特應與食物一起投與。維拉賽特應在進食前30分鐘與進食後2小時間投與較為理想。維拉賽特應在進食前30分鐘與進食後1小時間投與更為理想。維拉賽特應在約與進食同時投與更為理想。維拉賽特應至少每日一次與此處所述之一種餐點一起投與較為理想。維拉賽特應至少每日兩次與任一種維拉賽特之投與及此處所述之一種餐點一起投與更為理想。維拉賽特應每日三次與任一種維拉賽特之投與及此處所述之一種餐點一起投與更為理想。

本發明較為理想之一種餐點至少含800千卡熱量。維拉賽特與至少800千卡之食物以及下列脂肪含量範圍(以能量含量之百分率表示)之一者一起投與是較為理想的：介於約40%脂肪與約50%脂肪間、介於約50%脂肪與約60%脂肪間、介於約60%脂肪與約70%脂肪間、介於約70%脂肪與約

80%脂肪間、介於約80%脂肪與約90%脂肪間、與介於約90%脂肪與約100%脂肪間。維拉賽特與至少800千卡之餐點以及至少下列脂肪含量範圍(以能量含量之百分率表示)之一者一起投與是較為理想的：多於40%脂肪、多於50%脂肪、多於60%脂肪、多於70%脂肪、多於80%脂肪、與多於90%脂肪。維拉賽特可與含有至少800千卡之食物以及下列脂肪含量者一起投與：36公克至55公克脂肪、40公克至55公克脂肪、與至少約55公克脂肪。

本發明另一個方法為一種在哺乳類中治療人類愛滋病毒(HIV)的方法，係包含將一含有治療有效計量之維拉賽特之醫藥組合物與食物一起口服投與需要之哺乳類的步驟，其中食物含有至少約500千卡熱量，且至少約50%脂肪之能量含量。該食物至少含有約500千卡之熱量以及含有下列脂肪含量範圍(以能量含量之百分率表示)較為理想：介於約50%脂肪與約60%脂肪間、介於約60%脂肪與約70%脂肪間、介於約70%脂肪與約80%脂肪間、介於約80%脂肪與約90%脂肪間、與介於約90%脂肪與約100%脂肪間。維拉賽特與至少500千卡之餐點以及至少下列脂肪含量範圍(以能量含量之百分率表示)之一者一起投與是較為理想的：多於60%脂肪、多於70%脂肪、多於80%脂肪、與多於90%脂肪。維拉賽特可與至少約500千卡之餐點以及下列含量之脂肪一起投與：36公克至55公克脂肪、40公克至55公克脂肪、與至少約55公克脂肪。維拉賽特與含有至少約50%脂肪能量含量之食物，以及至少600千卡、至少700千卡、至少800千卡、

至少 900 千卡、或至少 1000 千卡之食物一起投與亦較為理想。

在本發明的方法中，維拉賽特醫藥組合物與食物之投與可增加維拉賽特之血漿濃度。血漿濃度可以以 AUC 來表示。本發明方法可以使維拉賽特與食物投與後從時間點 0 外推至無限大時間點 $AUC(0-\infty)$ 之曲線下方之區域至少比飢餓狀態下投與後大約 3 倍，至少比飢餓狀態下投與後大約 5 倍更為理想。

一方面，血漿濃度可以以 $C_{\text{極大值}}$ 表示。此方法可進一步使 $C_{\text{極大值}}$ 值較飢餓受測者增加至少約 3 倍。

在本發明另一著眼中，如此處所述，維拉賽特組合物與食物之投與增加維拉賽特代謝物、羥基-第三-丁基醯胺(亦稱 M8)之血漿濃度。本發明可進一步使 M8 之 AUC 值較飢餓受測者增加至少約 3 倍，至少 5 倍更為理想。

維拉賽特之投與量可以是任何醫藥有效劑量。舉例來說，成人之建議用量為 1250 毫克每日兩次，或 750 毫克每日三次。對兒童病患來說，有效劑量為 20-30 毫克/公斤每日三次。維拉賽特可以任何醫藥可接受之形式來投與，如維拉賽特之鹽類、旋光異構物、溶劑合物或前藥。

在本發明另一著眼中，含有維拉賽特之組合物是投與未投與其他 HIV 藥劑之受測者。在一特別的著眼中，含有維拉賽特之組合物是投與未投與諾億亞 (ritonavir)、服妥美 (saquinavir) 或快利佳 (lopinavir) 或其旋光異構物、溶劑合物、鹽類或前藥之受測者。

在本發明另一著眼中，維拉賽特乃投與罹患HIV感染之受測者，該受測者接受至少一種其他HIV藥劑，包括但不限制為蛋白酶抑制劑、核苷類似物反轉錄酶抑制劑、非核苷類似物反轉錄酶抑制劑、核苷類似物反轉錄酶抑制劑、或病毒融合抑制劑。額外之HIV藥劑可為但不限制為一種或多種下列藥物：Retrovir®(3'-疊氮-2',3'-二脫氧胸腺嘧啶或立妥威(AZT))、Epivir®(2',3'-二脫氧-3'-硫代胞苷或速汰滋(3TC))、Combivir®(AZT與3TC之組合物)、Videx®(2',3'-二脫氧肌苷或去氫肌苷或惠妥滋(ddI))、Hivid®(2',3'-二脫氧胞嘧啶或、癰瀉(ddC))、Zerit®(Stavudine或2',3'-二氫-3'-脫氧胸腺嘧啶或3'-脫氧胸腺嘧啶-2'-烯或滋利特(d4T))、Ziagen®(濟而剛(abacavir))、Viramune®(衛滋(nevirapine))、Rescriptor®(delavirdine)、Sustiva®(希寧(efavirenz))、Preveon®(adefovir dipovoxil)、Crixivan®(克瀉滿(indinavir))、Angenerase®(amprenavir)與Hydrea®(脛基尿素)。

本發明亦關於一含有治療有效口服計量之維拉賽特之套組，並附有一根據本發明方法之一之投與劑量與食物並用指示之說明書。舉例來說，該說明書可以含有維拉賽特與含有至少800千卡高脂肪餐點共同投與之指示。高脂肪餐點以含有至少40%脂肪能量含量較為理想。或者，該說明書可以含有維拉賽特與含有至少500千卡及50%脂肪能量含量之食物共同投與之指示。在另一具體範例中，該說明書可以指示食物需含有多於約36公克脂肪者。

在另一具體範例中，本發明關於一種用以治療HIV之治

療組合物，係含有脂肪與一治療有效劑量之維拉賽特，其重量比至少約為25脂肪：1維拉賽特。組合物中之重量比大於約30脂肪：1維拉賽特亦較為理想。維拉賽特的含量介於約100毫克與約1500毫克間較為理想，介於約250毫克與約625毫克間更為理想。

實例1：評估總卡路里與脂肪對維拉賽特之生物可利用率

第一階段，隨機、公開標示、交叉研究來評估總卡路里與脂肪含量對單一劑量維拉賽特之醫藥動力學參數之影響，其中以250毫克錠劑配方使用於正常健康的志願者上。

方法

以健康的志願者參與研究，並以隨機順序讓其以至少1週之間隔接受下列治療：

- 1) 5×250毫克維拉賽特錠劑，飢餓狀態下
- 2) 5×250毫克維拉賽特錠劑(早餐餐點1，125千卡/20%脂肪=低卡/低脂)
- 3) 5×250毫克維拉賽特錠劑(早餐餐點2，500千卡/20%脂肪=中卡/低脂)
- 4) 5×250毫克維拉賽特錠劑(早餐餐點3，1000千卡/50%脂肪=高卡/高脂)

以有效高效液相層析法(HPLC)測量維拉賽特之血漿濃度與其活性羥基-第三-丁基醯胺代謝產物(M8)。以標準方法藉由血漿濃度-時間數據來測量醫藥參數。

使用下列分析方法：

- 1) 濃度-時間曲線圖(AUC)下方之對數-變換維拉賽特區

域的分析乃測量餐點之卡路里與脂肪含量對維拉賽特醫藥動力學之影響的一級參數。

2) 二級參數包括維拉賽特 $T_{1/2}$ 、觀測到最大血漿濃度之時間 ($T_{\text{極大值}}$)、與對數轉換 $C_{\text{極大值}}$ 、以及 M8 醫藥動力學參數。

3) 藉由合併順序、順序內之物件、時期與治療效果，使用變異數分析 (ANOVA) 來評估參數值。統計分析是以第三型平方之總和 (取自 WinNONlin Pro 2.1 版) 來表示。決定各參數之最小平方處理平均值。

4) 將 ANOVA 分析得到之結果用來計算最小平方處理平均值比率 (測試組 / 參考組) 之 90% 信賴區間，其中以飢餓狀態下之單一維拉賽特投與劑量做為參考處理。

標準化早餐餐點清單列於下方。特別廠牌之營養組成數據取自美國農業部標準查詢營養資料庫第 14 版與選擇製造商數據。

早餐餐點 1：125 千卡，10 公克蛋白質，3 公克脂肪 (20%)

食物	含量	能量，千卡	脂肪，公克	蛋白質，公克	碳水化合物，公克
牛奶，1%	10 流體盎司	125	3.1	10.0	14.6

早餐餐點 2：500 千卡，20 公克蛋白質，11 公克脂肪 (20%)

食物	含量	能量，千卡	脂肪，公克	蛋白質，公克	碳水化合物，公克
柳橙汁	8 流體盎司	110	0.1	1.7	26.8
酸凝酪，	4 盎司	60	0	5.0	26

Dannon 淡與健康的					
穀類， Cherrios	1杯	110	1.8	3.1	22.9
牛奶，2%	8流體盎司	122	4.6	8.0	11.7
土司，小麥	1片	65	1	2.7	11.8
奶油	1茶匙	34	3.8	0	0
總量		501	11.3	20.5	99.2

早餐餐點3：1000千卡，36公克蛋白質，56公克脂肪(50%)

食物	含量	能量，千卡	脂肪，公克	蛋白質，公克	碳水化合物，公克
蛋，奶油煎炸	2特大 2茶匙	172 68	11.6 7.6	14.5 0	1.4 0
燻肉	3條	108	9.3	5.9	0
土司，小麥，奶油	2片 2.5茶匙	130 85	2 9.5	5.4 0	23.6 0
碎褐馬鈴薯， OREIDA 冷凍，南方 種類或於奶油中打碎 煮熟	4盎司 1 1/2杯 2茶匙	105 68	0 7.6	2 0	23 0
牛奶，完全3.25%	8流體盎司	149	8.1	8.0	11.4
柳橙汁	8流體盎司	112	0.1	1.7	26.8
總量		997	55.8	37.5	86.2

所有參與本研究之受測者皆志願遵守特別的限制，其年齡介於18與60歲間(包含18與60歲)，體重指數(BMI)介於18

與31公斤/平方公尺(包含18與31公斤/平方公尺)，且為HIV-1與HIV-2血清陰性者。所有的女性皆未懷孕，在實驗第一天前以血清懷孕測試法來檢測，並在每一劑量使用前以尿液懷孕測試法來檢測。

所有的受測者根據表1中所列之時間表服用維拉賽特口服劑量。

表1 維拉賽特劑量時間表

處理	劑量	劑量療法	處理時程	投與路徑
維拉賽特錠劑	1250毫克 (5 × 250 毫克)	單一劑量	第1,8,15與22天	口服

維拉賽特以5錠250毫克錠劑的形式與水一起投與。所有的受測者在他們即將被投與藥劑之住院病人場所處的那天傍晚食用一道標準的點心。在飢餓評估的部分，受測者需要在早晨投與藥劑前完成隔夜至少10小時之飢餓狀態。在飽食醫藥動力學的評估中，受測者需要在進食事先擬定之特殊標準早餐餐點(即餐點1，餐點2或餐點3)前完成隔夜至少10小時之飢餓狀態。受測者有30分鐘的間吃完他們的標準早餐餐點。藥劑投與在早晨進行，然後受測者立即完成標準早餐餐點的進食，並在投與前收集投與前之醫藥動力學樣本。受測者在投與前後1小時不能飲水。標準午餐至少需在早晨藥劑投與後4小時給予，標準晚餐則至少需在早晨藥劑投與後10小時給予。

