

(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2006-515624
(P2006-515624A)

(43) 公表日 平成18年6月1日(2006.6.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A61K 31/513 (2006.01)	A61K 31/513	4C063
A61K 31/675 (2006.01)	A61K 31/675	4C076
C07D 411/04 (2006.01)	C07D 411/04	4C084
A61P 31/12 (2006.01)	A61P 31/12	4C086
A61P 31/18 (2006.01)	A61P 31/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-500943 (P2006-500943)	(71) 出願人	500029420 ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
(86) (22) 出願日	平成16年1月13日 (2004.1.13)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成17年7月12日 (2005.7.12)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/000868	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開番号	W02004/064846		
(87) 国際公開日	平成16年8月5日 (2004.8.5)		
(31) 優先権主張番号	60/440, 308		
(32) 優先日	平成15年1月14日 (2003.1.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/440, 246		
(32) 優先日	平成15年1月14日 (2003.1.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組み合わせ抗ウイルス療法のための組成物および方法

(57) 【要約】

本発明は、9 - [R - 2 - [[(S) - [[(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] アミノ] - フェノキシホスフィニル] メトキシ] プロピル] アデニン (GS - 7340) および (2 R , 5 S , シス) - 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル) - (1 H) - ピリミジン - 2 - オン (エムトリシタピン、(-) - シス F T C、E m t r i v a^{T M}) ならびにそれらの生理学的に機能的な誘導体の治療用組み合わせに関する。この組み合わせは、H I V 感染症 (ヌクレオシドインヒビターおよび/または非ヌクレオシドインヒビターに対して耐性を有する H I V 変異体による感染症が挙げられる) の処置において有用であり得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

感染した動物における HIV 感染症の症状または影響の処置または予防のための方法であって、該方法が、該動物に、治療的に有効な量の組み合わせを投与する工程を包含し、該組み合わせが、9 - [R - 2 - [[(S) - [[(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] アミノ] - フェノキシホスフィニル] メトキシ] プロピル] アデニン (G S - 7 3 4 0) もしくはその生理学的に機能的な誘導体、および (2 R , 5 S , シス) - 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル) - (1 H) - ピリミジン - 2 - オン (エムトリシタピン) もしくはその生理学的に機能的な誘導体を含む、方法。

10

【請求項 2】

前記組み合わせが、G S - 7 3 4 0 およびエムトリシタピンを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記組み合わせが、約 1 5 0 m g の G S - 7 3 4 0 および約 2 0 0 m g のエムトリシタピンを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

G S - 7 3 4 0 またはその生理学的に機能的な誘導体およびエムトリシタピンまたはその生理学的に機能的な誘導体が、約 1 : 5 0 ~ 約 5 0 : 1 の重量比で存在する、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

G S - 7 3 4 0 またはその生理学的に機能的な誘導体およびエムトリシタピンまたはその生理学的に機能的な誘導体が、約 1 : 1 0 ~ 約 1 0 : 1 の重量比で存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

G S - 7 3 4 0 またはその生理学的に機能的な誘導体およびエムトリシタピンまたはその生理学的に機能的な誘導体が、各々、単位投薬形態あたり約 1 m g ~ 約 1 0 0 0 m g の量で存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

G S - 7 3 4 0 またはその生理学的に機能的な誘導体およびエムトリシタピンまたはその生理学的に機能的な誘導体が、各々、単位投薬形態あたり約 1 0 0 m g ~ 約 3 0 0 m g の量で存在する、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 8】

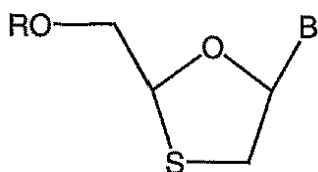
G S - 7 3 4 0 がフマル酸塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

感染した動物における HIV 感染症の症状または影響の処置または予防のための方法であって、該方法が、該動物に、治療的に有効な量の組み合わせを投与する工程を包含し、該組み合わせが、9 - [R - 2 - [[(S) - [[(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] アミノ] - フェノキシホスフィニル] メトキシ] プロピル] アデニン (G S - 7 3 4 0) またはその生理学的に機能的な誘導体、および式：

40

【化 1】



の化合物を含み、

ここで B は、アデニン、グアニン、シトシン、ウラシル、チミン、7 - デアザアデニン、7 - デアザグアニン、7 - デアザ - 8 - アザグアニン、7 - デアザ - 8 - アザアデニン

50

、イノシン、ネブラリン、ニトロピロール、ニトロインドール、2-アミノプリン、2-アミノ-6-クロロプリン、2,6-ジアミノプリン、ヒポキサンチン、プソイドウリジン、5-フルオロシトシン、5-クロロシトシン、5-プロモシトシン、5-ヨードシトシン、プソイドシトシン、プソイドイソシトシン、5-プロピニルシトシン、イソシトシン、イソグアニン、7-デアザグアニン、2-チオピリミジン、6-チオグアニン、4-チオチミン、4-チオウラシル、 O^6 -メチルグアニン、 N^6 -メチルアデニン、 O^4 -メチルチミン、5,6-ジヒドロチミン、5,6-ジヒドロウラシル、4-メチルインドール、およびピラゾロ[3,4-D]ピリミジンから選択され；そして

Rは、H、 $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル、 $C_1 \sim C_{18}$ の置換アルキル、 $C_2 \sim C_{18}$ のアルケニル、 $C_2 \sim C_{18}$ の置換アルケニル、 $C_2 \sim C_{18}$ のアルキニル、 $C_2 \sim C_{18}$ の置換アルキニル、 $C_6 \sim C_{20}$ のアリール、 $C_6 \sim C_{20}$ の置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ の複素環、 $C_2 \sim C_{20}$ の置換複素環、ホスホネート、ホスホホスホネート、ジホスホホスホネート、ホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、ポリエチレンオキシ、およびプロドラッグ部分から選択される、方法。

10

【請求項10】

前記組み合わせが、エムトリシタピンの生理学的に機能的な誘導体を含み、該誘導体が(2R, 5S, シス)-4-アミノ-1-(2-ヒドロキシメチル-1,3-オキサチオラン-5-イル)-(1H)-ピリミジン-2-オン(3TC)である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

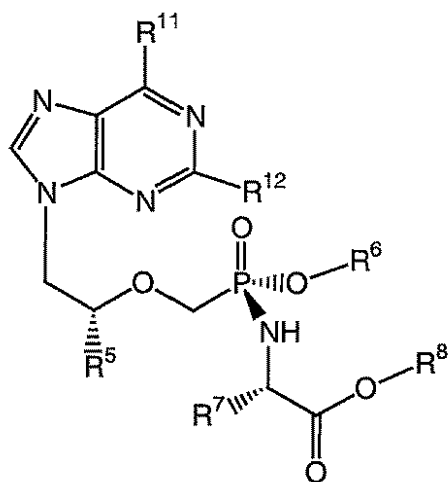
前記組み合わせが、エムトリシタピンの生理学的に機能的な誘導体を含み、該誘導体が、鏡像異性体(2R, 5S, シス)-4-アミノ-5-フルオロ-1-(2-ヒドロキシメチル-1,3-オキサチオラン-5-イル)-(1H)-ピリミジン-2-オンおよび(2S, 5R, シス)-4-アミノ-5-フルオロ-1-(2-ヒドロキシメチル-1,3-オキサチオラン-5-イル)-(1H)-ピリミジン-2-オンのラセミ混合物である、請求項1に記載の方法。

20

【請求項12】

前記組み合わせが、GS-7340の生理学的に機能的な誘導体、またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を含み、該誘導体が構造：

【化2】



30

40

を有し、

ここで R^5 は、Hもしくは CH_3 であり； R^6 および R^8 は、H、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ の置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ のアリール、 $C_6 \sim C_{20}$ の置換アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ のアリールアルキルおよび $C_6 \sim C_{20}$ の置換アリールアルキルから独立して選択され； R^7 は、任意の天然に存在するアミノ酸もしくは任意の薬学的に受容可能なアミノ酸の側鎖であり、ここで該側鎖がカルボキシルを含む場合には、該カルボキシル基は、必要に応じて、アルキル基もしくはアリール基でエステル化されており； R^{11} は

50

、アミノ、アルキルアミノ、オキソ、またはジアルキルアミノであり；そして R^{1 2} は、アミノまたは H である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

R⁷ が、H、CH₃ または CH(CH₃)₂ である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

R⁶ が、フェニルである、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

R⁸ が、CH₃、CH₂CH₃、または CH(CH₃)₂ である、請求項 1 2 に記載の方法。

10

【請求項 1 6】

GS - 7340 またはその生理学的に機能的な誘導体、およびエムトリシタピンまたはその生理学的に機能的な誘導体が、連続して投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記組み合わせが、単一の組み合わせられた処方物として投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記単一の組み合わせられた処方物が、感染したヒトに、1 日あたり 1 回で投与される、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記動物が、ヒトである、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 2 0】

前記組み合わせが、第 3 の活性成分をさらに含み、該第 3 の活性成分が、プロテアーゼインヒビター (PI)、ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター (NRTI)、非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター (NNRTI)、およびインテグラーゼインヒビターから選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記第 3 の活性成分が、フマル酸テノホビルジソプロキシルである、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記組み合わせが、薬学的に受容可能な流動促進剤をさらに含み、該流動促進剤が二酸化ケイ素、粉末化セルロース、微結晶性セルロース、ステアリン酸金属塩、アルミニウムケイ酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、コーンスターチ、炭酸マグネシウム、アスベスト不含のタルク、ステアロウエト C、デンプン、デンプン 1500、ラウリル硫酸マグネシウム、酸化マグネシウム、およびこれらの組み合わせから選択される、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 2 3】

前記ステアリン酸金属塩が、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、およびこれらの組み合わせから選択される、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

薬学的処方物であって、該薬学的処方物が、9 - [R - 2 - [[(S) - [[(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル)エチル]アミノ] - フェノキシホスフィニル]メトキシ]プロピル]アデニン (GS - 7340) またはその生理学的に機能的な誘導体、および (2R, 5S, シス) - 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル) - (1H) - ピリミジン - 2 - オン (エムトリシタピン) またはその生理学的に機能的な誘導体を含む、薬学的処方物。

40

【請求項 2 5】

一つ以上の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤をさらに含む、請求項 2 4 に記載の薬学的処方物。

【請求項 2 6】

50

前記薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤が、糊化デンプン、クロスカルメローゼナトリウム、ポビドン、ラクトース水和物、微結晶性セルロース、およびステアリン酸マグネシウム；ならびにこれらの組み合わせから選択される、請求項 25 に記載の薬学的処方物。

【請求項 27】

GS - 7340 またはその生理学的に機能的な誘導体およびエムトリシタピンまたはその生理学的に機能的な誘導体が、1 : 50 ~ 50 : 1 の重量比で存在する、請求項 24 に記載の薬学的処方物。

【請求項 28】

GS - 7340 またはその生理学的に機能的な誘導体およびエムトリシタピンまたはその生理学的に機能的な誘導体が、1 : 10 ~ 10 : 1 の重量比で存在する、請求項 24 に記載の薬学的処方物。

10

【請求項 29】

単位投薬形態である、請求項 24 に記載の薬学的処方物。

【請求項 30】

GS - 7340 またはその生理学的に機能的な誘導体およびエムトリシタピンまたはその生理学的に機能的な誘導体が、各々かつ個々に、単位投薬形態 1 つあたり 100 mg ~ 1000 mg の量で存在する、請求項 29 に記載の薬学的処方物。

【請求項 31】

GS - 7340 およびエムトリシタピンを含む、請求項 24 に記載の薬学的処方物。

20

【請求項 32】

約 150 mg の GS - 7340 および約 200 mg のエムトリシタピンを含む、請求項 31 に記載の薬学的処方物。

【請求項 33】

経口投与に適切な、請求項 24 に記載の薬学的処方物。

【請求項 34】

錠剤またはカプセル剤の形態である、請求項 30 に記載の薬学的処方物。

【請求項 35】

感染したヒトへの 1 日あたり 1 回の投与に適切な、請求項 30 に記載の薬学的処方物。

【請求項 36】

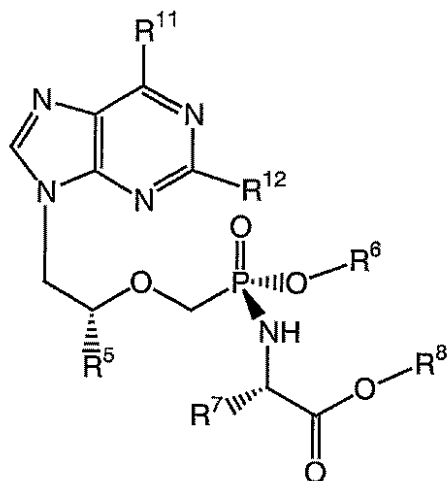
エムトリシタピンの生理学的に機能的な誘導体を含み、該誘導体が (2R, 5S, シス) - 4 - アミノ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル) - (1H) - ピリミジン - 2 - オン (3TC) である、請求項 24 に記載の薬学的処方物。

30

【請求項 37】

GS - 7340 の生理学的に機能的な誘導体、またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を含み、該誘導体が構造：

【化 3】



40

50

を有し、

ここで R^5 は、H または CH_3 であり； R^6 および R^8 は、H、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル、 $C_1 \sim C_6$ の置換アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ のアリール、 $C_6 \sim C_{20}$ の置換アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ のアリールアルキルおよび $C_6 \sim C_{20}$ の置換アリールアルキルから独立して選択され； R^7 は、任意の天然アミノ酸もしくは任意の薬学的に受容可能なアミノ酸の側鎖であり、ここで該側鎖がカルボキシルを含む場合には、該カルボキシル基は、必要に応じて、アルキル基もしくはアリール基でエステル化されており； R^{11} は、アミノ、アルキルアミノ、オキソ、またはジアルキルアミノであり；そして R^{12} は、アミノまたは H である、

請求項 24 に記載の薬学的処方物。

10

【請求項 38】

R^7 が、H、 CH_3 または $CH(CH_3)_2$ である、請求項 37 に記載の薬学的処方物。

【請求項 39】

R^6 が、フェニルである、請求項 37 に記載の薬学的処方物。

【請求項 40】

R^8 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ である、請求項 37 に記載の薬学的処方物。

【請求項 41】

患者用パックであって、該患者用パックが、9 - [R - 2 - [[(S) - [[(S) - 1 - (イソプロポキシカルボニル) エチル] アミノ] - フェノキシホスフィニル] メトキシ] プロピル] アデニン (GS - 7340) および (2R , 5S , シス) - 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル) - (1H) - ピリミジン - 2 - オン (エムトリシタピン) から選択される少なくとも一つの活性成分、ならびに GS - 7340 およびエムトリシタピンと一緒に組み合わされた使用に関する指示を含む情報掲載物、を備える、患者用パック。

20

【請求項 42】

100 ~ 1000 mg の GS - 7340 および 100 ~ 1000 mg のエムトリシタピンを共処方した丸剤、錠剤、キャプレット、またはカプセル剤を備える、請求項 41 に記載の患者用パック。

30

【請求項 43】

300 mg の GS - 7340 および 200 mg のエムトリシタピンを共処方した丸剤、錠剤、キャプレット、またはカプセル剤を含む、請求項 41 に記載の患者用パック。

【請求項 44】

100 ~ 1000 mg の GS - 7340 および 100 ~ 1000 mg のエムトリシタピンの別々の丸剤、錠剤、キャプレット、またはカプセル剤を含む、請求項 41 に記載の患者用パック。

【請求項 45】

150 mg の GS - 7340 および 200 mg のエムトリシタピンの別々の丸剤、錠剤、キャプレット、またはカプセル剤を含む、請求項 44 に記載の患者用パック。

40

【請求項 46】

GS - 7340 およびエムトリシタピンの、化学的に安定な組み合わせ。

【請求項 47】

前記組み合わせが、薬学的投薬形態である、請求項 46 に記載の化学的に安定な組み合わせ。

【請求項 48】

前記投薬形態が、経口用である、請求項 47 に記載の化学的に安定な組み合わせ。

【請求項 49】

第3の抗ウイルス剤をさらに含む、請求項 46 ~ 48 に記載の化学的に安定な組み合わせ。

50

【請求項 50】

前記第3の抗ウイルス剤が、NNRTIまたはPIである、請求項49に記載の化学的に安定な組み合わせ。

【請求項 51】

前記第3の抗ウイルス剤が、PIである、請求項50に記載の化学的に安定な組み合わせ。

【請求項 52】

前記第3の抗ウイルス剤が、NNRTIである、請求項50に記載の化学的に安定な組み合わせ。

【請求項 53】

前記第3の抗ウイルス剤が、Reyataz、KaletraまたはSustivaから選択される、請求項49に記載の化学的に安定な組み合わせ。

【請求項 54】

GS-7340およびエムトリシタピンを含む、化学的に安定な経口用薬学的投薬形態。

【請求項 55】

GS-7340、エムトリシタピンおよびReyatazを含む、化学的に安定な経口用薬学的投薬形態。

【請求項 56】

GS-7340、エムトリシタピンおよびKaletraを含む、化学的に安定な経口用薬学的投薬形態。

【請求項 57】

GS-7340、エムトリシタピンおよびSustivaを含む、化学的に安定な経口用薬学的投薬形態。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この通常出願は、仮出願第60/440,308号および同第60/440,246号（ともに2003年1月14日出願）の利益を主張し、これらの仮出願は本明細書中で参考として援用される。

【0002】

（発明の分野）

本発明は、一般に、抗ウイルス活性を有する化合物の組み合わせ、より具体的には抗HIV特性を有する化合物の組み合わせに関する。特に、本発明は、構造的に多様な抗ウイルス剤の化学的に安定な組み合わせに関する。

【背景技術】

【0003】

（発明の背景）

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症および関連する疾患は、世界中での主要な公衆衛生問題である。ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）は、ウイルスの複製に必要とされる、以下の少なくとも三つの酵素をコードする：逆転写酵素（RT）、プロテアーゼ（Pr_t）、およびインテグラーゼ（Int）。逆転写酵素およびプロテアーゼを標的とする薬物は、広く使用されており、特に組み合わせで用いられる場合に有効性を示してきたが、毒性および耐性株の発生がそれらの有用性を制限してきた（Pallellaら、N. Engl. J. Med. (1998) 338: 853~860; Richman, D. Nature (2001) 410: 995~1001）。ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）プロテアーゼ（Pr_t）は、ウイルスの複製に必須であり、承認された抗ウイルス剤にとって有効な標的である。このHIV Pr_tは、そのウイルスのGagポリタンパク質およびGag-Polポリタンパク質を切断し、ウイルスの構造タンパク質（p17、p24、p7およびp6）および上記三つのウイルスの酵素を生産する。RT

10

20

30

40

50

インヒビターを用いる組み合わせ治療は、持続した期間にわたって定量不可能なレベルまでウイルスの複製を抑制することにおいて高度に効果的であることが証明されている。また、RTインヒビターおよびPr tインヒビター（PI）を用いる組み合わせ治療は、HIVの複製を抑制することにおいて相乗的な効果を示した。残念ながら、高い百分率（代表的には、30～50%）の患者は、現在、薬物耐性の発生、複雑な投与レジメンの不遵守、薬物動態学的相互作用、毒性および効力の欠如に起因して、組み合わせ治療に失敗している。それゆえに、変異HIV株に対して活性であり、明確な耐性プロフィール、より少ない副作用、それほど複雑でない投薬スケジュールを有し、そして経口的に活性である新しいHIV-1インヒビターに対する必要が存在する。特に、それほど煩わしくない投薬レジメン（最適にはできるだけ少ない丸剤での、1日あたり1回の経口投与など）に対する必要が存在する。

10

【0004】

化合物の組み合わせの使用は、低減された毒性を有しながら等価な抗ウイルス効果、または薬物効力の増加をもたらす得る。より低い全薬物投与量は、HIVの薬物耐性改変体の出現の頻度を低下させ得る。多くの異なる方法が使用され、一緒に作用する化合物の組み合わせの効果が異なるアッセイ系で調べられてきた（Furman WO 02/068058）。丸剤の負荷が減少し、投薬スケジュールが単純化される場合には、そして必要に応じて化合物どうしの相乗効果が発生する場合には、より少ない投与量は、より良好な患者のコンプライアンスを予測する（Loveday, C. 「Nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance」 (2001) J A I D S Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 26: S10～S24）。AZT（zidovudineTM、3'-アジド、3'-デオキシチミジン）は、逆転写以外のHIV-1複製工程で作用する薬剤（組換え型可溶性CD4カスタノスペルミンおよび組換え型インターフェロン-などが挙げられる）と組み合わせ、インビトロでの相乗的な抗ウイルス活性を実証する。しかしながら、化合物の組み合わせが、増加した細胞傷害性を生じ得ることに留意しなければならない。例えば、AZTおよび組換え型インターフェロン-は、正常なヒトの骨髄前駆細胞に、増加した細胞傷害性効果を有する。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0005】

抗ウイルス剤の組み合わせの化学的安定性は、共処方（co-formulation）の成功の重要な局面であり、そして本発明は、そのような組み合わせの例を提供する。

【0006】

特定のウイルス（例えば、HIV）に感染した患者の処置のための経口的に活性な薬物の新しい組み合わせであって、増加した治療安全性および治療効力を提供し、より低い耐性を賦与し、そしてより高い患者のコンプライアンスを予測する新しい組み合わせに対する必要が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

40

（発明の要旨）

本発明は、抗ウイルス性化合物の組み合わせ、特にHIVの阻害のための組成物および方法を提供する。例示的な局面では、本発明は、GS-7340およびエムトリシタピンの組み合わせを含み、その組み合わせは抗HIV活性を有する。GS-7340およびエムトリシタピンの組み合わせは、化学的に安定であり、かつ、相乗的であって/またはGS-7340およびエムトリシタピンの一方または両方の副作用を低減するかのいずれかである。増加した患者のコンプライアンスは、より低い丸剤負荷および単純化された投薬スケジュールを考慮すれば、有望である。

【0008】

本発明は、9-[R-2-[[[（S）-[[（S）-1-（イソプロポキシカルボニル

50

〕エチル〕アミノ〕-フェノキシホスフィニル〕メトキシ〕プロピル〕アデニン(GS-7340)および(2R, 5S, シス)-4-アミノ-5-フルオロ-1-(2-ヒドロキシメチル-1, 3-オキサチオラン-5-イル)-(1H)-ピリミジン-2-オン(エムトリシタピン)の治療用組み合わせ、ならびにHIV感染症(ヌクレシドインヒビターおよび/または非ヌクレシドインヒビターに対する耐性を有するHIV変異体による感染症が挙げられる)の処置におけるそれらの使用に関する。本発明はまた、GS-7340およびエムトリシタピンの上記組み合わせの薬学的組成物および薬学的処方物に関する。本発明の別の局面は、GS-7340の生理学的に機能的な誘導体およびエムトリシタピンの生理学的に機能的な誘導体(FTCおよび3TCを含む)を含む薬学的処方物である。

10

【0009】

FTCは、4-アミノ-5-フルオロ-1-(2-ヒドロキシメチル-1, 3-オキサチオラン-5-イル)-(1H)-ピリミジン-2-オンであり、そのすべてのジアステレオマー、鏡像異性体、および混合物を、任意の割合で含む。例えば、FTCは、その単一の鏡像異性体のエムトリシタピンを含む。

【0010】

本発明の治療用組み合わせ、ならびに薬学的組成物および薬学的処方物は、ホスホンアミデートPMEA化合物またはPMPA化合物と、FTCまたは(2R, 5S, シス)-4-アミノ-1-(2-ヒドロキシメチル-1, 3-オキサチオラン-5-イル)-(1H)-ピリミジン-2-オン(3TC、ラミブジン、EpivirTM)との組み合わせを含み、そしてHIV感染症の処置におけるそれらの使用を含む。

20

【0011】

本発明の一つの局面は、感染した動物におけるHIV感染症の症状もしくは影響の処置または予防のための方法であって、その方法は、治療的に有効な量の処方物をこの動物に投与する(すなわち、処置する)工程を包含し、この処方物は、9-[R-2-[[S)-[[S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]アミノ]-フェノキシホスフィニル]メトキシ]プロピル]アデニン(GS-7340)もしくはその生理学的に機能的な誘導体、および(2R, 5S, シス)-4-アミノ-5-フルオロ-1-(2-ヒドロキシメチル-1, 3-オキサチオラン-5-イル)-(1H)-ピリミジン-2-オン(エムトリシタピン)もしくはその生理学的に機能的な誘導体を含む。

30

【0012】

本発明の別の局面は、治療用組み合わせの単位投薬形態であり、この治療用組み合わせは、GS-7340およびエムトリシタピン、またはそれらの生理学的に機能的な誘導体を含む。その単位投薬形態は、経口経路または他の経路による投与のために処方され得、そしてその構造的に多様な成分の特性を考慮すれば、その単位投薬形態は、予想外に化学的に安定である。