受測者根據隨機時間表使用維拉賽特。隨機代號、受測者辨識符、與指派處理方法將提供予每一位審查者。

受測者在進行任何臨床實驗或醫藥動力學評估前48小時內須戒除激烈的運動。

此外，受測者須在每一劑量投與前48小時開始戒除酒類，並在投與後持續戒除12小時，並在研究開始進行前(第一天)7天避免葡萄柚與含有葡萄柚之製品，並在研究進行當中完全禁止。

24名受測者參與研究，20名受測者完成研究。

醫藥動力學

在醫藥動力學取樣中，以內置導管或直接靜脈穿刺法將血液樣品(每一組5毫升)抽入含肝素之真空管內(綠色頂蓋)。每次收集之確切時間記錄於原始文件中。每一樣品的收集時間點如下，投與前與投與後第0.5、1、2、3、4、6、8與12小時，及第1、8、15與22天。

所有的血液樣品在離心前皆保存於4℃(以冰或低溫盒保存)下。血液樣品在收集後1小時內進行離心以分離血漿，條件約1000×g下15分鐘。將血漿樣品平均分成2份，並貯藏於適當標示之聚丙烯運送管內。將血漿冷凍貯藏於-20℃或更低的溫度下待分析。

維拉賽特與M8血漿濃度之樣品分析條件歸納於表2中。

表2 人類血漿中之維拉賽特與M8的樣品分析一覽表(實例1)

方法說明	
基質	血漿(肝素鈉鹽)
方法種類	HPLC
有效方法之誤差	無
樣品容積	250微升
內部標準	ALD-126462

研究分析執行方法

分析物	分析範圍		品質控制樣品	
	低限 (LLOQ)	高限 (ULOQ)	精確度 (%CV)	正確度 (%RE)
維拉賽特 M8	0.0500 微克/毫升 0.0500 微克/毫升	10.0 微克/毫升 10.0 微克/毫升	$\leq 7.31\%$ $\leq 4.23\%$	2.94 至 +3.91% 4.07 至 5.55%

樣品處理

貯藏條件	-20°C
貯藏條件下之安定性	656天
安定性 $\geq$ 從收集至分析之最長時間	是

以 WinNONlin Pro 2.1 版來計算醫藥動力學參數值。本研究中
中所測量之醫藥動力學參數列於表 3 中。

表 3 醫藥動力學參數

參數	定義	計算方法
C 極大值	血漿濃度極大值	觀測
T 極大值	C 極大值之時間	觀測
AUC(0-tlq c)	時間 0 至最後可定量濃度(lqc)之時間間血漿-濃度曲線圖下方之區域	線性梯形法
C ₁₂	藥劑投與後 12 小時之濃度	觀測
λ_z	最終速度常數	在濃度-時間曲線圖之末期之濃度對時間之自然對數(ln)之線性回歸之斜率之絕對值
t _{1/2}	最終半衰期	$\ln(2) / \lambda_z$
AUC(0- ∞)	時間 0 外推至無限大時間間血漿-濃度曲線圖下方之區域	$AUC(0-tlqc) + lqc / \lambda_z$
AUC _{extrap}	外推之 AUC(0- ∞) 分率	$100\% \cdot lqc / [\lambda_z \cdot AUC(0-\infty)]$

調查維拉賽特 C 極大值與 AUC 以及 C₁₂ 值之敘述統計來決定

不同熱量餐點對這些參數值的差異造成的影響。

以單獨維拉賽特血漿濃度來預測不同熱量餐點與BID投與過程中之穩態血漿濃度。以WinNonlin Pro 3.2版noncompartmental superposition來進行模擬。比較預測穩態C_{極大值}與C_{分鐘值}。

以在不同卡路里值觀測到之AUC與C_{極大值}間之對數差以及在不同飢餓條件下觀測到之AUC與C_{極大值}來評估食物對維拉賽特的效應。本研究之初級終點為每一卡路里進食組相較於飢餓條件下間之AUC對數差。

以2×2交叉研究對在飢餓狀態下投與625毫克生物當量的結果為基礎，以交叉ANOVA模型分析得其log-AUG之誤差均方根為0.4。兩卡路里基準間之平均AUC35%之差異等當於log-AUC中0.3之平均差異。在5%第一型誤差與兩方測試下，本研究中應有21位受測者具有90%的能力可以在任兩組卡路里基準間之平均AUC中檢測出35%差異。

醫藥動力學結果

維拉賽特與測試餐點共同投與以及飢餓受測者之維拉賽特投與間之醫藥動力學參數值的比較歸納於表4，並描述於圖1-7中。

表4. 將1250毫克維拉賽特口服劑量投與飢餓受測者(參考組)或使用維拉賽特與餐點之受測者後之維拉賽特醫藥

動力學參數值總表

參數	最小方根平均值	比例	90%
----	---------	----	-----

飢 餓 (參 考 組)		使 餐 點 共 食 (測 試 組)		信 賴 區 間
低 卡 路 里 / 低 脂 肪 餐 點				
N	22	21		
C _{極 大 值} ，微 克 / 1.57 毫 升		3.16	201	163 至 249
t _{極 大 值} ，小 時	2.18	3.02	139	未 提 供
AUC(0-tlqc) ，微 克 · 小 時 / 毫 升	9.04	20.0	221	173 至 283
AUC(0-∞)， 微 克 · 小 時 / 毫 升	10.6	23.1	218	166 至 285
t _{1/2} ，小 時	4.10	3.59	87.5	69.4 至 106
中 卡 路 里 / 低 脂 肪 餐 點				
N	22	22		
C _{極 大 值} ，微 克 / 1.57 毫 升		3.67	234	190 至 288
t _{極 大 值} ，小 時	2.18	3.87	178	未 提 供
AUC(0-tlqc) ，微 克 · 小 時 / 毫 升	9.04	25.5	282	222 至 358
AUC(0-∞)， 微 克 · 小 時 / 毫 升	10.6	33.4	314	241 至 409
t _{1/2} ，小 時	4.10	4.77	116	98.7 至 134
高 卡 路 里 / 高 脂 肪 餐 點				
N	22	23		
C _{極 大 值} ，微 克 / 1.57 毫 升		5.20	331	270 至 406
t _{極 大 值} ，小 時	2.18	3.98	183	未 提 供
AUC(0-tlqc) ，微 克 · 小 時 / 毫 升	9.04	38.9	430	340 至 543
AUC(0-∞)， 微 克 · 小 時 / 毫 升	10.6	55.3	520	402 至 674
t _{1/2} ，小 時	4.10	5.63	139	121 至 156

比例=處理平均值之比例，以百分比表示(100%×測試組/參考組)。

90%信賴區間=90%信賴區間評估處理平均值(測試組/參考組)之比例，以參考平均值之百分比表示。

因此，以時間點0外推至無限大時間點(AUC(0-∞))值之血漿濃度-時間曲線圖下方區域為基準，與餐點1、2與3共同投與之維拉賽特生物可利用率分別較飢餓受測者之維拉賽特生物可利用率高2.2-、3.1-與5.2-倍。

維拉賽特與增加卡路里量之餐點共同投與時會延長維拉賽特血漿濃度值達到最大時之時間($t_{極大值}$)以及較高之 $C_{極大值}$ 值。投與低、中與高卡路里餐點所得到之平均 $t_{極大值}$ 值分別約較飢餓受測者所測得之值長1、1.5與接近2小時；平均 $C_{極大值}$ 值則分別高2、2.3與3.3倍。一般來說，在3.6至5.6小時間，卡路里含量對維拉賽特的($t_{1/2}$)值並不會有很深的影響。

如圖1所示，接受高卡路里/高脂肪含量餐點劑量之受測者的維拉賽特的 C_{12} 值較飢餓受測者之 $C_{極大值}$ 值為高。此外，與餐點共同投與者之維拉賽特血漿濃度變化度降低。維拉賽特 C_{12} 值之平均值與變異係數(%CV)如下：

飢餓	0.41微克/毫升(121%)
125千卡/20%脂肪	0.65微克/毫升(55%)
500千卡/20%脂肪	1.19微克/毫升(51%)
1000千卡/50%脂肪	2.07微克/毫升(42%)

表5為醫藥動力學結果之總表。

表5 醫藥動力學結果之總表

醫藥動力學參數	食物進食(千卡/脂肪)			
	飢餓	125/20%	500/20%	1000/50%
AUC ₁₂ , 微克·小時/毫升(×飢餓)	9.04	20.0(2.2×)	25.5(2.8×)	38.9(4.3×)
90%CL, ×飢餓		1.73-2.83 ×	2.22-3.58 ×	3.40-5.43×
AUC _{inf} , 微克·小時/毫升(×飢餓)	10.6	23.1(2.2×)	33.4(3.1×)	55.3(5.2×)
90%CL, ×飢餓		1.66-2.85 ×	2.14-4.09 ×	4.02-6.74×
C _{max} , 微克·小時/毫升(×飢餓)	1.57	3.16(2.0×)	3.67(2.3×)	5.20(3.3×)
90%CL, ×飢餓		1.63-2.49 ×	1.90-2.88 ×	2.70-4.06×
M8 AUC _{inf} /NFV AUC _{inf} (%)	26.5	15.8	15.3	20.8

每一處理之平均血漿維拉賽特濃度-時間曲線圖描繪於圖1中。維拉賽特與測試餐點共同投與組相較於飢餓受測者之投與組之平均維拉賽特醫藥動力學參數值列於下列各表中：

圖2描繪出1250毫克口服劑量之維拉賽特投與後，對應任一共用餐點之能量含量所得之函數獲得之個別C_{極大值}與AUC(0-∞)值。

平均維拉賽特血漿濃度描繪於圖3中，對應共用餐點之卡路里值所得之函數。實線表示AUC(0-∞)($r^2 > 0.97$)，虛線表示C_{極大值}($r^2 < 0.95$)。

平均維拉賽特血漿濃度描繪於圖4中，對應任一共用餐點之蛋白質含量所得之函數。實線表示AUC(0-∞)($r^2 > 0.99$)，虛線表示C_{極大值}($r^2 < 0.95$)。

平均血漿M8濃度-時間曲線圖描繪於圖6中。平均M8醫藥

動力學參數值與比例及信賴區間列於表6中。個別C_{極大值}與AUC(0-∞)值敘述於圖7中。

卡路里含量的影響

此實例顯示食物進食對維拉賽特醫藥動力學具有顯著的影響，在最大食物進食後可達到最大值。維拉賽特與含有500-1000千卡與20-50%脂肪餐點一起投與者之AUC值較飢餓狀態者增加3-5倍。

代謝產物M8之血漿濃度依尋維拉賽特之血漿濃度而變化。以時間點0外推至無限大時間點(AUC(0-∞))值之血漿濃度-時間曲線圖下方區域為基準，增加卡路里進食之M8的生物可利用率相較於飢餓者高1.3-、1.8-與4.1-倍。在飢餓狀態下，M8之AUC/維拉賽特之AUC介於15-21%。

M8相較於維拉賽特之百分比在飢餓與進食投與方法間維持相等。

表6. 將1250毫克維拉賽特口服劑量與低卡路里/低脂肪餐點、中卡路里/低脂肪餐點及高卡路里/高脂肪餐點一起投

與飢餓受測者(參考組)後之M8醫藥動力學參數值總表				
參數	最小方根平均值		比例	90% 信賴區間
	飢餓	使餐點共		
	(參考組)	食		
	(測試組)			
低卡路里/低脂肪/低蛋白質餐點				
C _{極大值} ，微克/毫升	0.228 ^a	0.553 ^d	234	165至333
t _{極大值} ，小時	3.45 ^b	3.88 ^e	113	未提供
AUC(0-tlqc)，微克·小時/毫升	0.655 ^a	2.01 ^d	343	207至568