【0013】

本発明の別の局面は、化学的に安定な組み合わせの抗ウイルス性組成物に関し、この抗ウイルス性組成物は、GS-7340およびエムトリシタピンを含む。本発明のさらなる局面では、GS-7340およびエムトリシタピンのこの化学的に安定な組み合わせは、第3の抗ウイルス剤をさらに含む。この3成分混合物では、その第3の抗ウイルス剤との組み合わせを可能にするために、GS-7340およびエムトリシタピンの独特の化学的安定性が利用される。特に有用な第3の薬剤としては、表Aの薬剤が挙げられるが、これらは例としてであり、限定するものとしてではない。好ましくは、この第3の成分は、ヒトにおける抗ウイルス用途のために承認された薬剤であり、より好ましくは、それは、NNRTIまたはプロテアーゼインヒビター(PI)であり、さらにより好ましくは、それはNNRTIである。特に好ましい実施形態では、本発明は、エファビレンズ(efavirenz)と一緒に、GS-7340およびエムトリシタピンの化学的に安定な混合物の組み合わせに関する。

40

【0014】

50

本発明の別の局面は、患者用パックであって、この患者用パックは、GS-7340、エムトリシタピン、および他の抗ウイルス剤から選択される少なくとも一つの活性成分、代表的には二つの活性成分、そして必要に応じて三つの活性成分、ならびにGS-7340およびエムトリシタピンの一緒に組み合わせられた使用に関する指示を含む情報掲載物を備える。

本発明の別の局面は、本明細書上記の組み合わせを調製するためのプロセスであり、このプロセスは、GS-7340およびエムトリシタピンの組み合わせを医薬中で関連させ、抗ウイルス効果を提供する。本発明のさらなる局面では、上記のウイルス性感染症またはウイルスによる状態のいずれかの処置のための医薬の製造における、本発明の組み合わせの使用が提供される。

10

【0015】

(発明の詳細な説明)

本発明は、列挙される実施形態と関連して記載されるが、その一方でそれらの実施形態が、本発明をそれらの実施形態に限定することは意図されていないことが理解される。反対に、本発明はすべての代替物、改変物、および等価物に及ぶことが意図されており、それらのすべての代替物、改変物、および等価物は、特許請求の範囲により規定されるような本発明の範囲内に含まれ得る。

【0016】

(定義)

そうではないと明記されない限り、本明細書中で使用される場合の以下の用語および語句は、以下の意味を有することが意図されている：

20

商品名が本明細書中で使用される場合には、出願人は、その商品名の製品およびその商品名の製品の活性な薬学的成分を独立に含むことを意図している。

【0017】

用語「化学的安定性」とは、組み合わせられたその二つの主要な抗ウイルス剤が、実質的に化学的分解に対して安定であることを意味する。好ましくは、それらはその組み合わせ製品の商業的に有用な貯蔵寿命を許容するのに十分に、物理的な組み合わせ状態において安定である。代表的には、「化学的に安定」とは、その二つの成分が物理的組み合わせ状態にされて薬学的投薬形態を形成した場合に、その混合物の第1の成分が、第2の成分を分解する作用をしないことを意味する。より代表的には、「化学的に安定」とは、第1の成分の酸性が第2の成分の酸分解を触媒しないこと、またはそうでない場合には第2の成分の酸分解を促進しないことを意味する。例として、そして限定でないとして、本発明の一つの局面では、「化学的に安定」とは、GS-7340が、エムトリシタピンの酸性により実質的に分解されないことを意味する。本文脈で「実質的に」とは、上記製品が薬学的投薬形態にある場合に、24時間の間にわたって、GS-7340の約10%未満の酸分解、好ましくは約1%未満の酸分解、より好ましくは約0.1%未満の酸分解、さらにより好ましくは約0.01%未満の酸分解を意味する。

30

【0018】

用語「相乗作用」および「相乗的」とは、一緒に用いられる化合物によって達成される効果が、その化合物を別々に用いることから生じる効果の合計よりも大きいこと、すなわち別個に投与される二つの活性成分に基づいて予測されるものより大きいことを意味する。相乗効果が達成され得るのは、化合物が以下の場合である：(1) 共処方されて投与されるか、もしくは組み合わせられた処方物の状態で同時に送達される場合；(2) 別個の処方物として、交互にもしくは並行して送達される場合；または(3) ある他のレジメンによる場合。交替治療で送達される場合には、相乗効果は、その化合物が、例えば別個の錠剤、丸剤もしくはカプセル剤で、または別個の注射器で別々の注射によって、連続して投与されるか、または順次送達される場合に獲得され得る。一般に、交替治療のあいだ、各活性成分の有効投薬量は、順次(すなわち、連続して)投与され、一方で組み合わせ治療では、二つ以上の活性成分の有効投薬量は一緒に投与される。相乗的な抗ウイルス効果は、その組み合わせの個々の成分の、予測される純粋に相加的な効果よりも大きい抗ウイル

40

50

ス効果を示す。

【0019】

用語「生理学的に機能的な誘導体」とは、本発明の組み合わせ中で別の薬学的に活性化化合物と組み合わせで投与された場合に、GS-7340またはエムトリシタピンと等価もしくはほぼ等価な生理学的機能を有する薬学的に活性化化合物を意味する。本明細書中で使用される場合、用語「生理学的に機能的な誘導体」は、任意の生理学的に受容可能な塩、エーテル、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、鏡像異性体、ジアステレオマーまたは一方の立体異性体に富んだ混合物またはラセミ混合物を含む立体異性体、およびレシピエントへの投与によって、そのような化合物もしくはその抗ウイルス活性な代謝産物もしくは残渣を（直接にまたは間接に）提供し得る任意の他の化合物を含む。

10

【0020】

「バイオアベイラビリティ」とは、その薬学的に活性化薬剤が、身体へのその薬剤の導入の後、標的組織に利用可能になる程度である。薬学的に活性化薬剤のバイオアベイラビリティの増大は、患者に対してより効率的かつより効果的な処置を提供し得る。なぜなら、所与の用量について、より多くの薬学的に活性化薬剤が、標的組織部位において利用可能であるからである。

【0021】

本発明の組み合わせの化合物は、「活性成分」または「薬学的に活性化薬剤」と呼ばれ得る。

【0022】

本明細書中で使用される場合の用語「プロドラッグ」とは、生物系に投与される場合に、自発的な化学反応、酵素触媒化学反応、および/または代謝化学反応の結果として、薬物物質（すなわち、活性成分）を生成する、任意の化合物をいう。

20

【0023】

「プロドラッグ部分」とは、代謝の間に、全身的に、細胞内で、加水分解により、酵素切断により、または何らかの他のプロセスによって、活性阻害化合物から分離する不安定な官能基を意味する（Textbook of Drug Design and Development (1991)中の、Bundgaard, Hans, 「Design and Application of Prodrugs」, P. Krosggaard-LarsenおよびH. Bundgaard編、Harwood Academic Publishers, pp. 113~191）。プロドラッグ部分は、溶解性、吸収、および親油性を高め、薬物送達、バイオアベイラビリティおよび効力を最適化することに役立つ。従って、「プロドラッグ」とは、治療的に活性化化合物の共有結合的に改変されたアナログである。

30

【0024】

「アルキル」とは、親のアルカン、アルケン、またはアルキンのただ一つの炭素からの一つの水素原子の除去により誘導される、飽和もしくは不飽和の、分枝鎖炭化水素ラジカル、直鎖炭化水素ラジカル、分枝鎖炭化水素ラジカル、もしくは環状炭化水素ラジカルを意味する。代表的なアルキル基は、1級、2級、3級または環状炭素原子などの1個~18個の飽和炭素および/または不飽和炭素からなる。例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：メチル、Me(-CH₃)、エチル、Et(-CH₂CH₃)、アセチレン(-C≡CH)、エチレン、ビニル(-CH=CH₂)、1-プロピル、n-Pr、n-プロピル(-CH₂CH₂CH₃)、2-プロピル、i-Pr、i-プロピル(-CH(CH₃)₂)、アリル(-CH₂CH=CH₂)、プロパルギル(-CH₂C≡CH)、シクロプロピル(-C₃H₅)、1-ブチル、n-Bu、n-ブチル(-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-プロピル、i-Bu、i-ブチル(-CH₂CH(CH₃)₂)、2-ブチル、s-Bu、s-ブチル(-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-メチル-2-プロピル、t-Bu、t-ブチル(-C(CH₃)₃)、1-ペンチル、n-ペンチル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)₂)、

40

50

2 - メチル - 2 - ブチル (- C (C H ₃)₂ C H ₂ C H ₃)、シクロペンチル (- C ₅ H ₉)、3 - メチル - 2 - ブチル (- C H (C H ₃) C H (C H ₃)₂)、3 - メチル - 1 - ブチル (- C H ₂ C H ₂ C H (C H ₃)₂)、2 - メチル - 1 - ブチル (- C H ₂ C H (C H ₃) C H ₂ C H ₃)、1 - ヘキシル (- C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₃)、5 - ヘキセニル (- C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H = C H ₂)、1 - ヘキシル (- C H (C H ₃) C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₃)、3 - ヘキシル (- C H (C H ₂ C H ₃) (C H ₂ C H ₂ C H ₃))、シクロヘキシル (- C ₆ H ₁₁)、2 - メチル - 2 - ペンチル (- C (C H ₃)₂ C H ₂ C H ₂ C H ₃)、3 - メチル - 2 - ペンチル (- C H (C H ₃) C H (C H ₃) C H ₂ C H ₃)、4 - メチル - 2 - ペンチル (- C H (C H ₃) C H ₂ C H (C H ₃)₂)、3 - メチル - 3 - ペンチル (- C (C H ₃) (C H ₂ C H ₃)₂)、2 - メチル - 3 - ペンチル (- C H (C H ₂ C H ₃) C H (C H ₃)₂)、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル (- C (C H ₃)₂ C H (C H ₃)₂)、および 3, 3 - ジメチル - 2 - ブチル (- C H (C H ₃) C (C H ₃)₃)。

10

【0025】

「アリール」とは、親の芳香族環系のただ一つの炭素原子からの一つの水素原子の除去により誘導される、6個～20個の炭素原子の1価の芳香族炭化水素ラジカルを意味する。代表的なアリール基としては、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニルなどから誘導されるラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

「アリールアルキル」とは、炭素原子（代表的には、末端炭素原子または s p ³ 炭素原子）に結合した水素原子の一つがアリールラジカルで置換されている非環状アルキルラジカルをいう。代表的なアリールアルキル基としては、ベンジル、2 - フェニルエタン - 1 - イル、2 - フェニルエテン - 1 - イル、ナフチルメチル、2 - ナフチルエタン - 1 - イル、2 - ナフチルエテン - 1 - イル、ナフトベンジル、2 - ナフトフェニルエタン - 1 - イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。このアリールアルキル基は、6個～20個の炭素原子を有し、例えば、そのアリールアルキル基のアルキル部分（アルカニル基、アルケニル基またはアルキニル基を含む）が1個～6個の炭素原子であり、そしてそのアリール部分が5個～14個の炭素原子である。

20

【0027】

「置換アルキル」、「置換アリール」、および「置換アリールアルキル」とは、それぞれ、一つ以上の水素原子が、各々独立して置換基で置換されている、アルキル、アリール、およびアリールアルキルを意味する。代表的な置換基としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない： - X、- R、- O⁻、- OR、- SR、- S⁻、- NR₂、- NR₃、= NR、- CX₃、- CN、- OCN、- SCN、- N=C=O、- NCS、- NO、- NO₂、= N₂、- N₃、NC(=O)R、- C(=O)R、- C(=O)NRR、- S(=O)₂O⁻、- S(=O)₂OH、- S(=O)₂R、- OS(=O)₂OR、- S(=O)₂NR、- S(=O)R、- OP(=O)O₂RR、- P(=O)O₂RR、- P(=O)(O⁻)₂、- P(=O)(OH)₂、- C(=O)R、- C(=O)X、- C(S)R、- C(O)OR、- C(O)O⁻、- C(S)OR、- C(O)SR、- C(S)SR、- C(O)NRR、- C(S)NRR、- C(NR)NRR（ここで、各 X は、独立して、ハロゲン（F、Cl、Br、または I）であり；そして各 R は、独立して、- H、アルキル、アリール、複素環、またはプロドラッグ部分である）。

30

40

【0028】

「ヘテロアリール」および「複素環」とは、一つ以上の環原子がヘテロ原子（例えば、窒素、酸素、および硫黄）である環系をいう。複素環は以下に記載される：K a t r i t z k y, A l a n R., R e e s, C. W., および S c r i v e n, E. C o m p r e h e n s i v e H e t e r o c y c l i c C h e m i s t r y (1 9 9 6) P e r g a m o n P r e s s ; P a q u e t t e, L e o A ; P r i n c i p l e s o f M o d e r n H e t e r o c y c l i c C h e m i s t r y W. A. B e n j a m i n, N e w Y o r k, (1 9 6 8)、特に、第 1、3、4、6、7、および 9 章；

50

「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950～現在まで)、特に第13、14、16、19、および28巻。例示的な複素環としては、ピロール、インドール、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、2-イミダゾール、4-イミダゾール、3-ピラゾール、4-ピラゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、キノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、3-(1,2,4-N)-トリアゾリル、5-(1,2,4-N)-トリアゾリル、5-テトラゾリル、4-(1-O,3-N)-オキサゾール、5-(1-O,3-N)-オキサゾール、4-(1-S,3-N)-チアゾール、5-(1-S,3-N)-チアゾール、2-ベンゾオキサゾール、2-ベンゾチアゾール、4-(1,2,3-N)-ベンゾトリアゾール、およびベンゾイミダゾールから誘導される置換基(すなわち、ラジカル)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0029】

本明細書中で使用される立体化学の定義および立体化学の規則は、一般に、S.P.Parker編、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company, New York;およびElieil, E.およびWilens, S., Stereochemistry of Organic Compounds(1994)John Wiley & Sons, Inc., New York)に従う。多くの有機化合物が、光学活性な形態で存在する。すなわち、これらは、平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性な化合物を記載する際には、接頭語DおよびL、またはRおよびSが、そのキラル中心のまわりの分子の絶対配置を表すために使用される。接頭語RおよびS、dおよびl、または(+)および(-)は、化合物による平面偏光の回転の符号を表すために使用される。(-)またはlまたはSは、化合物が左旋性であることを意味する。(+)またはdまたはRの接頭語を付けられた化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、立体異性体と呼ばれるこれらの化合物は、これらが互いの鏡像である以外は、同一である。特定の立体異性体もまた、鏡像異性体と呼ばれ、そしてこのような異性体の混合物は、鏡像異性混合物としばしば呼ばれる。鏡像異性体の50:50の混合物は、ラセミ混合物またはラセミ化合物と呼ばれる。用語「ラセミ混合物」および「ラセミ化合物」とは、2つの鏡像異性体種の等モルの混合物(光学活性を欠く)をいう。

20

30

【0030】

用語「キラル」とは、その鏡像相手に重ね合わせることが可能でない特性を有する分子をいうが、用語「アキラル」とは、これらの鏡像相手に重ね合わせることが可能な分子をいう。

【0031】

用語「立体異性体」とは、同一の化学的構成を有するが、空間における原子または基の配置に関して異なる、化合物をいう。

【0032】

「ジアステレオマー」とは、2つ以上のキラルセンターの中心を有し、そしてこれらの分子が互いの鏡像でない、立体異性体をいう。ジアステレオマーは、異なる物理的特性(例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性)を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解能分析手順(例えば、電気泳動およびクロマトグラフィー)のもとで分離し得る。

40

【0033】

「鏡像異性体」とは、互いの重ね合わせることが可能でない鏡像である化合物の2つの立体異性体をいう。

【0034】

(組み合わせの活性成分)

本発明は、一緒に用いられている2つ以上の活性成分の新規の組み合わせを提供する。

50

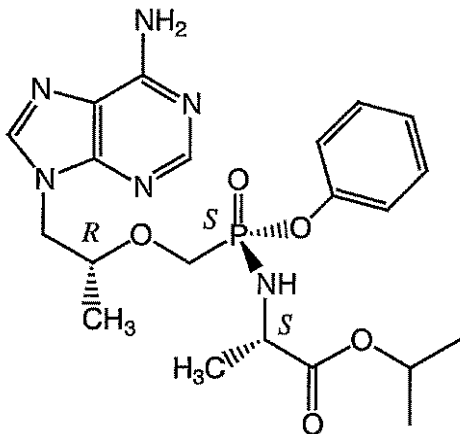
いくつかの実施形態において、相乗的抗ウイルス効果が達成され得る。他の実施形態において、化学的に安定な組み合わせが得られる。この組み合わせは、(1) GS-7340 および生理学的に機能的な誘導体から選択される少なくとも1つの活性成分、ならびに(2) エムトリシタピンおよび生理学的に機能的な誘導体から選択される少なくとも1つの活性成分を含む。用語「相乗的抗ウイルス効果」は、組み合わせの個々の成分(a)および(b)の予想される純粋に相加的な効果よりも大きい抗ウイルス効果を表すために本明細書中で使用される。

【0035】

GS-7340は、9-[(R)-2-[[[(S)-[[[(S)-1-(イソプロポキシカルボニル)エチル]アミノ]-フェノキシホスフィニル]メトキシ]プロピル]アデニンとして公知の抗ウイルス性のプロドラッグであり、以下の構造：

【0036】

【化4】



を有する。

【0037】

GS-7340に対するCAS登録番号としては、379270-37-8が挙げられ、GS-7340のフマル酸塩に対するCAS登録番号としては、379270-38-9が挙げられる。

【0038】

プロドラッグGS-7340は、共有に係る、係属中の出願である米国出願番号第09/909,560号(2001年7月20日出願)、およびBeckerらWO 02/08241の対象である。GS-7340は、イソプロピルアラニルホスホンアミデートであり、テノビル(PMPA)のフェニルエステルプロドラッグである。インビボおよびインビトロの特徴づけは、GS-7340の選択的細胞内活性化が、リンパ組織内の優先的な分布を導くことを示す(Lee W, He G, Mulato A, Delaney W, Eisenberg E, Cihlar T, Xiong S, Miller M, Gill S, Shibata R, Gibbs C International Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2002, 9th Conf: February 24~28, Abs 384-T; 「Evaluation of Cidofovir, Adefovir, Tenofovir and Related Phosphonate Analogs for Inhibition of Orthopoxvirus Replication.」Keith KA, Hitchcock MJM, Lee WA, Holy A, Kern ER(2002) Antiviral Research, 53:3, Abs 95; 「Structure and activity relationship for tenofovir amidates, novel intracellular prodrugs for tenofovir」He GX, Eisenberg EJ, Cihlar T, Chapman H, Le

10

20

30

40

50

e W A Antiviral Research 2001, 50:1, Abs 123)。

【0039】

テノビルプロドラッグに関する前臨床のデータは、チェコ共和国、プラハでの第15回ICARミーティングで提示された。GS-7340が、20~100 μ Mの濃度で牛痘ウイルスおよびワクシニアウイルスに対して活性であることが実証された。GS-7340は、培養中のHIVに対してテノビルよりも、1000倍、より効果的である。GS-7340は、そのリンでS配置を有する。このS配置のジアステレオマーは、R配置をもつジアステレオマーよりも、10倍、より効果的である (Nucleosides, Nucleotides and Their Biological Applications - XIV International Roundtable (Part II), San Francisco, CA, USA)。GS-7340ジアステレオマーおよびGS-7340鏡像異性体の大規模分離が達成された (「Practical synthesis, separation, and stereochemical assignment of the PMPA prodrug GS-7340」, Chapmanら (2001) Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 20(4~7):621~628)。

10

【0040】

インビトロデータは、GS-7340が、様々な細胞型においてHIVおよびHBVに対して効果的であることを示した。イヌおよびアカゲザルにおけるインビボ研究は、その化合物が経口的にバイオアベイラブル(20%)であり、血漿中で安定であり、そしてリンパ組織の内部で選択的に加水分解されることを明らかにした。インビトロで、その最も効き目の強いある化合物は、HIVに対して0.0008 μ MのEC50値を示し、血漿中で103分の半減期を示した。そのプロドラッグは、経口バイオアベイラビリティ、安定性およびリンパ細胞の内部で迅速にテノビルに変換する能力を実証した。GS-7340は、培養中のHIVに対してテノビルよりも、100倍、より効果的であり、そしてそのP基でS配置をもつジアステレオマーは、R配置をもつジアステレオマーよりも、10倍、より効果的である。GS-7340は、HIVおよび他のウイルス性感染症の潜在的な処置のための第I相/第II相試験の段階にある。

20

【0041】

用語「GS-7340」は、3つの指定された中心における立体化学のすべての組み合わせ、ならびにジアステレオマー混合物およびラセミ体混合物を含む。例としては、R, R, R化合物; R, R, S化合物; R, S, R化合物; S, R, R化合物; R, S, S化合物; S, R, S化合物; S, S, R化合物; およびS, S, S化合物ならびにこれらのラセミ体混合物、鏡像異性体に富んだ混合物および部分的にラセミ体の混合物が挙げられる。

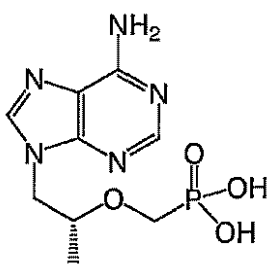
30

【0042】

PMPA (米国特許第4808716号、同第5733788号、同第6057305号) は、以下の構造:

【0043】

【化5】



を有する。

40

50

【0044】

PMPA、テノピルの化学名としては、以下が挙げられる：(R)-9-(2-(ホスホニルメトキシプロピル)アデニン)；およびホスホン酸，[[(1R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル]。CAS登録番号は、147127-20-6である。

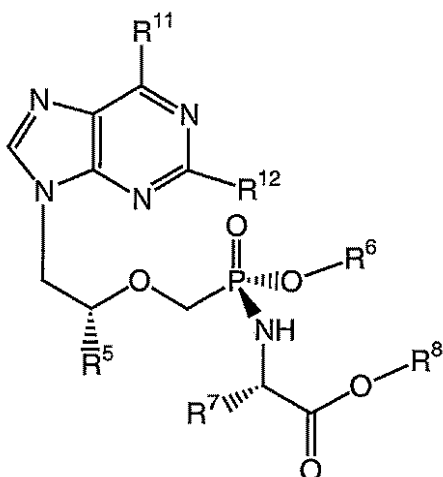
【0045】

GS-7340の生理学的に機能的な誘導体としては、ホスホンアミデートPMEA（アデホビル、9-((R)-2-(ホスホノメトキシ)エチル)アデニン)、およびPMPA化合物が挙げられる。例示的な組み合わせとしては、エムトリシタピンまたは生理学的に機能的な誘導体と組み合わせたホスホンアミデートPMEA化合物またはPMPA化合物が挙げられる。ホスホンアミデートPMEA化合物およびPMPA化合物は、以下の構造：

10

【0046】

【化6】



20

を有し、PMEAではR⁵はHであり、そしてPMPAではR⁵はCH₃である。R⁶およびR⁸は、H、C₁~C₆のアルキル、C₁~C₆の置換アルキル、C₆~C₂₀のアリール、C₆~C₂₀の置換アリール、C₆~C₂₀のアリールアルキル、C₆~C₂₀の置換アリールアルキルから独立して選択される。R⁷は、天然に存在する任意のアミノ酸または薬学的に受容可能な任意のアミノ酸の側鎖であり、R⁷は、その側鎖がカルボキシルを含む場合には、そのカルボキシル基は、必要に応じて、アルキル基もしくはアリール基でエステル化される。例えば、R⁷は、H、CH₃またはCH(CH₃)₂であり得る。R¹¹は、アミノ、アルキルアミノ、オキソ、またはジアルキルアミノである。R¹²は、アミノまたはHである。例示的な実施形態としては、R⁵がメチルであり、R⁶がフェニルであり、そしてR⁸が、メチル、エチル、またはイソプロピルである場合が挙げられる。

30

【0047】

ホスホンアミデートPMEA化合物およびPMPA化合物は、その対応するジアルキルホスホネートから調製され得、そのジアルキルホスホネートは、以下の方法に従って調製され得る：Quastら(1974)Synthesis 490；Stowellら(1990)Tetrahedron Lett. 3261；米国特許第5663159号。

40

【0048】

上記ホスホンアミデートPMEA化合物およびPMPA化合物は、鏡像異性体に富んでいるか、または精製された状態(単一の立体異性体)であり得、ここで、R⁵がHでない場合は、R⁵を有する炭素原子は、R鏡像異性体またはS鏡像異性体であり得る。ホスホンアミデートPMEA化合物およびPMPA化合物は、ラセミ化合物(すなわち、R立体異性体およびS立体異性体の混合物)であり得る。本発明は、ホスホンアミデートPME