AUC(0-∞) , 2.81 ^c 微克·小時/ 毫升	3.66 ^f	130	88.3至192
t _{1/2} , 小時 2.68 ^c	2.40 ^f	89.4	65.2至114
中卡路里/低脂肪中蛋質餐點			
C _{極大值} , 微克/0.228 ^a 毫升	0.693 ^a	304	216至428
t _{極大值} , 小時 3.45 ^b	4.49 ^a	130	未提供
AUC(0-tlqc) 0.655 ^a , 微克·小時 /毫升	3.46 ^a	529	323至865
AUC(0-∞) , 2.81 ^c 微克·小時/ 毫升	5.11 ^e	182	126至263
t _{1/2} , 小時 2.68 ^c	2.96 ^e	110	87.3至133
高卡路里/高脂肪高蛋質餐點			
C _{極大值} , 微克/0.228 ^a 毫升	1.28 ^g	562	401至787
t _{極大值} , 小時 3.45 ^b	5.01 ^a	145	未提供
AUC(0-tlqc) 0.655 ^a , 微克·小時 /毫升	7.58 ^g	1157	712至1878
AUC(0-∞) , 2.81 ^c 微克·小時/ 毫升	11.5 ^a	408	285至586
t _{1/2} , 小時 2.68 ^c	3.90 ^a	145	123至168

^aN=22 ; ^bN=17 ; ^cN=10 ; ^dN=21 ; ^eN=20 ; ^fN=18 ; ^gN=23

比例=處理平均值之比例，以(100%×測試組/參考組)之百分比來表示。

90%信賴區間=90%信賴區間評估處理平均值(測試組/參考組)之比例，以參考平均值之百分比表示。

實例2：評估脂肪對維拉賽特之生物可利用率的影響

第一階段，隨機、公開標示、3×3交叉研究來進行研究，評估含有20%與50%脂肪含量之固定卡路里餐點對單一劑

量維拉賽特之醫藥動力學參數之影響，其中以250毫克錠劑配方使用於正常健康的志願者上。

方法

在以一週間隔與24小時間隔下將維拉賽特以3次1250毫克劑量給予受測者，並收集每一劑量之PK曲線圖。以拉丁方格實驗讓每一位受測者在服藥前須食用三次含不同脂肪含量之餐點(飢餓，500千卡含20%脂肪，500千卡含50%脂肪)。

24位受測者參與實驗，22位受測者完成實驗。每一位受測者以隨機方式在第1、8與15天接受下列處理：飢餓下接受5×250毫克維拉賽特錠劑；與含有500千卡/20%脂肪之餐點接受5×250毫克維拉賽特錠劑；以及與含有500千卡/50%脂肪之餐點接受5×250毫克維拉賽特錠劑。

中卡路里/低脂肪餐點含有500千卡與20%脂肪(11.3公克脂肪)。中卡路里/高脂肪餐點含有500千卡與50%脂肪(27.8公克脂肪)。

受測者在進行醫藥動力學評估的早晨投與1250毫克維拉賽特(五個5×250毫克錠劑)。維拉賽特血漿中之終點半衰期($t_{1/2}$)通常為3.5至5小時。為確定各評估間維拉賽特有清除乾淨，在第1、8與15天時進行PK評估，如此在各劑量投與間將有7天的沖淡期。受測者以門診病人之基準來參與實驗；然而，受測者被允許在每一次PK評估前的傍晚至住院病人場所，並在投與後待在住院病人場所約16小時。受測者在第2天早晨返回(8小時後)並待最後24小時。所有的醫藥

動力學評估皆在住院病人場所進行。收集與分析血液樣品中之維拉賽特及M8的濃度。

在飢餓評估中，受測者需要完成隔夜禁食，至少在早晨藥劑投與前10小時。在飽食PK評估中，受測者需要完成隔夜禁食，至少在食用特別議定之標準化早餐餐點前10小時。在早晨進行藥劑投與，其可在受測者吃完標準化早餐餐點後立即投與，藥劑投與前先行收集受測者投藥前之PK樣品。藥劑投與前後1小時，受測者不可喝水。標準化午餐至少在早晨投藥4小時後給與，標準化晚餐至少在早晨投藥10小時後給。

所有的數據分析的取樣時間皆確實相同。平均 $C_{\text{極大值}}$ 與AUC值皆以最小平方平均對數轉換值之反對數來計算(幾何平均數的類比值)。 $C_{\text{極大值}}$ 與AUC值的比例與信賴區間亦以對數轉換值為基準。所有其他醫藥動力學參數的平均值為最小平方平均值。這些參數的比例與信賴區間皆以未轉換值為基準。

如實例1所述，本研究中可使用任何種族、性別、18至60歲(包含18與60歲)之健康的志願者。志願者的體重指標(BMI)應介於18至31公斤/平方公尺(包含18與31公斤/平方公尺)，且其為人類愛滋病毒(HIV)-1/HIV-2血清陰性。女性須未懷孕，且使用確實屏障法之生育控制，並經外科滅菌，或已過更年期。

醫藥動力學

如實例1的方法收集血液樣品，每一樣品收集5毫升。每

一樣品收集的時間點如下：投與前、及第1、8與15天投與後0.5、1、2、3、4、6、8、12、16與24小時。所有的血漿樣品維持在4℃(置於冰上或冰盒中)下等待離心處理。血液樣品在收集後1小時內於3000 rpm(約2619×g)下離心處理15分鐘以分離血漿。將血漿樣品平均分裝成2份並貯存於適當標示之聚丙烯轉送管內。血漿樣品冷凍貯藏於-20℃或低於-20℃下等待分析。

血漿樣品中維拉賽特與M8之分析歸納於表7中。

表7. 人類血漿樣品中維拉賽特與M8之分析總表
(實例2)

方法說明 基質 方法種類 可信方法之衍生 樣品容積 內部標準	血漿(肝素鈉鹽) HPLC 無 250微升 ALD-126462
研究分析方式	
分析物	分析範圍 低限高限精確度正確度 (LLOQ) (ULOQ) (%CV) (%RE)
維拉賽特	0.0500微克/毫升至6.58% 10.0微克/毫升 ≤9.59% 3.76至6.58%
M8(AG-1402)	0.0500微克/毫升至6.64% 10.0微克/毫升 ≤2.83% 4.29至6.64%
樣品操作 貯藏條件 貯藏條件下之安定性 安定性≥自收集到進行分析之最長時間	-20℃ 656天 是

如實例1，以noncompartmental醫藥動力學方法利用血漿中維拉賽特與M8之濃度-時間數據來計算醫藥動力學參數

值。

對數轉換維拉賽特AUC為用於評估餐點脂肪含量對維拉賽特醫藥動力學之有效影響的一級參數。本實驗之二級參數包括維拉賽特終點半衰期 $T_{1/2}$ 、觀測到最大血漿濃度之時間($t_{\text{極大值}}$)、與對數轉換 $C_{\text{極大值}}$ 、以及M8醫藥動力學參數。參數值是以變異數分析(ANOVA)法來評估，其以包含有加入順序、受測者的順序、時期與處理效果等參數之模組來進行。統計分析是以第三型平方之總和(使用WinNONlin Pro 2.1版)來表示。測量各參數之最小平方處理平均值。

將ANOVA分析得到之結果用來計算最小平方處理平均值比率(測試組/參考組)之90%信賴區間，其中以飢餓狀態下之單一維拉賽特投與劑量做為參考處理。信賴區間使用WinNONlin Pro 2.1版來計算。信賴區間的作用是用來詮釋數據。測量維拉賽特之 $C_{\text{極大值}}$ 與AUC的敘述性統計來決定不同脂肪含量之餐點對這些參數值的變異所造成的影響。

以可信之高效液相層析法(HPLC)來測量維拉賽特與M8之血漿濃度。以標準noncompartmental法利用血漿濃度-時間數據來計算醫藥動力學參數值。

統計方法

在血漿濃度時間曲線圖(AUC)下方之對數轉換維拉賽特區域值為用於分析餐點脂肪含量對維拉賽特醫藥動力學之影響的一級參數。使用對數轉換數據來計算測試組(與測試餐點)對參考組(飢餓)比例之最小平方平均值AUC以及最大觀測血漿濃度($C_{\text{極大值}}$)值之90%信賴區間，並以參考平均值

之百分率來表示。檢測維拉賽特暴露與餐點脂肪含量間的關係。

醫藥動力學結果

經投與 5×250 毫克維拉賽特錠劑予飢餓受測者(參考組)、與中卡路里/低脂肪餐點、及中卡路里/高脂肪餐點並用者之維拉賽特醫藥動力學參數值綜列於表8中。

表8 維拉賽特醫藥動力學參數值，實例2

參數	最小方根平均值		90%	
	飢餓 (參考組)	使餐點共食 (測試組)	比例	信賴區間
測試=中卡路里/低脂肪				
N	22	22		
$C_{\text{極大值}}$ ，微克/毫升	1.63	4.04	248	199至308
$t_{\text{極大值}}$ ，小時	2.42	4.19	173	未提供
$AUC(0-t_{\text{lc}})$ ，微克·小時/毫升	10.0	32.6	325	252至419
$AUC(0-\infty)$ ，微克·小時/毫升	10.7	32.7	305	239至389
$t_{1/2}$ ，小時	4.10	3.08	75.0	46.5至104
測試=中卡路里/高脂肪				
N	22	22		
$C_{\text{極大值}}$ ，微克/毫升	1.63	6.16	378	304至370
$t_{\text{極大值}}$ ，小時	2.42	4.48	186	未提供
$AUC(0-t_{\text{lc}})$ ，微克·小時/毫升	10.0	52.6	524	407至676
$AUC(0-\infty)$ ，微克·小時/毫升	10.7	54.6	508	398至649
$t_{1/2}$ ，小時	4.10	3.43	83.7	55.2至112

表中所使用之詞彙之定義："比例"指處理平均值之比例，以百分率表示($100\% \times \text{測試組} / \text{參考組}$)。"90%信賴區間"指測量處理平均值之比例(測試組/參考組)的90%信賴區間，以參考平均值之百分率表示。

維拉賽特與具類似卡路里含量以及20%與50%脂肪含量之餐點共同投與時會花較長的時間達到最大血漿濃度($t_{\text{極大值}}$)值與較高之 $C_{\text{極大值}}$ 值。與含20%與50%脂肪含量之餐點共同投與時之平均 $t_{\text{極大值}}$ 值相較於飢餓受測者大約延長2小時。平均 $C_{\text{極大值}}$ 值在與含20%與50%脂肪含量之餐點共同投與時分別約高2.5與3.8倍。以時間點0外推至無限大時間點($AUC(0-\infty)$)值之血漿濃度-時間曲線圖下方區域為基準，維拉賽特之生物利用率在與含20%與50%脂肪含量之餐點共同投與時分別較飢餓受測者約高3與5倍。脂肪含量對維拉賽特的終點半衰期($t_{1/2}$)值並不會有很深的影響。維拉賽特之移除 $t_{1/2}$ 值在飢餓受測者與同時接受餐點之投與組間類似，平均約4小時。

維拉賽特之生物在與含20%與50%脂肪含量之餐點共同投與時相較於飢餓受測者具較低的血漿濃度變化性。 $AUC(0-\infty)$ 之%變異係數(CV)值在飢餓受測者中為75%，在接受含20%與50%脂肪含量測試餐點之受測者中則分別為48%與43%。

M8血漿濃度一般隨著維拉賽特的值改變。平均M8 $AUC(0-\infty)$ 在接受含20%與50%脂肪含量測試餐點之受測者中得到的數值較飢餓受測者分別高3與6.8倍。

結果

維拉賽特

各組之平均血漿維拉賽特濃度-血漿曲線圖描繪於圖8中。維拉賽特與測試餐點共同投與組相較於飢餓受測者組之平均維拉賽特醫藥動力學參數值列於表9中，附有比例與信賴區間。單獨之 $C_{\text{極大值}}$ 與AUC值敘述於圖9中。M8濃度-時間曲線圖之相關數據與M8極大值與AUC值分別列於圖10與11中。