50

A化合物およびPMPA化合物のすべての鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物、および富んだ立体異性体混合物を含む。

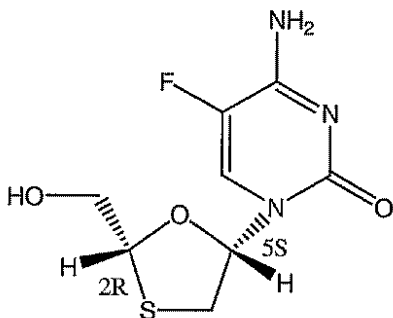
【0049】

エムトリシタピン((-) - シス - FTC、EmtrivaTM) (FTCの単一の鏡像異性体)は、HIVの処置について承認された強力なヌクレオシド逆転写酵素インヒビターである(米国特許第5047407号、同第5179104号、同第5204466号、同第5210085号、同第5486520号、同第5538975号、同第5587480号、同第5618820号、同第5763606号、同第5814639号、同第5914331号、同第6114343号、同第6180639号、同第6215004号; WO 02/070518)。この単一の鏡像異性体エムトリシタピンは、以下の構造:

10

【0050】

【化7】



20

を有する。

【0051】

エムトリシタピンについての化学名としては、以下が挙げられる: (-) - シス - FTC; - L - ヒドロキシメチル - 5 - (5 - フルオロシトシン - 1 - イル) - 1, 3 - オキサチオラン; (2R, 5S) - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル] シトシン; および 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - [1, 3] - (2R, 5S) - オキサチオラン - 5 - イル) - 1H - ピリミジン - 2 - オン。CAS登録番号としては、以下が挙げられる: 143491 - 57 - 0; 143491 - 54 - 7。FTCは、オキサチオラン環の2位および5位に2つのキラル中心を含み、従って、2対の光学異性体(すなわち、鏡像異性体)の形態、ならびにそれらのジアステレオマー混合物およびラセミ混合物の形態で存在し得ることが留意されるべきである。従って、FTCは、シス異性体、もしくはトランス異性体、またはその混合物のいずれかであり得る。シス異性体およびトランス異性体の混合物は、異なる物理的特性を有するジアステレオマーである。各々のシス異性体およびトランス異性体は、2つの鏡像異性体のうちの1つとして、またはその混合物(ラセミ混合物を含む)として存在し得る。本発明は、エムトリシタピンの全ての鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物、および富んだ立体異性体混合物、ならびにその生理学的に機能的な誘導体を含む。例えば、本発明は、鏡像異性体(2R, 5S, シス) - 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル) - (1H) - ピリミジン - 2 - オン(エムトリシタピン)およびその鏡像(2S, 5R, シス) - 4 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル) - (1H) - ピリミジン - 2 - オンの1:1ラセミ混合物、または任意の相対量にある2つの鏡像異性体の混合物のような、生理学的に機能的な誘導体を含む。本発明はまた、FTCのシス体およびトランス体の混合物を含む。

30

40

【0052】

GS - 7340およびエムトリシタピンは、ケトまたはエノールの互変異性体で存在し得、いずれの互変異性体形態の使用も本発明の範囲内であることが理解される。GS - 7

50

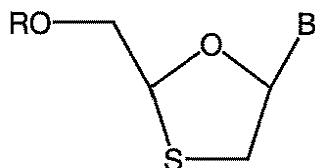
340およびエムトリシタピンは、通常は、本発明の組み合わせにおいて、その対応する鏡像異性体を実質的に含まない状態、つまり約5% w/w以下のその対応する鏡像異性体が存在する状態で利用される。

【0053】

エムトリシタピンの生理学的に機能的な誘導体は、以下の構造：

【0054】

【化8】



10

を有する1,3オキサチオランヌクレオシドを含む。

【0055】

上記1,3オキサチオランヌクレオシド構造において、Bは、相補的核酸塩基または核酸塩基アナログ（例えば、プリン、7-デアザプリン、またはピリミジン）と対合する際にワトソン-クリック水素結合を形成することが可能な、任意の窒素含有複素環式部分を含む核酸塩基である。Bの例としては、以下の天然に存在する核酸塩基が挙げられる：アデニン、グアニン、シトシン、ウラシル、チミン、ならびに天然に存在する核酸塩基の微量成分およびアナログ（例えば、7-デアザアデニン、7-デアザグアニン、7-デアザ-8-アザグアニン、7-デアザ-8-アザアデニン、イノシン、ネブラリン、ニトロピロール、ニトロインドール、2-アミノプリン、2-アミノ-6-クロロプリン、2,6-ジアミノプリン、ヒポキサチン、プソイドウリジン、5-フルオロシトシン、5-クロロシトシン、5-プロモシトシン、5-ヨードシトシン、5-アルキルシトシン（例えば、5-メチルシトシン、）、プソイドシトシン、プソイドイソシトシン、5-プロピニルシトシン、イソシトシン、イソグアニン、7-デアザグアニン、2-チオピリミジン、6-チオグアニン、4-チオチミン、4-チオウラシル、O⁶-メチルグアニン、N⁶-メチルアデニン、O⁴-メチルチミン、5,6-ジヒドロチミン、5,6-ジヒドロウラシル、4-メチルインドール、ピラゾロ[3,4-D]ピリミジン（米国特許第6,143,877号および同第6,127,121号；WO 01/38584）、ならびにエテノアデニン（Fasman (1989)、Practical Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, pp. 385~394, CRC Press, Boca Raton, Fl）。

20

30

【0056】

核酸塩基Bは、天然に生ずる核酸の立体配置において、プリン⁹のN-9間の共有結合を介して（例えば、アデニン-9-イルおよびグアニン-9-イル）、またはピリミジン¹のN-1間の共有結合を介して（例えば、チミン-1-イルおよびシトシン-1-イル）、1,3オキサチオラン部分に結合され得る（Blackburn, G. および Gait, M. 編「DNA and RNA structure」, Nucleic Acids in Chemistry and Biology, 第2版, (1996) Oxford University Press), pp. 15~81）。

40

【0057】

また、上記の1,3オキサチオランヌクレオシド構造において、Rは、H、C₁~C₁₈のアルキル、C₁~C₁₈の置換アルキル、C₂~C₁₈のアルケニル、C₂~C₁₈の置換アルケニル、C₂~C₁₈のアルキニル、C₂~C₁₈の置換アルキニル、C₆~C₂₀のアリール、C₆~C₂₀の置換アリール、C₂~C₂₀の複素環、C₂~C₂₀の置換複素環、ホスホネート、ホスホホスホネート、ジホスホホスホネート、ホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、ポリエチレンオキシ、またはプロドラッグ部分である。

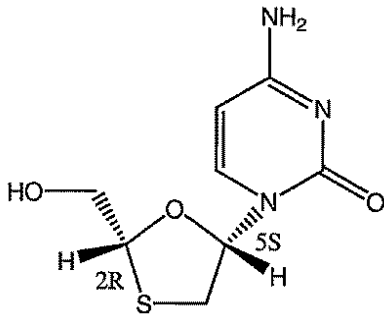
50

【0058】

エムトリシタピンの生理学的に機能的な誘導体はまた、3TC（ラミブジン、EpiVir（登録商標））を含み、3TCは、Combivir（登録商標）（GlaxoSmithKline）としてAZT（ジドブジン）と組み合わせて、HIV-1感染症の処置について、米国で承認された逆転転写酵素インヒビターである。米国特許第5859021号；同第5905082号；同第6177435号；同第5627186号；同第6417191号。3TC（米国特許第5587480号、同第5696254号、同第5618820号、同第5756706号、同第5744596号、同第568164号、同第5466806号、同第5151426号）は、以下の構造：

【0059】

【化9】



を有する。

【0060】

例えば、いくつかの治療的用途に対して、3TCは、GS-7340またはGS-7340の生理学的に機能的な誘導体と組み合わせた、エムトリシタピンの生理学的に機能的な誘導体であり得る。

【0061】

（プロドラッグ）

本発明は、GS-7340およびエムトリシタピンの全てのプロドラッグを含む。GS-7340は、PMPA化合物のプロドラッグ形態である一方で、GS-7340は、有利な特性を与えるさらなるプロドラッグ部分を有し得る。多くの構造的に多様なプロドラッグは、ホスホン酸について記載されている（FreemanおよびRoss、Progress in Medicinal Chemistry 34:112~147（1997））。一般的に使用されるプロドラッグのクラスは、アシルオキシアルキルエステルであり、このアシルオキシアルキルエステルは、カルボン酸に対するプロドラッグ戦略として最初に使用され、次いで、Farquharら（1983）J. Pharm. Sci. 72:324；また、米国特許第4816570号、同第4968788号、同第5663159号、および同第5792756号によって、ホスフェートおよびホスホネートに適用された。引き続いて、そのアシルオキシアルキルエステルは、細胞膜を横切ってホスホン酸を送達するために使用され、そして経口バイオアベイラビリティを高めるために使用された。アシルオキシアルキルエステル戦略の近い改変体である、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステルもまた、本発明の組み合わせの化合物におけるプロドラッグ部分として、経口バイオアベイラビリティを高め得る。リン基のアリールエステル（特に、フェニルエステル）は、経口バイオアベイラビリティを高めることが報告される（DeLambertら（1994）J. Med. Chem. 37:498）。ホスフェートのオルト位にカルボン酸エステルを含有するフェニルエステルもまた、記載されている（KhamneiおよびTorrence、（1996）J. Med. Chem. 39:4109-4115）。ベンジルエステルは、もとのホスホン酸を生成することが報告される。いくつかの場合において、オルト位またはパラ位における置換基は、加水分解を促進させ得る。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを有するベンジルアナログは、酵素（例えば、エステラーゼ、オキシダーゼなど）の作用を介して、フェノール性化合

10

20

30

40

50

物を生成し得、このフェノール性化合物は、今度はベンジル性C-O結合での切断を受け、リン酸およびキノンメチド中間体を生じる。プロドラッグのこのクラスの例は、Mitchellら(1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345; Brookら、WO 91/19721によって記載される。ベンジル性メチレンに結合されるカルボン酸エステル含有基を含むさらに他のベンジル性プロドラッグが記載されている(Glazierら、WO 91/19721)。チオ含有プロドラッグは、ホスホネート薬物の細胞内送達に対して有用であると報告される。これらのプロエステルは、エチルチオ基を含み、このエチルチオ基において、チオール基はアシル基でエステル化されるか、または別のチオール基と結合してジスルフィドを形成するかのいずれかである。このジスルフィドの脱エステル化または還元は、遊離のチオ中間体を生成し、この中間体は、引き続いて、リン酸およびエプスルフィドに分解される(Puechら(1993) Antiviral Res., 22:155~174; Benzarriaら(1996) J. Med. Chem. 39:4958)。環状ホスホン酸エステルもまた、リン含有化合物のプロドラッグとして記載されている。

10

【0062】

本発明に従うプロドラッグエステルは、独立して、以下の基から選択される：(1) GS-7340もしくはエムトリシタピンのモノ-リン酸エステル、ジ-リン酸エステル、およびトリ-リン酸エステルまたは、ヒト被験体への投与の際に上記モノ-リン酸エステル、ジ-リン酸エステル、またはトリ-リン酸エステルを(直接的または間接的に)提供することが可能である任意の他の化合物；(2)カルボン酸エステル、(3)アルキルスルホニルまたはアラキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル)などのスルホン酸エステル；(4)アミノ酸エステル(例えば、アラニン、L-バリルまたはL-イソロイシル)；(5)ホスホネート；および(6)ホスホンアミデートエステル。

20

【0063】

エステル基(1)~(6)は、以下で置換され得る：直鎖状もしくは分枝鎖状のC₁~C₁₈のアルキル(例えば、メチル、n-プロピル、t-ブチル、またはn-ブチル)；C₃~C₁₂のシクロアルキル；アルコキシアルキル(例えば、メトキシメチル)；アリーールアルキル(例えば、ベンジル)；アリーールオキシアルキル(例えば、フェノキシメチル)；C₅~C₂₀のアリーール(例えば、必要に応じて(例えば、ハロゲン、C₁~C₄のアルキル、C₁~C₄のアルコキシ、またはアミノで)置換されたフェニル)；アシルオキシメチルエステル-CH₂OC(=O)R⁹(例えば、POM)、またはアシルオキシメチル炭酸エステル-CH₂OC(=O)OR⁹(例えば、POC)、ここでR⁹は、C₁~C₆のアルキル、C₁~C₆の置換アルキル、C₆~C₂₀のアリーールもしくはC₆~C₂₀の置換アリーールである。例えば、エステル基は、以下であり得る：ピバロイルオキシメトキシ、POM、-CH₂OC(=O)C(CH₃)₃；-CH₂OC(=O)OC(CH₃)₃；またはPOC、-CH₂OC(=O)OCH(CH₃)₂。