表9 將5×250毫克維拉賽特口服劑量投與飢餓受測者(參考組)、與中卡路里/低脂肪餐點、及中卡路里/高脂肪餐

點一起投與者後之維拉賽特醫藥動力學參數值總表				
參數	最小方根平均值			90%
	飢餓 (參考組)	使餐點共食 (測試組)	比例	信賴區間
測試=中卡路里/低脂肪				
N	22	22		
C _{極大值} ，微克/1.63 毫升	4.04		248	199至308
t _{極大值} ，小時	2.42	4.19	173	未提供
AUC(0-tlqc) ，微克·小時 /毫升	10.0	32.6	325	252至419
AUC(0-∞) ，微克·小時/ 毫升	10.7	32.7	305	239至389
t _{1/2} ，小時	4.10	3.08	75.0	46.5至104
測試=中卡路里/高脂肪				
N	22	22		
C _{極大值} ，微克/1.63 毫升	6.16		378	304至370
t _{極大值} ，小時	2.42	4.48	186	未提供

AUC(0-tlqc)	10.0	52.6	524	407至676
，微克·小時 /毫升				
AUC(0-∞)	10.7	54.6	508	398至649
微克·小時/ 毫升				
t _{1/2} ，小時	4.10	3.43	83.7	55.2至112

參數敘述於表16中

比例=處理平均值之比例，以(100%×測試組/參考組)之百分比來表示。

90%信賴區間=90%信賴區間評估處理平均值(測試組/參考組)之比例，以參考平均值之百分比表示。

結論

本實例顯示脂肪進食對單一劑量處理後之維拉賽特醫藥動力學參數具有顯著的影響。AUC值在與含500千卡、20%脂肪早餐共食下較飢餓者之AUC值增加3.2倍，而在與含相同熱量但含50%脂肪之早餐共食下增加5.2倍。

分別共食500千卡與1000千卡但含相同50%脂肪餐點者會在投與後增加相同倍數的現象對於維拉賽特的最適使用法提出了重要的暗示。500千卡/50%脂肪餐點可以以3.5-4盎司之烤花生的形式來遞送，低於一杯罐裝椰子乳油或各種美式早餐速食。該脂肪依賴性亦可發展出一維拉賽特與脂肪之配方，可加強藥劑投與的最適可行性。

此實例亦顯示出M8濃度隨脂肪的進食而增加，但M8相較於維拉賽特的百分比仍維持相同，約10%左右。

表10 實例2之總表：醫藥動力學參數值

PK 參數	飢 餓	千 卡 / 脂 肪	
		%	%
		500/20%	500/50%
維 拉 賽 特 AUC ₂₄ , 毫 克·小時/毫升(×飢 餓)	10.0	32.6(3.2×) 2.5-4.1×	52.6(5.2×) 4.1-6.8×
90%CI, ×飢 餓 ¹			
維 拉 賽 特 AUC _∞ , 毫 克· 小 時/毫 升(×飢 餓)	10.7	32.7(3.0×) 2.4-3.9×	54.6(5.1×) 4.0-6.5×
90%CI, ×飢 餓			
維 拉 賽 特 C _{極 大 值} , 毫 克 / 毫 升(×飢 餓)	1.63	4.0(2.5×) 2.0-3.1×	6.2(3.8×) 3.0-4.7
90%CI, ×飢 餓			
M8 AUC _∞ , 維 拉 賽 特	8.6	8.7	11.4
AUC _∞ (%)			

90%信賴區間(90%CI)計算如位於CI上方之比例。維拉賽特代謝物對維拉賽特血漿值之比例是以 "M8 AUC_∞/維拉賽特 AUC_∞(×100)" 來表示。

本發明同時以特別參考文獻及理想具體範例來加以說明，熟習本技藝者將能夠了解到本發明之例行實驗與實務皆可做變化與修飾。因此，本發明並不欲在未來的說明中做任何限制，但藉由附加之申請專利範圍及其同義物做一定義。

【圖式簡單說明】

圖1將1250毫克口服劑量投與飢餓受測者(實心圓)、伴同低卡路里/低脂肪餐點(空心圓)、伴同中卡路里/低脂肪餐點(實心方塊)、與伴同高卡路里/高脂肪餐點(空心方塊)投與後得到之平均維拉賽特血漿濃度-時間曲線圖。上圖(圖1A)與下圖(圖1B)分別使用線性與半對數圖來做圖。

圖2將1250毫克維拉賽特口服劑量投與飢餓受測者(0千

卡)、伴同低卡路里/低脂肪餐點(125千卡)、伴同中卡路里/低脂肪餐點(500千卡)、與伴同高卡路里/高脂肪餐點(1000千卡)投與後得到之單獨維拉賽特 $C_{\text{極大值}}$ (上圖, 圖 2A) 與 $AUC(0-\infty)$ (下圖, 圖 2B) 值。單獨受測者與平均值分別以數字與三角形表示。

圖 3 平均維拉賽特血漿濃度對餐點卡路里含量之函數圖。 $AUC(0-\infty)$ (稜形, 實線) 值之單位為微克·小時/毫升, 其相關性為 $r^2 > 0.97$ 。 $C_{\text{極大值}}$ (方形, 虛線) 值之單位為微克/毫升, 其相關性為 $r^2 > 0.89$ 。測量下列投與 1250 毫克維拉賽特口服劑量之值。

圖 4 平均維拉賽特血漿濃度對餐點蛋白質含量之函數圖。 $AUC(0-\infty)$ (稜形, 實線) 值之單位為微克·小時/毫升, 其相關性為 $r^2 > 0.99$ 。 $C_{\text{極大值}}$ (方形, 虛線) 值之單位為微克/毫升, 其相關性為 $r^2 > 0.96$ 。測量下列投與 1250 毫克維拉賽特口服劑量之值。

圖 5 將 1250 毫克口服劑量 BID 投與飢餓受測者 (實心圓)、伴同低卡路里/低脂肪餐點 (空心圓)、伴同中卡路里/低脂肪餐點 (實心方塊)、與伴同高卡路里/高脂肪餐點 (空心方塊) 投與後得到之平均模擬維拉賽特穩態血漿濃度-時間曲線圖。線段表示標準誤差。

圖 6 將 1250 毫克維拉賽特口服劑量投與飢餓受測者 (實心圓)、伴同低卡路里/低脂肪餐點 (空心圓)、伴同中卡路里/低脂肪餐點 (實心方塊)、與伴同高卡路里/高脂肪餐點 (空心方塊) 投與後得到之平均 M8 血漿濃度-時間曲線圖。上圖,

(圖 6A)與下圖(圖 6B)分別使用線性與半對數圖來做圖。

圖 7 將 1250 毫克維拉賽特口服劑量投與飢餓受測者(0 千卡)、伴同低卡路里/低脂肪餐點(125 千卡)、伴同中卡路里/低脂肪餐點(500 千卡)、與伴同高卡路里/高脂肪餐點(1000 千卡)投與後得到之單獨 M8 $C_{\text{極大值}}$ (上圖, 圖 7A)與 AUC(0- ∞)(下圖, 圖 7B)值。單獨受測者與平均值分別以數字與三角形表示。

圖 8 將 5×250 毫克維拉賽特錠劑投與飢餓受測者(實心圓)、伴同中卡路里/低脂肪餐點(空心圓)、與伴同中卡路里/高脂肪餐點(實心方塊)(根據實例 2)投與後得到之平均維拉賽特血漿濃度-時間曲線圖。上圖(圖 8A)與下圖(圖 8B)分別使用線性與半對數圖來做圖。

圖 9 將 5×250 毫克維拉賽特錠劑投與飢餓受測者、伴同中卡路里/低脂肪餐點、與伴同中卡路里/高脂肪餐點(根據實例 2)投與後得到之單獨維拉賽特 $C_{\text{極大值}}$ (上圖, 圖 9A)與 AUC(0- ∞)(下圖, 圖 9B)值。單獨受測者與平均值分別以數字與三角形表示。

圖 10 將 5×250 毫克維拉賽特錠劑投與飢餓受測者(實心圓)、伴同中卡路里/低脂肪餐點(空心圓)、與伴同中卡路里/高脂肪餐點(實心方塊)(根據實例 2)投與後得到之平均 M8 血漿濃度-時間曲線圖。上圖(圖 10A)與下圖(圖 10B)分別使用線性與半對數圖來做圖。

圖 11 將 5×250 毫克維拉賽特錠劑投與飢餓受測者、伴同中卡路里/低脂肪餐點、與伴同中卡路里/高脂肪餐點(根據實

例 2) 投與後得到之單獨 M8 $C_{\text{極大值}}$ (上圖，圖 11A) 與 $AUC(0-\infty)$ (下圖，圖 11B) 值。單獨受測者與平均值分別以數字與三角形表示。

伍、中文發明摘要：

本發明關於一種在哺乳類中治療人類愛滋病毒(HIV)的方法，係包含將一含有治療有效計量之維拉賽特之醫藥組合物投與需要之哺乳類的步驟，其中維拉賽特須與食物一起投與。

陸、英文發明摘要：

The invention relates to a method of treating human immunodeficiency virus (HIV) in a mammal comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of nelfinavir in a pharmaceutical composition, wherein the nelfinavir is administered with food.

拾、申請專利範圍：

1. 一種與食物一起使用之醫藥組合物，以其治療人類愛滋病毒(HIV)時最少須連續兩週內每日至少投與一次，該醫藥組合物係含有一治療有效量之維拉賽特或其旋光異構物、溶劑合物、鹽類或前藥，其中維拉賽特須每日與食物一起投與至少一次，且該食物含有多於800千卡的熱量。
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中維拉賽特的投與時間位於進食前30分鐘與進食後2小時間。
3. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中維拉賽特的投與時間與進食時間約略同時。
4. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該食物含有多於40%脂肪之能量含量。
5. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中維拉賽特與食物投與後從時間點0外推至無限大時間點AUC(0- ∞)之曲線下方之區域至少比飢餓狀態下投與後大約3倍。
6. 一種與食物一起使用，用以治療人類愛滋病毒(HIV)之醫藥組合物，係含有一治療有效量之維拉賽特或其旋光異構物、溶劑合物、鹽類或前藥，其中該食物含有至少約500千卡與至少約50%脂肪之能量含量。
7. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中維拉賽特的投與時間位於進食前30分鐘與進食後2小時間。
8. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中維拉賽特的投與時間與進食時間約略同時。

9. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中維拉賽特與食物投與後從時間點0外推至無限大時間點AUC(0- ∞)之曲線下方之區域至少比飢餓狀態下投與後大約3倍。
10. 一種與食物一起使用之醫藥組合物，以其治療人類愛滋病毒(HIV)時最少須連續兩週內每日至少投與一次，該醫藥組合物係含有一治療有效量之維拉賽特或其旋光異構物、溶劑合物、鹽類或前藥，其中維拉賽特須每日與食物一起投與至少一次，且該食物含有多於約500千卡的熱量與約50%脂肪之能量含量。
11. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中維拉賽特的投與時間位於進食前30分鐘與進食後2小時間。
12. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中維拉賽特的投與時間與進食時間約略同時。
13. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中該食物含有多於約60%脂肪之能量含量。
14. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中維拉賽特與食物投與後從時間點0外推至無限大時間點AUC(0- ∞)之曲線下方之區域至少比飢餓狀態下投與後大約3倍。
15. 一種在哺乳類中用以治療人類愛滋病毒(HIV)之治療組合物，係含有脂肪與一治療有效劑量之維拉賽特，該重量比至少約為25脂肪：1維拉賽特。