30

【0064】

そのようなエステルに存在する例示的なアリーール部分は、フェニル基または置換フェニル基を含む。多くのホスフェートプロドラッグ部分は、米国特許第6312662号；Jonesら(1995) Antiviral Research 27:1~17；Kuceraら(1990) AIDS Res. Hum. Retro Viruses 6:491~501；Piantadosiら(1991) J. Med. Chem. 34:1408~14；Hostellerら(1992) Antimicrob. Agents Chemother. 36:2025~29；Hostetlerら(1990) J. Biol. Chem. 265:6111~27；およびSiddiquiら(1999) J. Med. Chem. 42:4122~28に記載される。

40

【0065】

薬学的に受容可能なプロドラッグとは、宿主の中で代謝されて(例えば、酵素作用によって、または一般的な酸加溶媒分解もしくは塩基加溶媒分解のいずれかによって、加水分解もしくは酸化されて)、活性成分を形成する化合物をいう。本発明の組み合わせの活性

50

成分のプロドラッグの代表的な例は、この活性化合物の官能基部分に生物学的に不安定な保護基を有する。プロドラッグは、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、エステル化、脱エステル化、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、脱リン酸化、または他の官能基交換もしくは官能基変換（このプロドラッグの化学結合の形成または切断を含む）され得る化合物を含む。

【0066】

（薬学的処方物の化学的安定性）

薬学的処方物中の活性成分の化学的安定性は、不純物の生成を最小化し、そして適切な貯蔵寿命を保障することに関連する。本発明の薬学的処方物中の活性成分であるGS-7340およびエムトリシタピンは、比較的小さいpKa値を有し、これは活性成分の酸加水分解を引き起こす可能性を示す。2.65のpKaを有するエムトリシタピン（EmtrivaTM Product Insert, Gilead Sciences, Inc. 2003, gilead.comで入手可能）は、5-フルオロシトシン核酸塩基の加水分解的脱アミノ化を受け、5-フルオロウリジン核酸塩基を生成する。3.8のpKaを有するテノビル（Yuan L.ら「Degradation Kinetics of Oxycarbonyloxymethyl Prodrugs of Phosphonates in Solution」, Pharmaceutical Research (2001) 第18巻, 第2号, 234~237）もまた、アデニン核酸塩基の環外のアミンの加水分解的脱アミノ化を受け、そしてそのアミデート基およびエステル基のうち的一方または両方の加水分解を受ける（米国特許第5922695号）。GS-7340およびエムトリシタピン、ならびにその生理学的に機能的な誘導体の、最小限の不純物および十分な安定性を有する治療用組み合わせを処方することが望ましい。

【0067】

本発明の組み合わせは、以下の成分を有する、酸分解に対して化学的に安定な、組み合わせの薬学的投与形態を提供する：（1）第1の成分（例えば、GS-7340、および生理学的に機能的な誘導体）；（2）第2の成分（例えば、エムトリシタピン、および生理学的に機能的な誘導体）；ならびに（3）必要に応じて、抗ウイルス活性を有する第3の成分。この第3の成分としては、抗HIV剤が挙げられ、そして、プロテアーゼインヒビター（PI）、ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター（NRTI）、非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター（NNRTI）、およびインテグラーゼインヒビターが挙げられる。第1の成分および第2の成分と組み合わせ投与される例示的な第3の活性成分は、表Aに示される。第1の成分および第2の成分は、「組み合わせの活性成分」と題された上節で定義されるとおりである。

【0068】

（塩）

上記化合物のいずれかへのいずれの言及もまた、その生理学的に受容可能な塩への言及を含む。GS-7340、エムトリシタピンおよびそれらの生理学的に機能的な誘導体の生理学的に受容可能な塩の例としては、適切な塩基（アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび NX_4^+ （ここで、Xは $C_1 \sim C_4$ のアルキルである）など）から誘導される塩が挙げられる。水素原子またはアミノ基の生理学的に受容可能な塩としては、有機カルボン酸（例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸およびコハク酸）、有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）、ならびに無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、もしくはスルファミン酸）の塩が挙げられる。ヒドロキシ基の化合物の生理学的に受容可能な塩としては、適切なカチオン（例えば、 Na^+ および NX_4^+ （ここでXは、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ のアルキル基から選択される））と組み合わせたこの化合物のアニオンが挙げられる。

【0069】

治療的用途のために、本発明の組み合わせの活性成分の塩は、生理学的に受容可能であ

10

20

30

40

50

る。すなわち、これらは、生理学的に受容可能な酸または塩基から誘導される塩である。しかしながら、生理学的に受容可能でない酸または塩基の塩もまた、例えば、生理学的に受容可能な化合物の調製または精製において、用途を見出し得る。全ての塩は、生理学的に受容可能な酸または塩基から誘導されようがされまいが、本発明の範囲内である。

【0070】

(処方物の投与)

組み合わせの活性成分が、単独治療として、単独でそして別々に投与されることは可能であるが、この組み合わせの活性成分を薬学的共処方物として投与することが好ましい。2つの部分の組み合わせ、または3つの部分の組み合わせが、同時にまたは順次投与され得る。順次投与される場合、この組み合わせは、1つ、2つ、または3つの投与物で投与され得る。

10

【0071】

好ましくは、2つの部分の組み合わせ、または3つの部分の組み合わせは、単一の薬学的投薬形態で投与される。より好ましくは、2つの部分の組み合わせは、単一の経口投薬形態として投与され、そして3つの部分の組み合わせは、2つの同一の経口投薬形態として投与される。例としては、GS-7340およびエムトリシタピンのただ一つの錠剤、またはGS-7340、エムトリシタピン、およびエファビレンズの2つの錠剤が挙げられる。

【0072】

組み合わせの化合物は、(1)共処方物における化合物の組み合わせによって同時に、または(2)別々の薬学的処方物において交代で(すなわち、連続的に、順次、並行してまたは同時に化合物を送達すること)投与され得ることが理解される。交代治療において、第2の活性成分、および必要に応じて第3の活性成分を投与する際の遅れは、活性成分の組み合わせの相乗的治療効果の利益を損失するべきではない。投与(1)または(2)のいずれかの方法によって、理想的には、その組み合わせは、各活性成分のピークの血漿濃度を達成するように投与されるべきである。組み合わせ共処方物の投与による、1日1回1錠レジメン(one pill once-per-day regimen)は、何人かのHIV陽性患者に対して実現可能であり得る。組み合わせの活性成分の効果的なピークの血漿濃度は、約0.001 μ M~100 μ Mの範囲にある。最適なピークの血漿濃度は、特定の患者について処方される処方物および投与レジメンによって達成し得る。GS-7340およびエムトリシタピン、またはこれらのいずれかの生理学的に機能的な誘導体は、同時に与えられるにせよ、または順次与えられるにせよ、個々に、複数で、または任意のこれらの組み合わせで、投与され得ることが理解される。一般に、交代治療(2)の間、有効投与量の各化合物は連続的に投与され、共処方治療(1)においては、有効投与量の2つ以上の化合物が、一緒に投与される。

20

30

【0073】

(組み合わせの処方物)

上記組み合わせの個々の成分が別々に投与される場合、これらは、一般的に、各々、薬学的処方物として与えられる。手法および処方物は、一般にRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)中に見出される。明細書中下記での処方物に対する言及は、そうではないと明記されない限り、上記組み合わせまたはその成分化合物のいずれかを含有する処方物に言及する。患者を本発明の正しい使用に転換させるパッケージ掲載物の範囲内での、単一の患者用パック、または各処方物の複数の患者用パックによる本発明の組み合わせの投与は、本発明の所望のさらなる特徴であることが理解される。本発明はまた、別々の投与に関連して、GS-7340およびエムトリシタピンの処方物、またはこれらのいずれかもしくはこれらの両方の生理学的に機能的な誘導体を含む2つのパックを含む。

40

【0074】

本発明の組み合わせ治療は：(1)GS-7340とエムトリシタピンとの組み合わせ

50

、または(2)これらのいずれかもしくはこれらの両方の生理学的に機能的な誘導体を含む組み合わせを含む。

【0075】

この組み合わせは、この活性成分の定期的(例えば、毎日)な用量または部分用量(subdose)のための固定量の各活性薬学的成分を含む、単位投与量処方物で投与され得る。

【0076】

本発明に従う薬学的処方物は、1つ以上の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と一緒に、そして必要に応じて他の治療剤と一緒に、本発明に従う組み合わせを含む。活性成分を含有する薬学的処方物は、意図された投与の方法に適切な任意の形態であり得る。経口的使用のために、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性懸濁液または油性懸濁液、分散可能な散剤または顆粒剤、乳剤、硬質カプセル剤または柔質カプセル剤、シロップ剤またはエリキシル剤が調製され得る(Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA))。経口的使用が意図される組成物は、薬学的組成物の製造について当該分野で公知の任意の方法に従って調製され得、そしてそのような組成物は、口当たりが良い調製物を提供するために、1種以上の薬剤(抗酸化剤、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤および保存剤が挙げられる)を含み得る。錠剤の製造に適している非毒性の薬学的に受容可能な賦形剤に混ざって活性成分を含む錠剤は、受容可能である。これらの賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤(例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース-水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム); 顆粒化剤および崩壊剤(例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸); 結合剤(例えば、セルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ゼラチンまたはアカシアなど); ならびに滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク)であり得る。錠剤は、コーティングされなくてもよく、または胃腸管での崩壊および吸収を遅らせ、そしてそれによって長期間にわたる持続的作用を提供するために、公知の技術(マイクロカプセル化が挙げられる)によってコーティングされてもよい。例えば、時間遅延物質(例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリン)が、単独かまたは蠟と一緒に用いられ得る。

【0077】

経口的使用のための処方物もまた、上記活性成分が不活性な固体希釈剤(例えば、糊化デンプン、リン酸カルシウムまたはカオリン)と混合される硬質ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水媒体もしくは油媒体(例えば、落花生油、流動パラフィン、またはオリーブ油)と混合される柔質ゼラチンカプセルとして与えられ得る。

【0078】

本発明の水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適切な賦形剤と混合して活性物質を含む。このような賦形剤としては、懸濁剤(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム)、および分散剤または湿潤剤(天然に存在するホスファチド(例えば、レシチン)、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンステアレート)、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、アルキレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導される部分エステルとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート))が挙げられる。この水性懸濁剤はまた、1つ以上の保存剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル)、1つ以上の着色剤、1つ以上の矯味矯臭剤、および1つ以上の甘味剤(例えば、スクロース、スクラロースまたはサッカリン)を含み得る。

【0079】

油性懸濁液は、活性成分を植物油(例えば、落花生油、オリーブ油、ごま油もしくはやし油)中に、または鉱物油(流動パラフィンなど)中に懸濁させることによって処方され

10

20

30

40

50

得る。この経口懸濁液は、増粘剤（例えば、蜜蝋、固形パラフィン、またはセチルアルコール）を含み得る。上で示されたような甘味剤および矯味矯臭剤は、口当たりが良い経口調製物を提供するために添加され得る。これらの組成物は、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、BHTなど）の添加によって保存され得る。

【0080】

水の添加による水性懸濁液の調製に適切な、本発明の分散可能な散剤および顆粒剤は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤、および1つ以上の保存剤と混合して活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上で開示されたものによって例示される。さらなる賦形剤（例えば、甘味剤、矯味矯臭剤および着色剤）もまた、存在し得る。

【0081】

本発明の薬学的組成物はまた、水中油乳濁液またはリポソーム処方物の形態であり得る。この油相は、植物油（例えば、オリーブ油もしくは落花生油）、鉱油（例えば、流動パラフィン）、またはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤としては、天然に存在するゴム（例えば、アラビアゴムおよびトラガカントゴム）、天然に存在するホスファチド（例えば、大豆レシチン）、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレエート）、ならびにこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）が挙げられる。この乳濁液はまた、甘味剤および矯味矯臭剤を含み得る。シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤（例えば、グリセロール、ソルビトール、またはスクロース）をともなって処方され得る。このような処方物はまた、粘滑剤、保存剤、芳香剤または着色剤を含み得る。