拾壹、圖式：

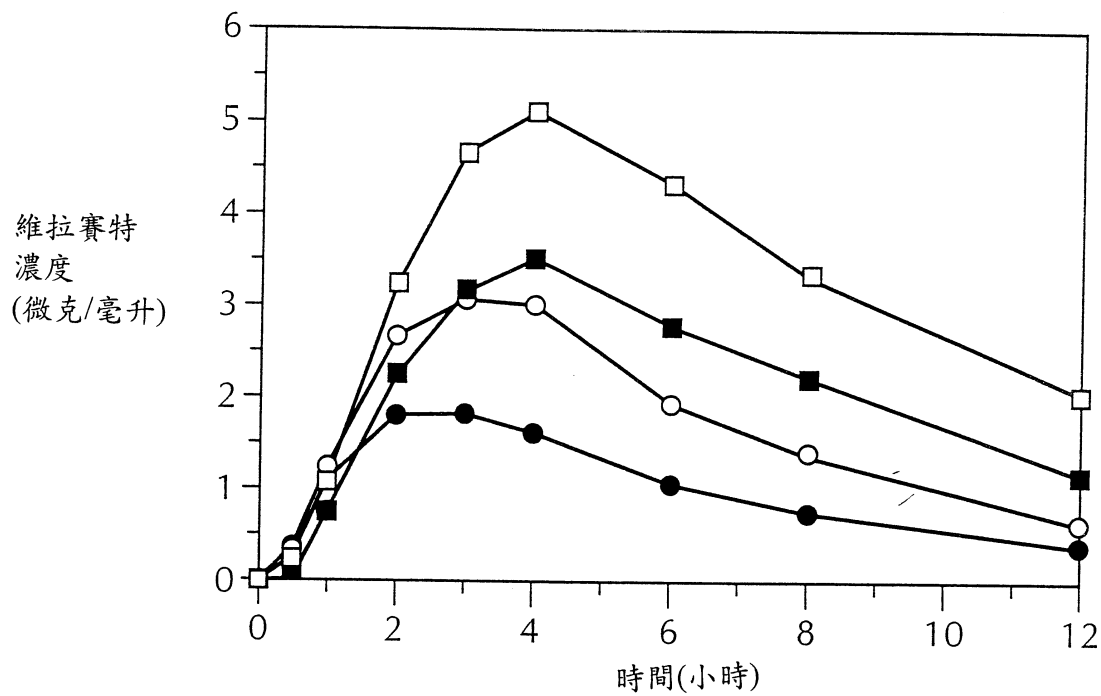


圖1A

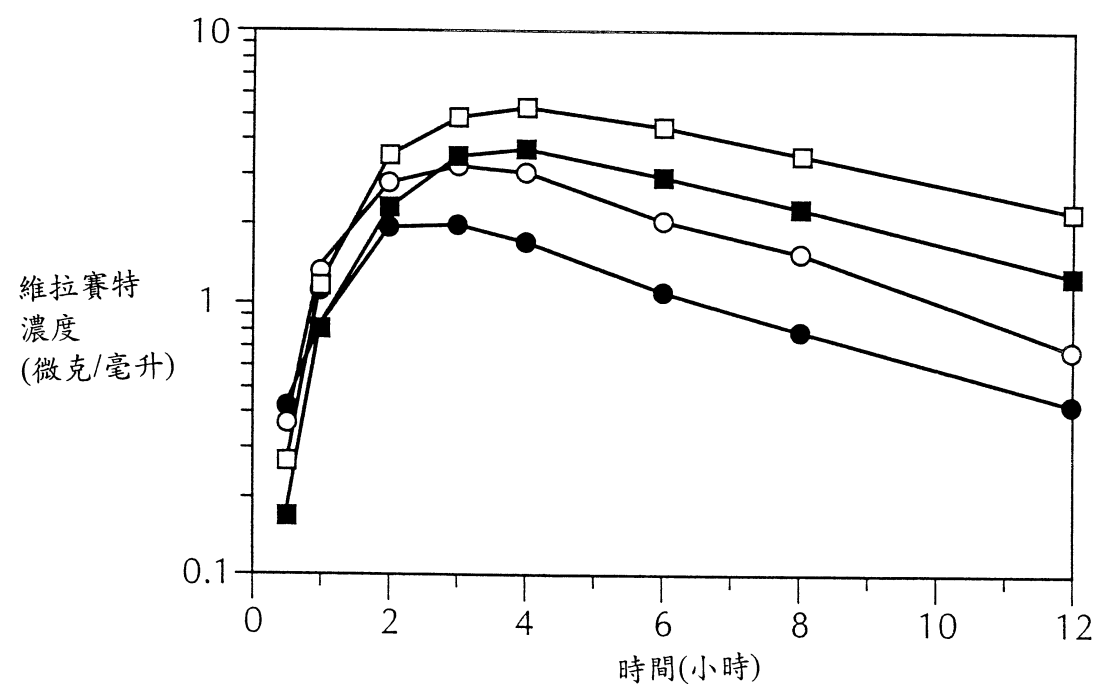


圖1B

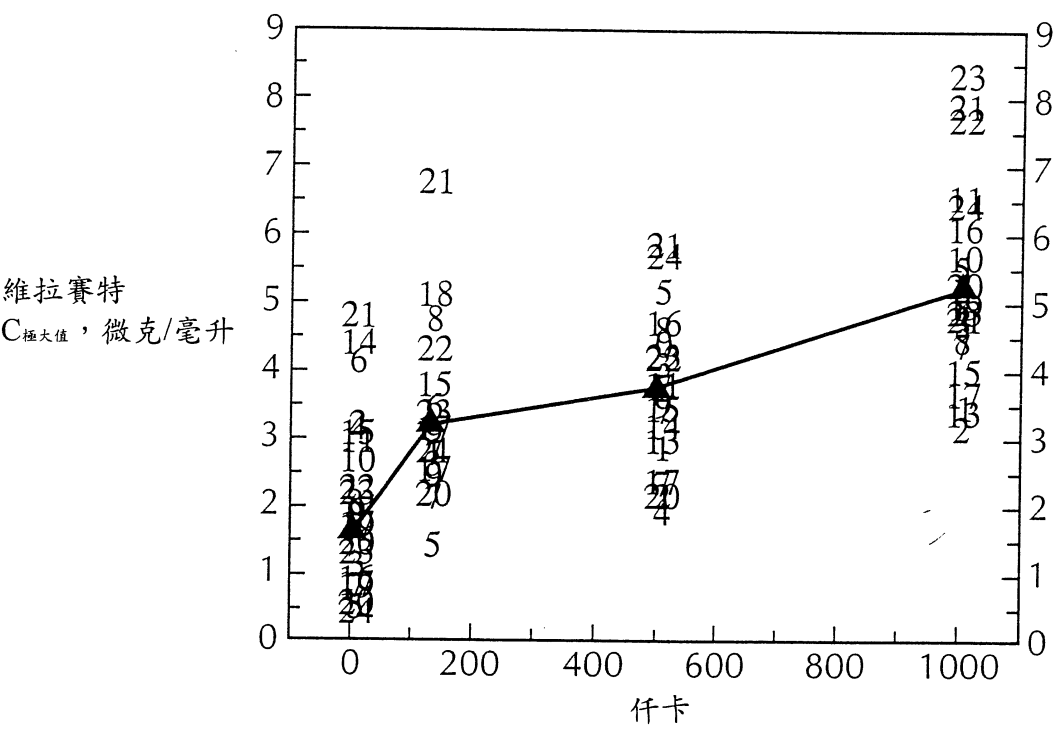


圖2A

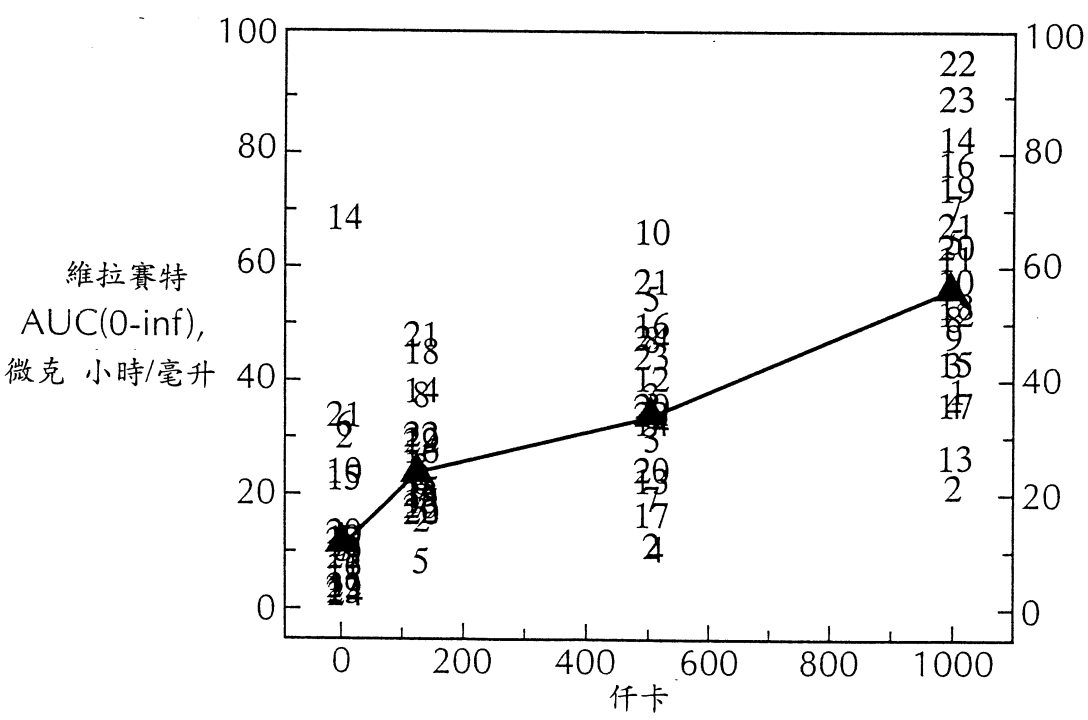


圖2B

維拉賽特
濃度

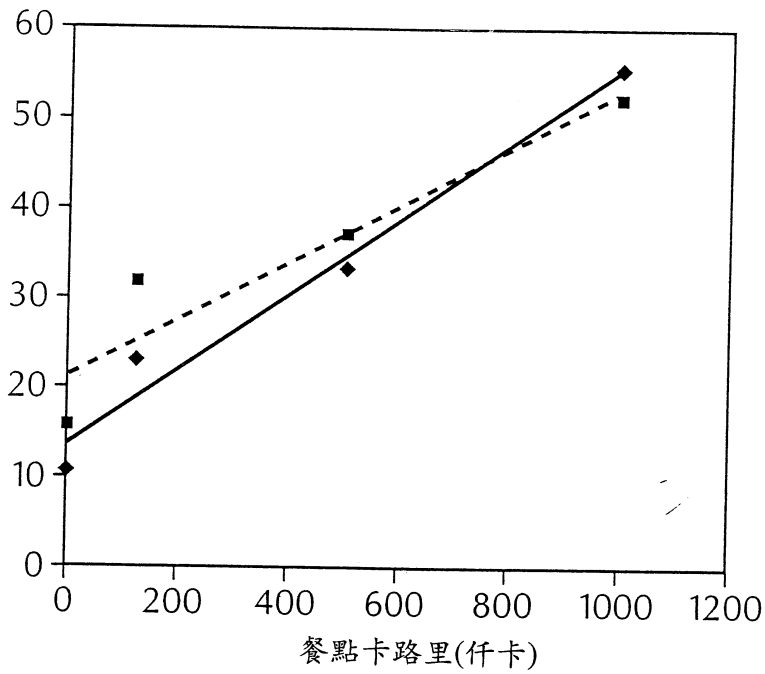


圖3

維拉賽特
濃度