10

20

【0082】

本発明の薬学的組成物は、無菌性注射可能調製物（例えば、無菌性注射可能水性懸濁液または無菌性注射可能油性懸濁液）の形態であり得る。この懸濁液は、上記の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、公知技術に従って処方され得る。この無菌性注射可能調製物はまた、無毒性で非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌性注射可能溶液（例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液）または無菌性注射可能懸濁液であり得るか、凍結乾燥した散剤として調製され得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として従来どおりに使用され得る。この目的のために、任意の無刺激の不揮発性油が用いられ得、この不揮発性油としては、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドが挙げられる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸が、注射可能液の調製に同様に使用され得る。

30

【0083】

本発明の薬学的組成物は、非経口的に（例えば、静脈内に、腹腔内に、くも膜下腔内に、心室内に、胸骨内に（intrastemally）、頭蓋内に、筋内に、または皮下に）注入され得るか、または本発明の薬学的組成物は、注入技術によって投与され得る。本発明の薬学的組成物は、他の物質（例えば、溶液を血液と等張にするのに十分な塩またはグルコース）を含み得る無菌性水溶液の形態で最も良好に使用される。この水溶液は、必要な場合、（好ましくは、3~9のpHに）適切に緩衝化されるべきである。無菌条件下での適切な非経口的処方物の調製は、当業者に周知の標準的な薬学的技術によって、容易に達成される。

40

【0084】

本発明の薬学的組成物はまた、鼻腔内に投与され得るか、または吸入によって投与され得、そして乾燥粉末吸入器、もしくは適切なプロペラント（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヒドロフルオロアルカン（例えば、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（HFC134a））、二酸化炭素、または他の適切な気体）を使用して、加圧容器からのエアロゾルスプレー提示物（presentation）の形態で、またはネブライザの形態で、都合よく送達される。加圧エアロゾルの場合では、投与単位は、所定量を送達するための弁を提供することに

50

よって決定され得る。この加圧容器またはネブライザは、例えば、溶媒としてエタノールとプロペラントとの混合物を用いて、組成物の溶液または懸濁液を含み得る。これは、潤滑剤（例えば、ソルビタントリオレート）をさらに含み得る。吸入器（*inhaler*）または注入器（*insufflator*）での使用のためのカプセル剤およびカートリッジ（例えば、ゼラチンから作製）は、式（I）の化合物と適切な散剤基剤（例えば、ラクトースまたはデンプン）との粉末混合物を含むように処方され得る。エアロゾル処方物または乾燥粉末処方物は、患者への送達のために、好ましくは、各々所定の用量または「パフ」が、 $20\mu\text{g} \sim 20\text{mg}$ の組成物を含むように配置される。エアロゾルによる1日の全用量は $20\mu\text{g} \sim 20\text{mg}$ の範囲にあり、これは、1日を通して、単一用量で投与され得、または、より通常では、分割された用量で投与され得る。

10

【0085】

単一の投与形態を作製するためにキャリア物質と組み合わせられ得る活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与形態に依存して変化する。例えば、ヒトへの経口投与が意図される持続放出处方物は、全組成物の約5%～約95%（重量：重量）で変化し得る適切かつ便利な量のキャリア物質とともに調合された、約 $1\text{mg} \sim 1000\text{mg}$ の活性物質を含み得る。この薬学的組成物は、投与について容易に測定可能な量を提供するように調製され得る。例えば、静脈内注入が意図される水溶液は、1時間あたり約 30mL の速度において適切な容量の注入が起こり得るように、溶液の 1mL あたり約 $3\mu\text{g} \sim 500\mu\text{g}$ の活性成分を含み得る。上で注記したように、経口投与に適切な本発明の処方物は、別々の単位（例えば、所定の量の活性成分を各々含む、カプセル剤、カシエ剤、もしくは錠剤；散剤もしくは顆粒剤；水性液体あるいは非水性液体での溶液もしくは懸濁液；または、水中油型液体乳濁液もしくは油中水型液体乳濁液）として提示され得る。この活性成分はまた、ポーラス、舐剤またはペースト剤として投与され得る。

20

【0086】

本発明の組み合わせは、単位投薬形態にある薬学的処方物として都合よく提示され得る。便利な単位投与処方物は、各々約 $1\text{mg} \sim 1\text{g}$ の量（例えば、 $100\text{mg} \sim 300\text{mg}$ ）で活性成分を含む。エムトリシタピンと組み合わせたGS-7340の相乗効果は、幅広い比にわたって（例えば $1:50 \sim 50:1$ （GS-7340：エムトリシタピン））実現され得る。1つの実施形態において、その比は、約 $1:10 \sim 10:1$ の範囲にわたり得る。別の実施形態において、共処方された組み合わせ投与形態（例えば、丸剤、錠剤、キャプレット、またはカプセル剤）におけるGS-7340のエムトリシタピンに対する重量/重量比は、約1である（すなわち、ほぼ等量のGS-7340およびエムトリシタピン）。他の例示的な共処方物において、エムトリシタピンより多いかまたはより少ないGS-7340が存在し得る。便利には、各化合物は、上記組み合わせの中で、単独で使用される場合に抗ウイルス活性を示す量で使用される。例えば、 150mg のGS-7340および 200mg のエムトリシタピンが、 $0.75:1$ （GS-7340：エムトリシタピン）の比で共処方され得る。1つの実施形態において、各化合物は、単独で使用される場合に抗ウイルス活性を示す量で組み合わせで使用される。例示的な処方物A、B、C、D、E、およびF（実施例）は、 $0.125:1 \sim 1.5:1$ （GS-7340：エムトリシタピン）の比を有する。例示的な処方物A、B、C、D、E、およびFは、 $25\text{mg} \sim 200\text{mg}$ の範囲にある量のGS-7340およびエムトリシタピンを使用する。この組み合わせの化合物の他の比および量は、本発明の範囲内に企図される。

30

40

【0087】

単位投与形態は、GS-7340およびエムトリシタピン、またはこれらのいずれかの生理学的に機能的な誘導体、ならびに薬学的に受容可能なキャリアをさらに含み得る。

【0088】

処置における使用に必要とされる本発明の組み合わせ中の活性成分の量が、種々の因子（処置されている状態の性質、ならびに患者の年齢および状態が挙げられる）に従って変化し、そして最終的には、主治医または健康管理者の判断によることが、当業者に理解される。考慮されるべき因子としては、投与経路および処方物の性質、動物の体重、年齢お

50

よび全身状態、ならびに処置されるべき疾患の性質および重篤度が挙げられる。例えば、エムトリシタピンの第 I 相 / 第 II 相の単独治療の研究において、患者は、1日2回で2週間、25mg ~ 200mg の範囲にある用量を受け取った。200mg 以上の各用量レジメンにおいて、98% (1.75 log₁₀) 以上のウイルス抑制が観察された。200mg のエムトリシタピンの1日1回の用量は、ウイルス負荷量を平均99% (1.92 log₁₀) 減少させた。EmtrivaTM (エムトリシタピン) は、HIV の処置について、200mg の経口錠剤としてFDAによって承認されている。

【0089】

同時投与または逐次的投与のための単位投与形態にある任意の2つの活性成分と、第3の活性成分とを組み合わせることも可能である。3つの部分の組み合わせは、同時または順次投与され得る。順次投与される場合、この組み合わせは、2つまたは3つの投与物で投与され得る。第3の活性成分は、抗HIV活性を有し、そしてその成分としては、プロテアーゼインヒビター (PI)、ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター (NRTI)、非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター (NNRTI)、およびインテグラーゼインヒビターが挙げられる。GS-7340、エムトリシタピン、およびそれらの生理学的に機能的な誘導体と組み合わせる例示的な第3の活性成分は、表Aに示される。

【0090】

(表A)

5, 6ジヒドロ - 5 - アザシチジン
 5 - アザ2' デオキシシチジン
 5 - アザシチジン
 5 - イル - 炭素環式2' - デオキシグアノシン (BMS 200, 475)
 9 (アラビノフラノシル) グアニン; 9 - (2' デオキシリボフラノシル) グアニン
 9 - (2' - デオキシ2' フルオロリボフラノシル) - 2, 6 - ジアミノプリン
 9 - (2' - デオキシ2' フルオロリボフラノシル) グアニン
 9 - (2' - デオキシリボフラノシル) - 2, 6 ジアミノプリン
 9 - (アラビノフラノシル) - 2, 6 ジアミノプリン
 アバカビル、Ziagen (登録商標)
 アシクロビル、ACV; 9 - (2 - ヒドロキシエトキシメチル) グアニン
 アデホビルジピボキシル、Hepsera (登録商標)
 アムドキシビル、DAPD
 アムプレナビル、Agenerase (登録商標)
 アラA; 9 - D - アラビノフラノシルアデニン (ビダラビン)
 アタザニビルスルフェート (Reyataz (登録商標))
 AZT; 3' - アジド - 2', 3' - ジデオキシチミジン、ジドブジン、(Retrovir (登録商標))
 BHCG; (. + .) - (1a, 2b, 3a) - 9 - [2, 3 - ビス(ヒドロキシメチル)シクロブチル] グアニン
 BMS 200, 475; 5 - イル - 炭素環式2' - デオキシグアノシン
 ブシクロビル; (R) 9 - (3, 4 - ジヒドロキシブチル) グアニン
 BvaraU; 1 - D - アラビノフラノシル - E - 5 - (2 - プロモビニル) ウラシル (ソリブジン)
 カラノリドA
 カブラピリン
 CDG; 炭素環式2' - デオキシグアノシン
 シドホビル、HPMPC; (S) - 9 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ホスホニルメトキシプロピル) シトシン
 クレブジン、L - FMAU; 2' - フルオロ - 5 - メチル - L - アラビノ - フラノシルウラシル
 Combivir (登録商標) (ラミブジン / ジドブジン)

シタレン； [1 - (4 ' - ヒドロキシ - 1 ' , 2 ' - ブタジエニル) シトシン]
 d 4 C ; 3 ' - デオキシ - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロシチジン
 D A P D ; (-) - D - 2 , 6 - ジアミノプリンジオキソラン
 d d A ; 2 ' , 3 ' - ジデオキシアデノシン
 d d A P R ; 2 , 6 - ジアミノプリン - 2 ' , 3 ' - ジデオキシリボシド
 d d C ; 2 ' , 3 ' - ジデオキシシチジン (ザルシタピン)
 d d I ; 2 ' , 3 ' - ジデオキシイノシン , ジダノシン , (V i d e x (登録商標) , V
 i d e x (登録商標) E C)
 デラビルジン、 R e s c r i p t o r (登録商標)
 ジダノシン , d d I , V i d e x (登録商標) ; 2 ' , 3 ' - ジデオキシイノシン 10
 D X G ; ジオキソラングアノシン
 E - 5 - (2 - プロモビニル) - 2 ' - デオキシウリジン
 エファビレンズ、 S u s t i v a (登録商標)
 エンビルチド、 F u z e o n (登録商標)
 F - アラ - A ; フルオロアラビノシルアデノシン (フルダラビン)
 F D O C ; (-) - D - 5 - フルオロ - 1 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 -
 ジオキソラン] シトシン
 F E A U ; 2 ' - デオキシ - 2 ' - フルオロ - 1 - D - アラビノフラノシル - 5 - エ
 チルウラシル
 F I A C ; 1 - (2 - デオキシ - 2 - フルオロ - D - アラビノフラノシル) - 5 - ヨ 20
 ードシトシン
 F I A U ; 1 - (2 - デオキシ - 2 - フルオロ - D - アラビノフラノシル) - 5 - ヨ
 ードウリジン
 F L G ; 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 3 ' - フルオログアノシン
 F L T ; 3 ' - デオキシ - 3 ' - フルオロチミジン
 フルダラビン ; F - a r a - A ; フルオロアラビノシルアデノシン
 F M A U ; 2 ' - フルオロ - 5 - メチル - L - アラビノ - フラノシルウラシル
 F M d C
 ホスカネット ; ホスホノギ酸、 P F A
 F P M P A ; 9 - (3 - フルオロ - 2 - ホスホニルメトキシプロピル) アデニン 30
 ガンシクロビル、 G C V ; 9 - (1 , 3 - ジヒドロキシ - 2 - プロボキシメチル) グアニ
 ン
 G S - 7 3 4 0 ; 9 - [R - 2 - [[(S) - [[(S) - 1 - (イソプロボキシカルボ
 ニル) エチル] アミノ] - フェノキシホスフィニル] メトキシ] プロピル] アデニン
 H P M P A ; (S) - 9 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ホスホニルメトキシプロピル) アデニ
 ン
 H P M P C ; (S) - 9 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ホスホニルメトキシプロピル) シトシ
 ン (シドホビル)
 ヒドロキシ尿素、 D r o x i a (登録商標)
 インジナビル、 C r i x i v a n (登録商標) 40
 K a l e t r a (登録商標) (ロピナビル / リトナビル)
 ラミブジン、 3 T C , E p i v i r ^{T M} ; (2 R , 5 S , シス) - 4 - アミノ - 1 - (2
 - ヒドロキシメチル - 1 , 3 - オキサチオラン - 5 - イル) - (1 H) - ピリミジン - 2
 - オン
 L - d 4 C ; L - 3 ' - デオキシ - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロシチジン
 L - d d C ; L - 2 ' , 3 ' - ジデオキシシチジン
 L - F d 4 C ; L - 3 ' - デオキシ - 2 ' , 3 ' - ジデヒドロ - 5 - フルオロシチジン
 L - F d d C ; L - 2 ' , 3 ' - ジデオキシ - 5 - フルオロシチジン
 ロピナビル
 ネルフィナビル、 V i r a c e p t (登録商標) 50