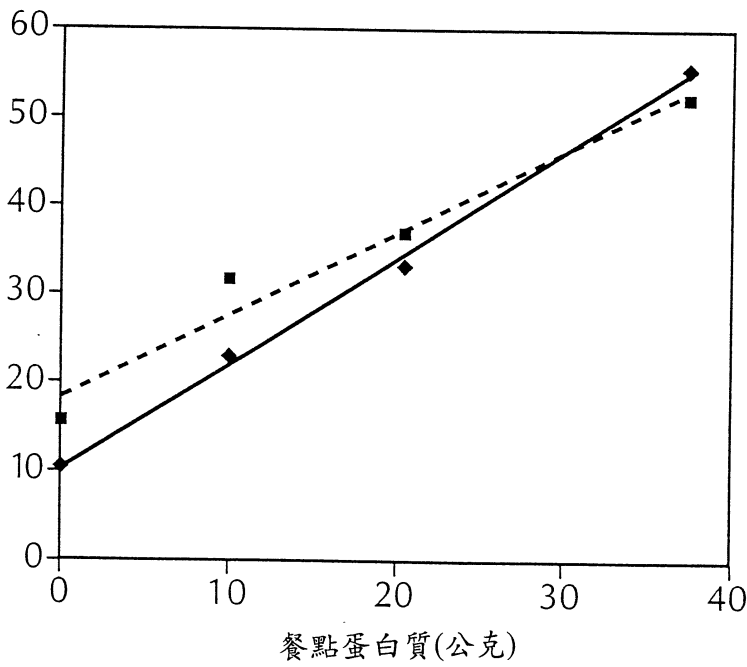


圖4

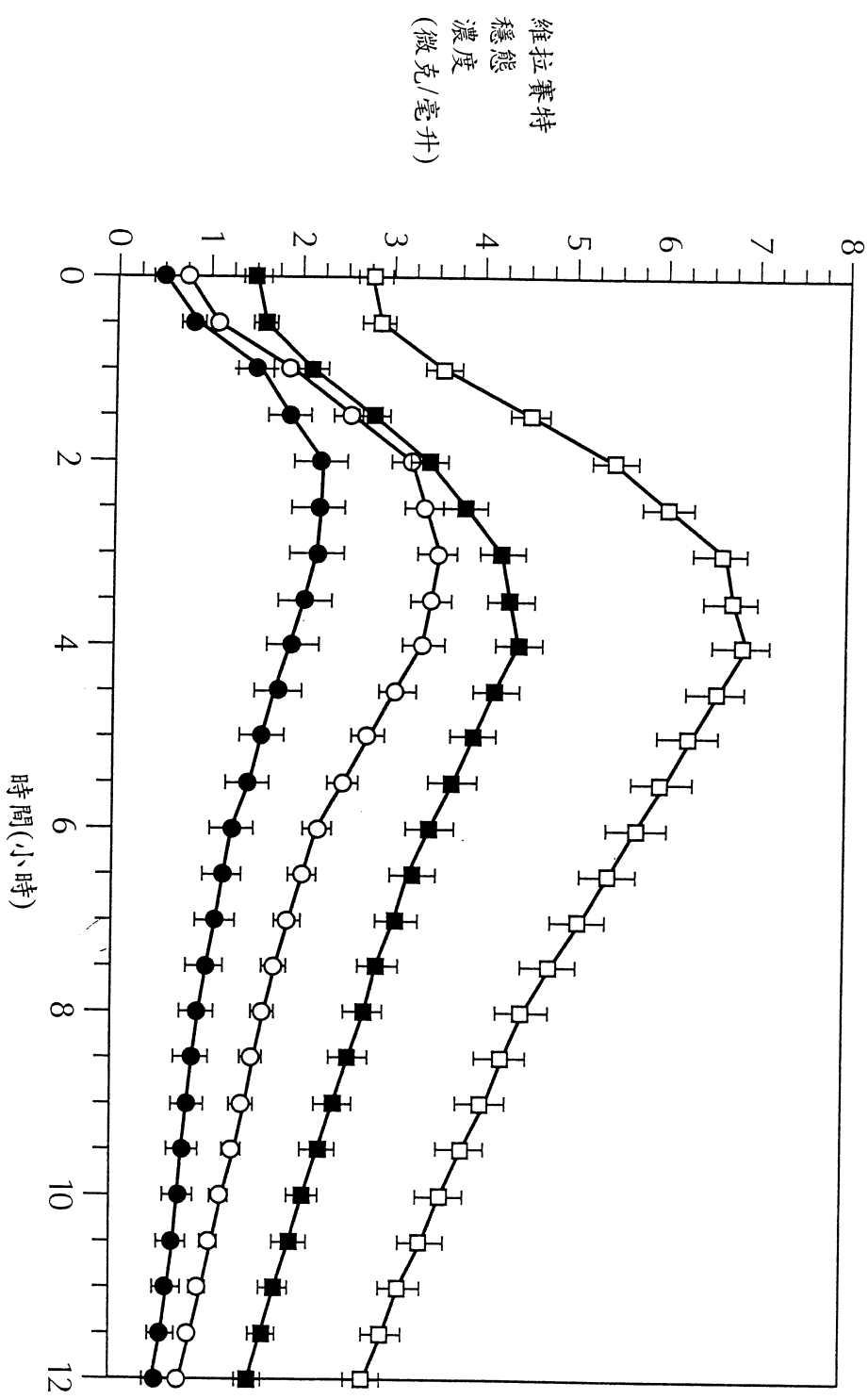


圖5

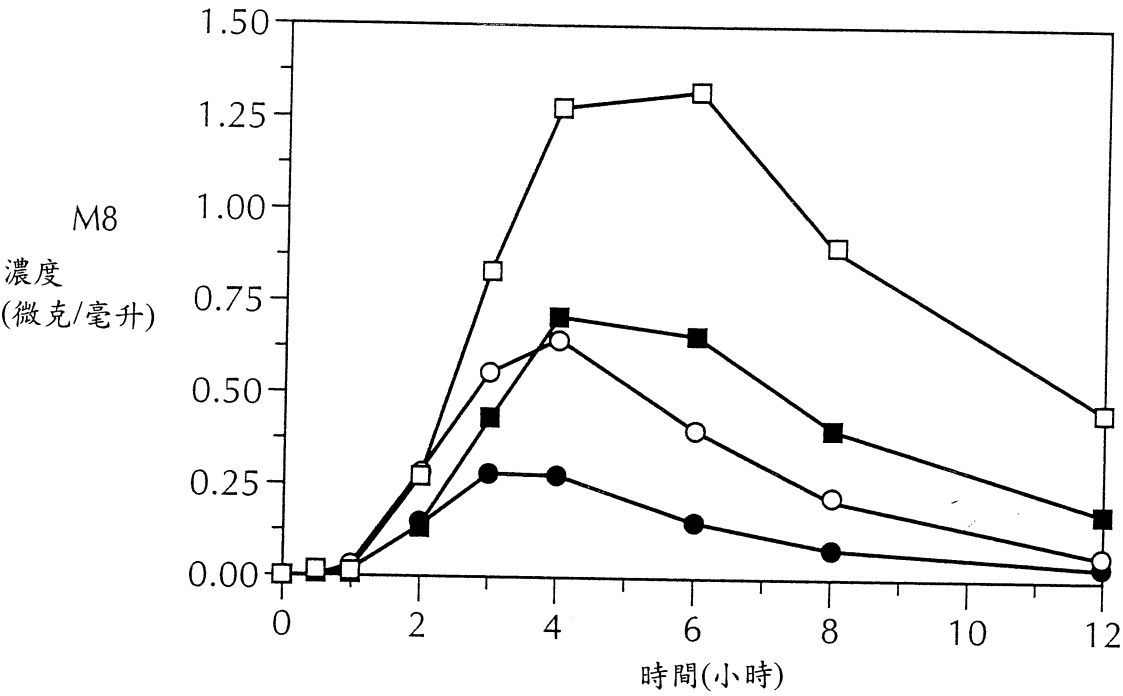


圖6A

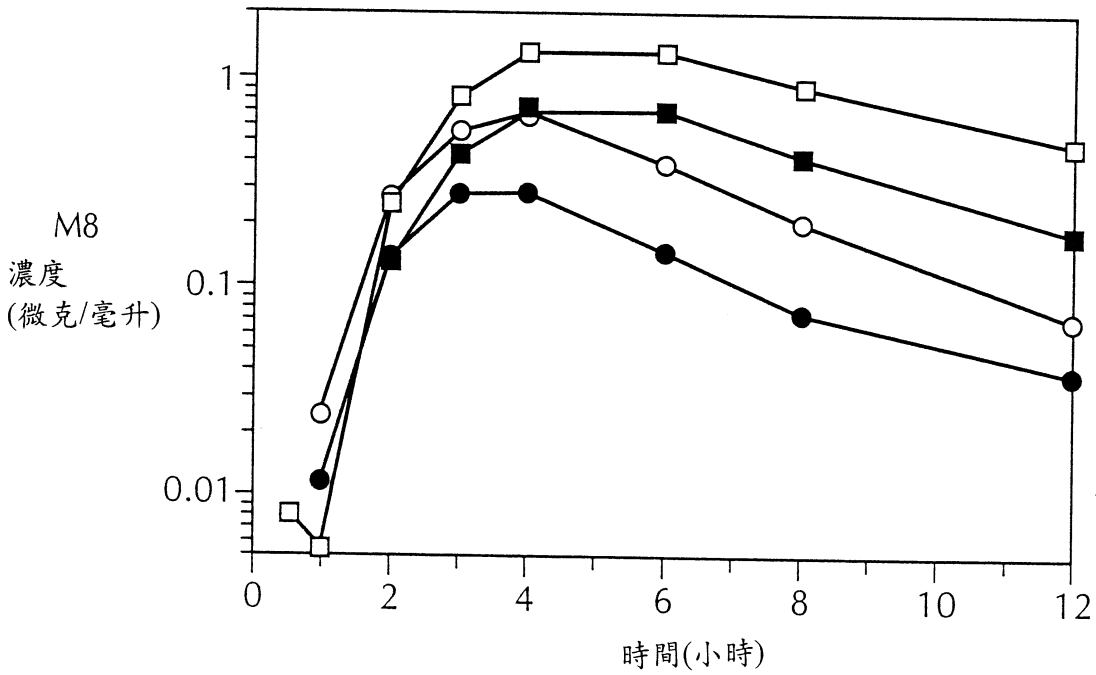


圖6B

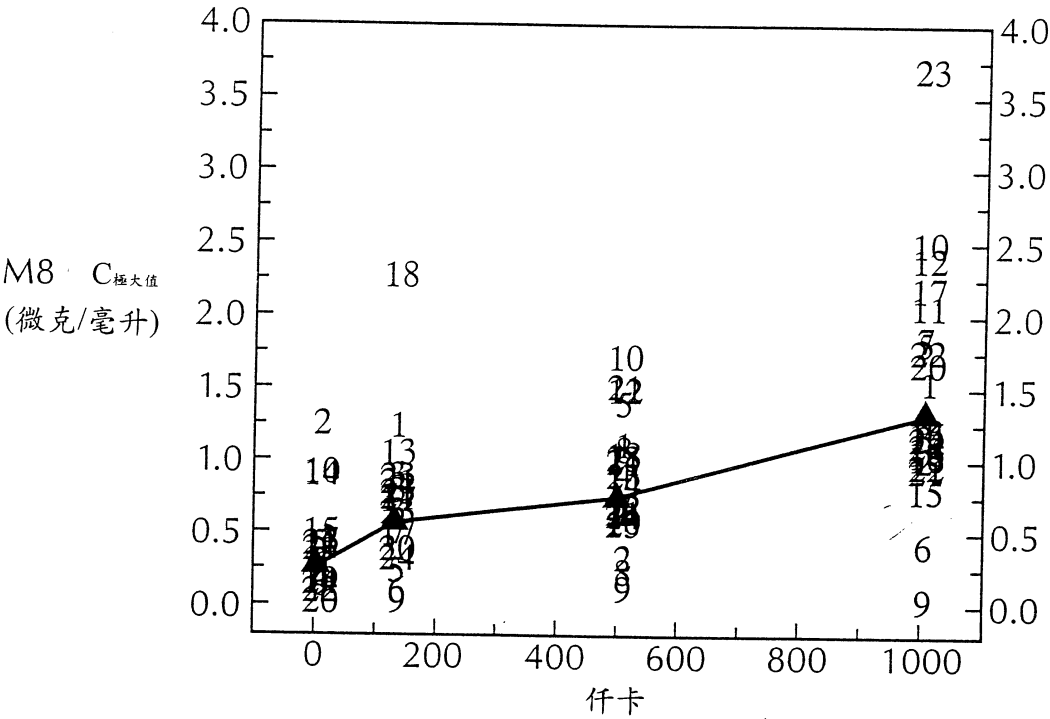


圖7A

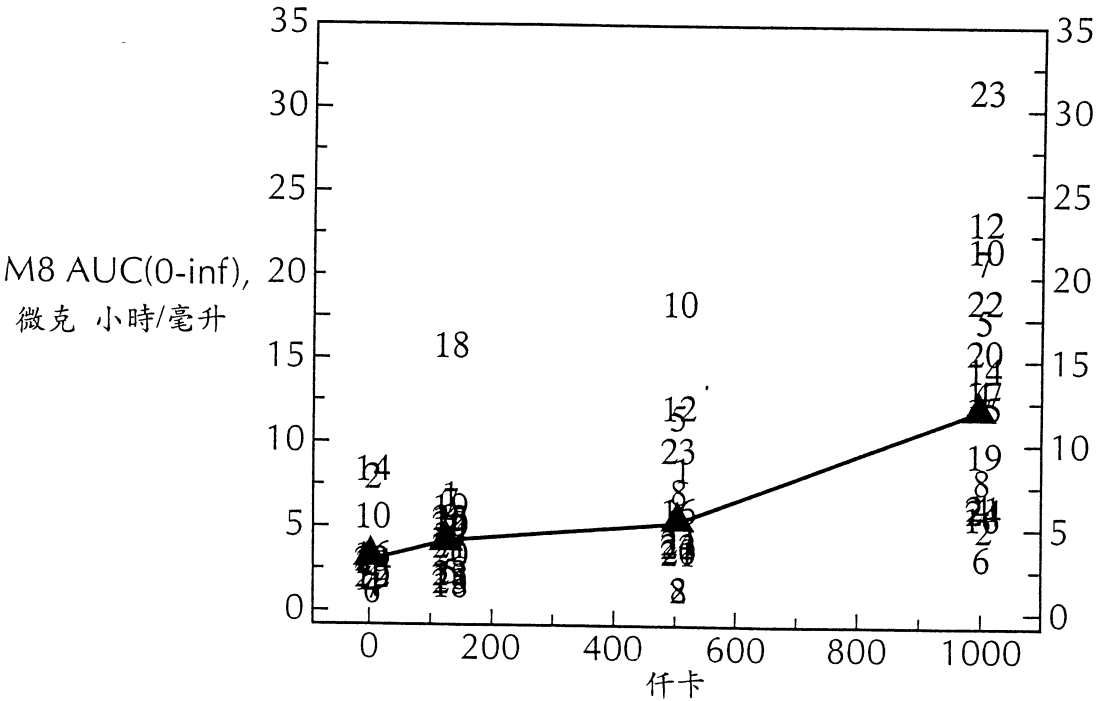


圖7B

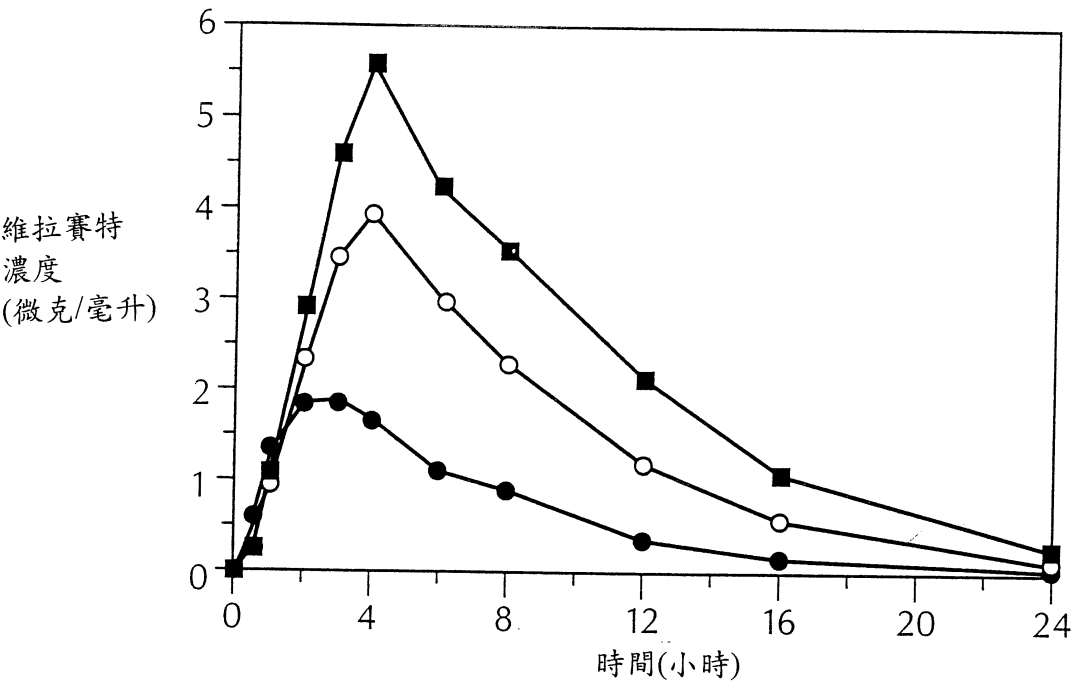


圖 8A

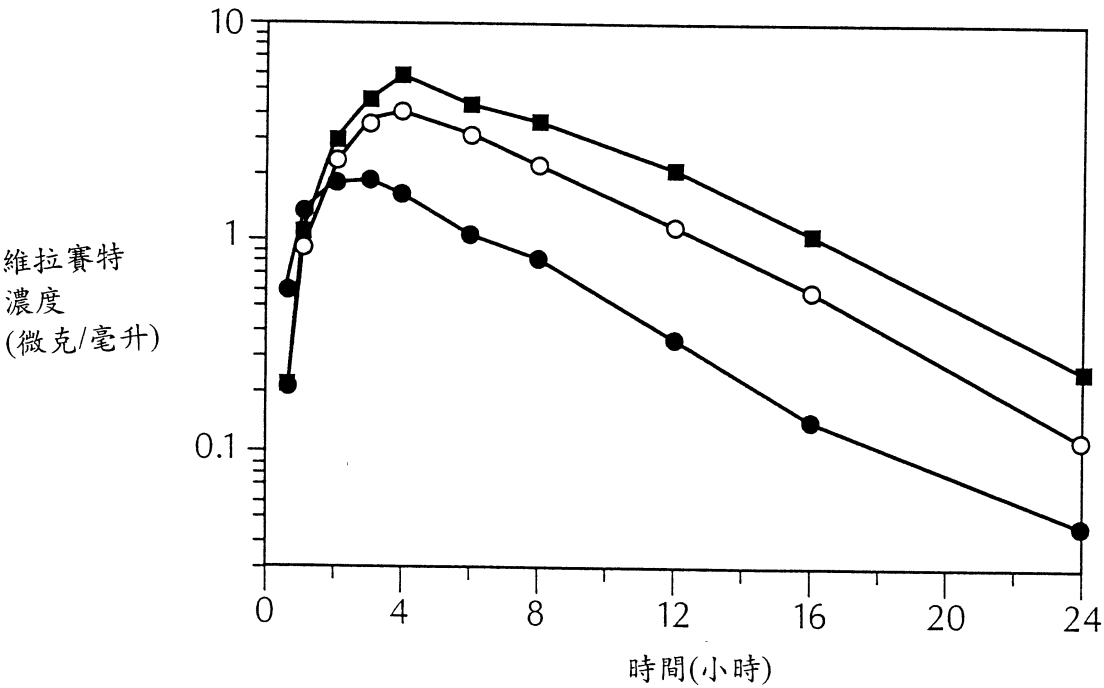


圖 8B

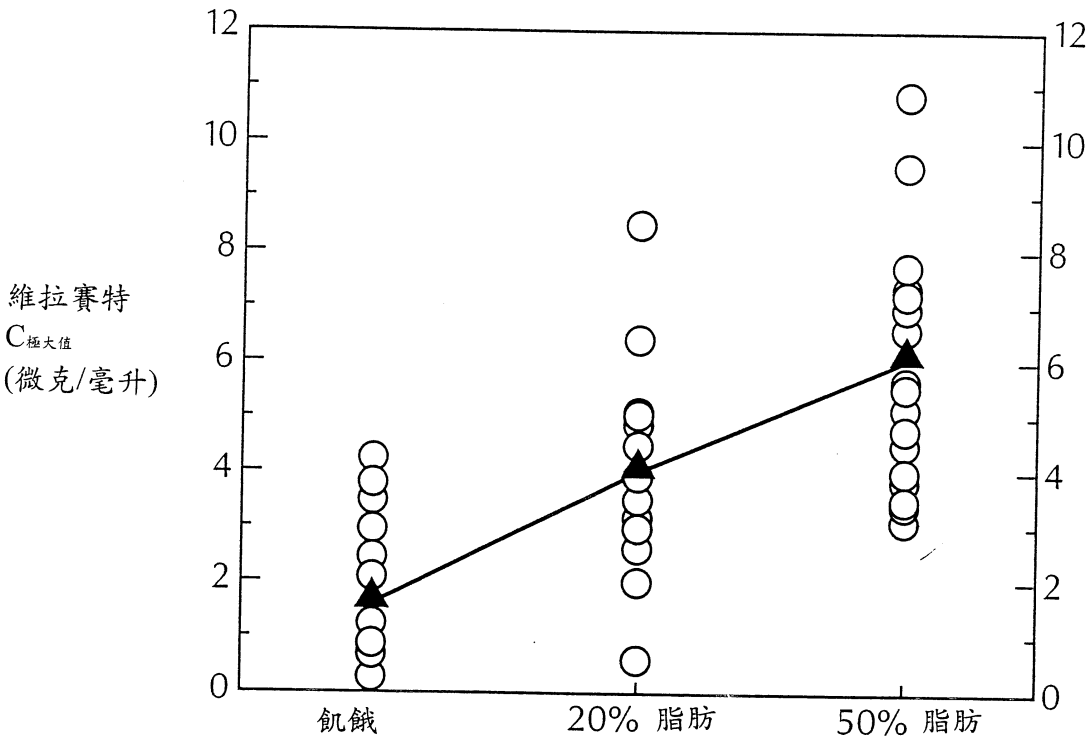


圖9A

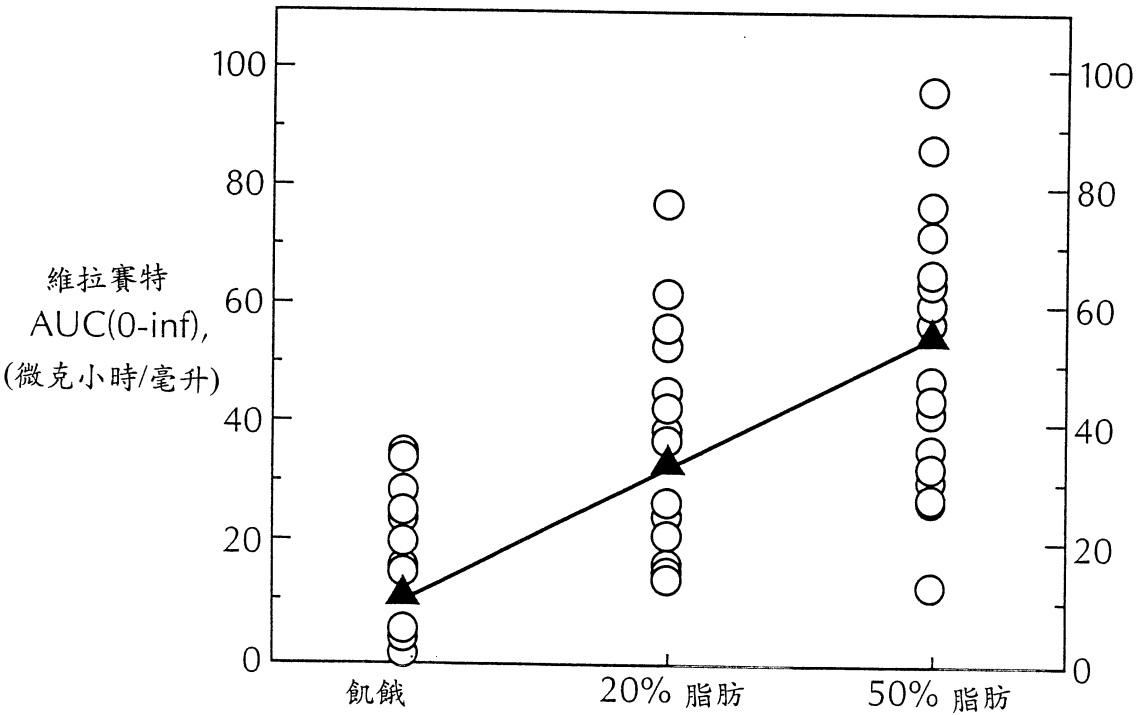


圖9B

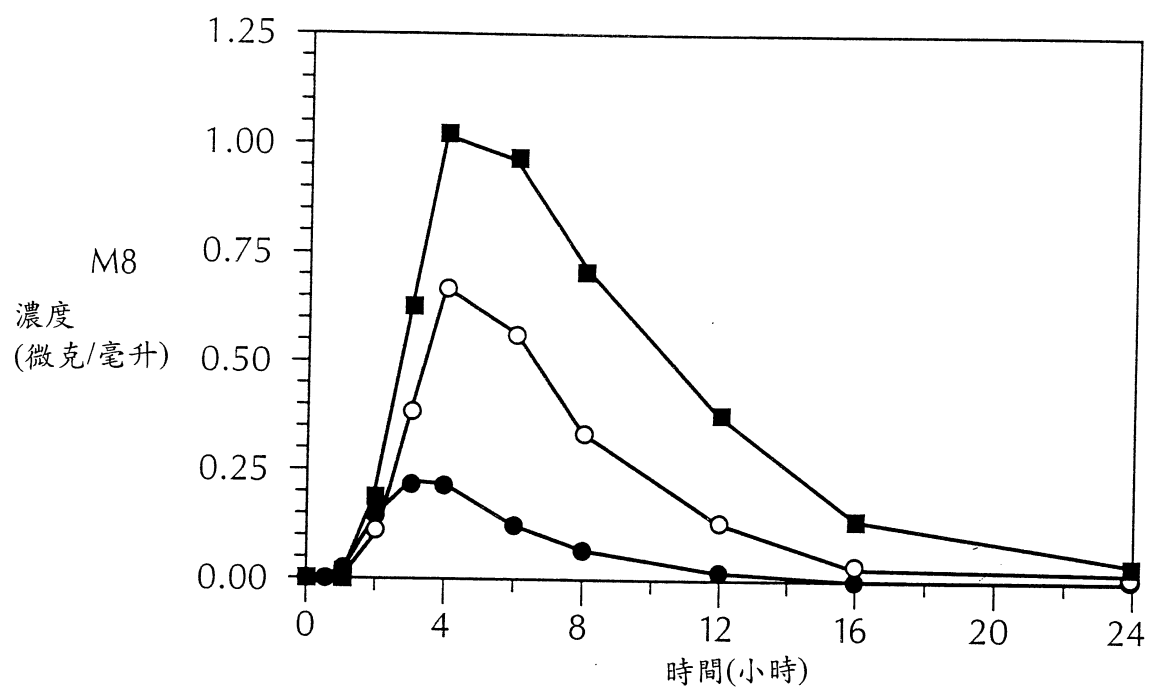


圖 10A

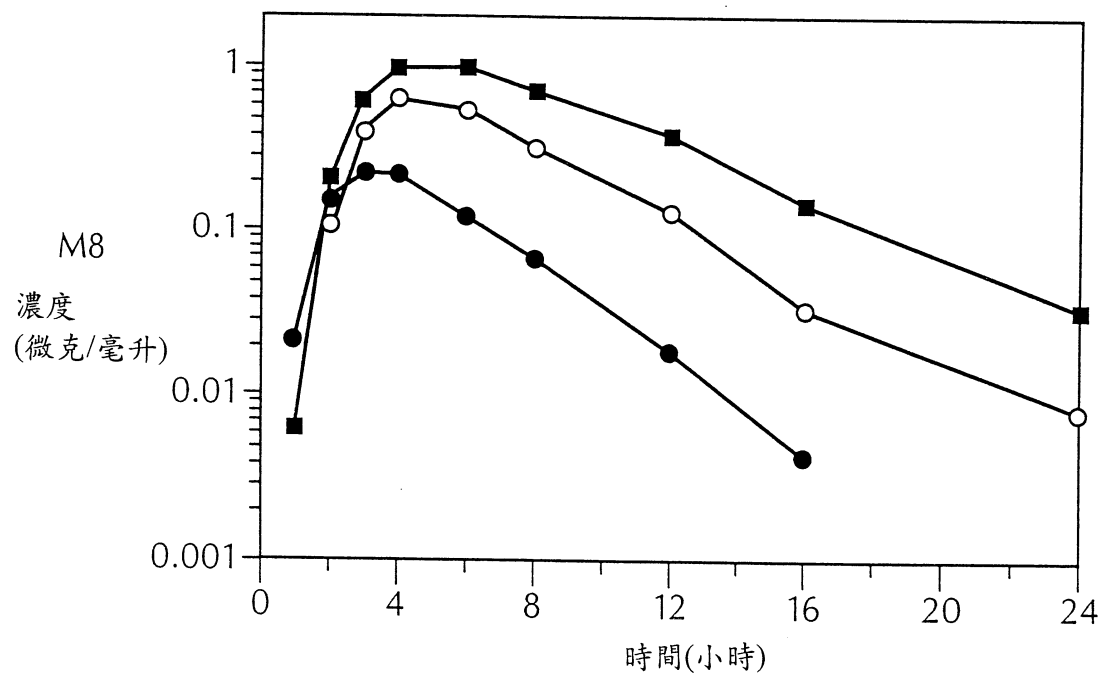


圖 10B

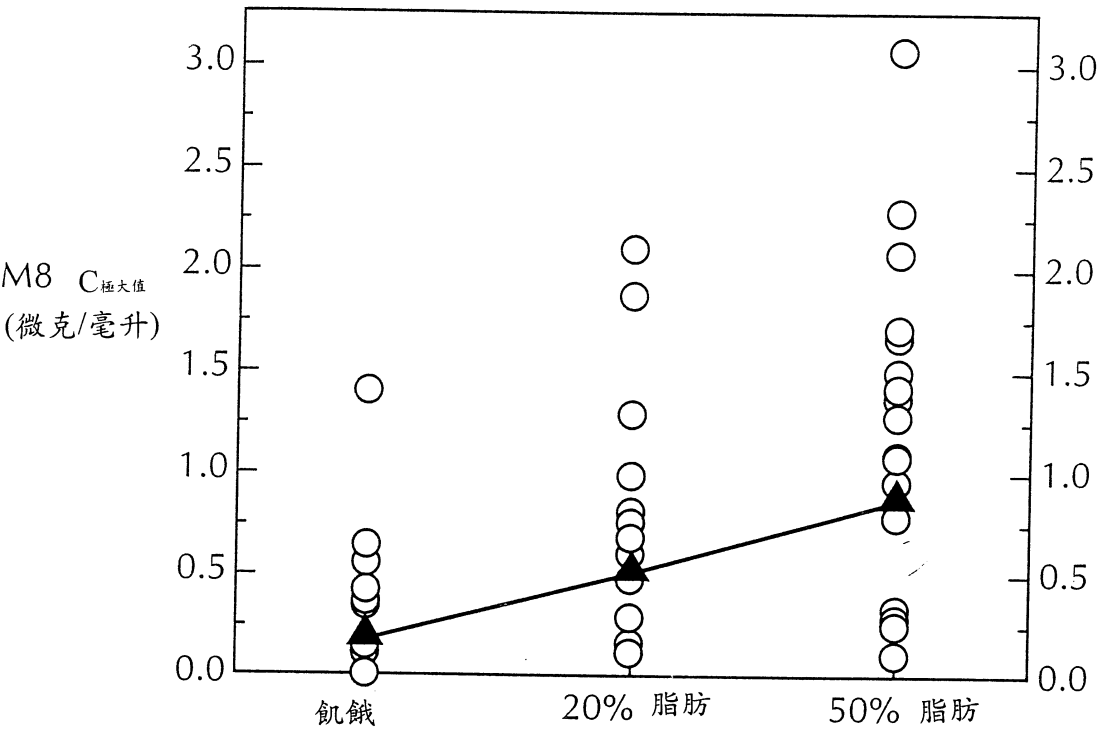


圖 11A

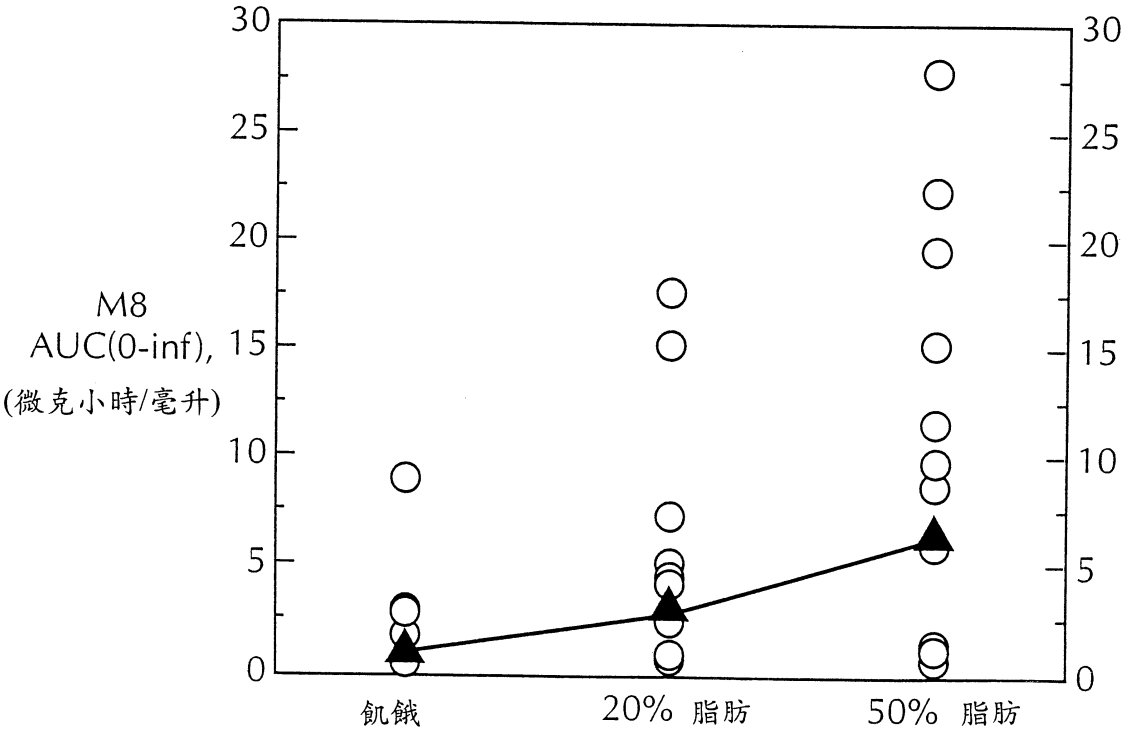


圖 11B

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無 元件代表符號)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)