ネビラピン、Viramune (登録商標)

オキセタノシンA; 9 - (2 - デオキシ - 2 - ヒドロキシメチル - D - エリスロ - オキセタノシル) アデニン

オキセタノシンG; 9 - (2 - デオキシ - 2 - ヒドロキシメチル - D - エリスロ - オキセタノシル) グアニン

ペンシクロビル

PMEDAP; 9 - (2 - ホスホニルメトキシエチル) - 2, 6 - ジアミノプリン

PMPA, テノホビル; (R) - 9 - (2 - ホスホニルメトキシプロピル) アデニン

PPA; ホスホノ酢酸

リバビリン; 1 - D - リボフラノシル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド

リトナビル、Norvir (登録商標)

サキナビル、Invirase (登録商標)、Fortovase (登録商標)

ソリブジン、Bvarau; 1 - D - アラビノフラノシル - E - 5 - (2 - プロモビニル) ウラシル

スタブジン、d4T、Zerit (登録商標); 2', 3' - ジデヒドロ - 3' - デオキシチミジン

トリフルオロチミジン、TFT; トリフルオロチミジン

Trizivir (登録商標) (アバカビルスルフェート/ラミブジン/ジドブジン)

ビダラビン、アラA; 9 - D - アラビノフラノシルアデニン

Viread (登録商標)、フマル酸テノホビルジソプロキシル (DF)、ビスPOC PMPA、TDF; 2, 4, 6, 8 - テトラオキサ - 5 - ホスファノナンジオン酸、5 - [[(1R) - 2 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 1 - メチルエトキシ]メチル] -、ビス (1 - メチルエチル) エステル、5 - オキシド、(2E) - 2 - プテンジオエート (1:1)

ザルシタピン、Hivid (登録商標); ddC; 2', 3' - ジデオキシチミジン

ジドブジン、AZT、Retrovir (登録商標); 3' - アジド - 2', 3' - ジデオキシチミジン

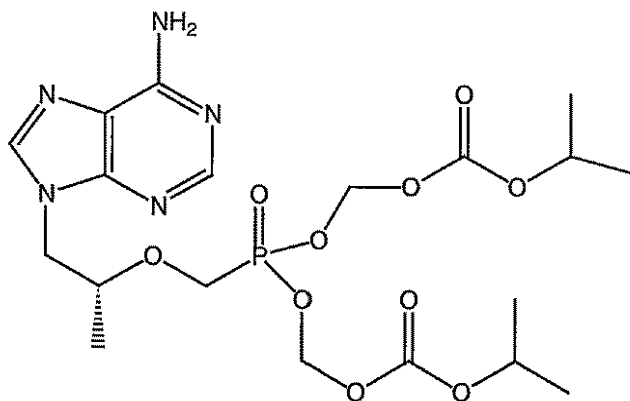
ゾナビル; 5 - プロピニル - 1 - アラビノシルウラシル。

【0091】

本発明の別の局面は、GS - 7340、エムトリシタピン、およびテノホビルを含む3つの部分の組み合わせである。テノホビルDF (Viread (登録商標)、フマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシル、テノホビル、TDF、ビス - POC - PMPAとしても公知) (米国特許第5935946号、同第5922695号、同第5977089号、同第6043230号、同第6069249号) は、以下の構造:

【0092】

【化10】



を有する。

【0093】

テノビルジソプロキシル (DF) に対する化学名としては、以下が挙げられる：[2 - (6 - アミノ - プリン - 9 - イル) - 1 - メチル - エトキシメチル] - ホスホン酸ジイソプロポキシカルボニルオキシメチルエステル；および 2 , 4 , 6 , 8 - テトラオキサ - 5 - ホスファノナンジオン酸 , 5 - [[(1 R) - 2 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 - メチルエトキシ] メチル - , ビス (1 - メチルエチル) エステル , 5 - オキシド。CAS登録番号としては、以下が挙げられる：201341-05-1；202138-50-9；206184-49-8。テノビル (PMPA) のエトキシメチル単位は、キラル中心を有するということが注目されるべきである。R (右 (r e c t u s)、右まわりの立体配置) 鏡像異性体が、示される。しかしながら、本発明はまた、さら

10

【0094】

テノビル (DF) は、他の抗レトロウイルス剤と組み合わせた HIV - 1 感染症の処置に対して、米国で最近承認された新しいヌクレオチド逆転写酵素インヒビターである。フマル酸テノビルジソプロキシルまたは V i r e a d (登録商標) (G i l e a d S c i e n c e , I n c .) は、テノビルジソプロキシルのフマル酸塩である。V i r e a d (登録商標) は、以下のように命名され得る：2 , 4 , 6 , 8 - テトラオキサ - 5 - ホスファノナンジオン酸 , 5 - [[(1 R) - 2 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1 - メチルエトキシ] メチル] - , ビス (1 - メチルエチル) エステル , 5 - オキシド , (2 E) - 2 - ブテネジオエート (1 : 1)。CAS登録番号は、202138-50-9である。

20

【0095】

例えば、代表的な単位投与物は、1 mg ~ 1000 mg の GS - 7340、1 mg ~ 1000 mg のエムトリシタピン、および 1 mg ~ 1000 mg の第3の活性成分を含み得る。本発明のさらなる特徴として、単位投与形態は、GS - 7340、エムトリシタピン、第3の活性成分、またはその活性成分のいずれかの生理学的に機能的な誘導体、および薬学的に受容可能なキャリアをさらに含み得る。

【0096】

本発明の組み合わせは、患者が複数投与の投薬レジメンからさらにより自由になることを可能にし、複雑な毎日の投与時間および投与スケジュールを思いだし、かつ遵守することに必要とされる必須努力を軽減する。GS - 7340 とエムトリシタピンとを単一の投与形態に組み合わせることによって、所望の毎日のレジメンは、1日あたり1回の投与で、または1日あたり2回以上の部分投与 (s u b - d o s e) として提示され得る。共処方された GS - 7340 およびエムトリシタピンの組み合わせは、単一の丸剤として、1日1回投与され得る。

30

【0097】

本発明のさらなる局面は、少なくとも1つの活性成分 (GS - 7340、エムトリシタピン、または組み合わせのいずれかの生理学的に機能的な誘導体)、および本発明の組み合わせの使用に関する指示を含む情報パッケージまたは製品掲載物を備える、患者用パックである。

40

【0098】

薬学的散剤および顆粒剤中での活性成分の分離は、最終投与形態において活性成分のむらのある成立の分散をもたらし得る、広く認識される問題である。分離に寄与するいくつかの主要因子は、粒子サイズ、粒子形状および粒子密度である。分離は、異なる密度および異なる粒子サイズを有する複数の活性成分を含有する単一の均質の錠剤を処方することを試みる場合、特に厄介である。流動促進剤 (G l i d a n t) は、粒子間摩擦を減少させることによって、顆粒剤および散剤の流動特性を向上させるために従来より使用されている物質である。L i e b e r m a n , L a c h m a n , および S c h w a r t z , P h

50

armaceutical Dosage Forms : Tablets , 第1巻 , p . 177 - 178 (1989) (本明細書中で参考として援用される) を参照のこと。流動促進剤は、代表的には、錠剤圧縮の直前に薬学的組成物中に添加され、錠剤プレスダイキャピティへの顆粒状物質の流動を促進する。流動促進剤としては、以下が挙げられる：コロイド状二酸化ケイ素、アスベストを含まないタルク、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウム、粉末セルロース、微結晶性セルロース、コーンスターチ、安息香酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ステアリン酸金属塩、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアロウエトC (stearo wet C)、デンプン、デンプン1500、ラウリル硫酸マグネシウム、および酸化マグネシウム。例示的な錠剤処方物Aは、コロイド状二酸化ケイ素を有する(実施例)。流動促進剤は、抗HIV薬物の処方物におけるブレンド組成物の均一性を増大させ、補助するために使用され得る(米国特許第6113920号)。本発明の新規の組成物は、錠剤圧縮の前の操作の間、活性成分の均一性をもたらし、そして維持するために、流動促進剤を含み得る。

【0099】

本発明は、活性成分GS-7340およびエムトリシタピン、またはこれらの薬学的に機能的な誘導体を十分に均質化された形態で組み合わせる薬学的処方物、ならびにこの薬学的処方物を使用するための方法を提供する。本発明の目的は、圧縮前の物質操作の間、薬学的処方物中の活性成分の分離を減少させるために流動促進剤を利用することである。本発明の別の目的は、活性成分GS-7340およびエムトリシタピン、またはこれらの生理学的に機能的な誘導体と、薬学的に受容可能な流動促進剤とを組み合わせ、薬学的処方物を提供し、薬学的に受容可能な尺度の均一性によって特徴付けられる混合物をもたらすことである。

【0100】

処方物は、経口投与、直腸投与、経鼻投与、局所的投与(経皮投与、頬投与および舌下投与が挙げられる)、膣投与または非経口投与(皮下投与、筋内投与、静脈投与および皮内投与が挙げられる)に適切な処方物を含む。この処方物は、単位投与形態で便利に提示され得、そして薬学分野で周知の任意の方法によって調製され得る。このような方法は、本発明のさらなる特徴を表し、そして活性成分とキャリアとを一緒にする工程を包含する。このキャリアは、1つ以上の副成分を構成する。一般に、この処方物は、活性成分と液体キャリアもしくは細かく分割された固体キャリアまたはこの両方とを、均一かつ完全に、一緒にし、次いで、必要に応じて製品を成形することによって、調製される。

【0101】

経口投与に適切な本発明の処方物は、別々の単位(例えば、所定量の活性成分を各々含む、カプセル剤、キャプレット、カシェ剤もしくは錠剤;散剤もしくは顆粒剤;水性溶液または非水性溶液での溶液または懸濁液;または水中油型の乳濁液もしくは油中水型乳濁液)として提示され得る、この活性成分はまた、ポーラス、舐剤またはペースト剤として示され得る。

【0102】

錠剤は、必要に応じて1つ以上の補助的な成分とともに圧縮または成形することによって作製され得る。圧縮錠剤は、必要に応じて、結合剤(例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤(例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、界面活性剤または分散剤と混合された自由流動の形態(例えば、散剤または顆粒剤)にある活性成分を適切な機械で圧縮することによって、調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって、作製され得る。この錠剤は、必要に応じて、コーティングされるか、または刻み目を入れられ、そして、例えば、変動する割合でセルロースエーテル誘導体(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)またはメタクリレート誘導体を用いて、活性成分の徐放または制御放出を提供するようにその中に処方され、所望の放出プロファイルを提供し

得る。錠剤には、必要に応じて、腸溶性コーティングが提供されて、胃以外の腸の部分における放出を提供し得る。

【0103】

口における局所的投与に適切な処方物としては、矯味矯臭基剤（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に上記活性成分を含むロゼンジ剤；不活性基剤（例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア）中に上記活性成分を含む香錠；ならびに適切な液体キャリア中に上記活性成分を含むうがい薬が挙げられる。直腸投与のための処方物は、例えば、カカオ脂またはサリチレートを含む適切な基剤を有する坐剤として示され得る。局所的投与はまた、経皮的イオン注入デバイスによってであり得る。

10

【0104】

膣投与に適切な処方物は、上記活性成分に加えて、当該分野で適切であると公知のキャリアを含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレアの処方物として示され得る。

【0105】

予防的使用または治療的使用のための陰茎投与に適切な処方物は、上記活性成分に加えて、当該分野で適切であると公知のキャリアを含む、コンドーム、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレアの処方物として示され得る。

【0106】

キャリアが固体である、直腸投与に適切な薬学的処方物は、最も好ましくは、単位用量坐剤として示される。適切なキャリアとしては、カカオ脂および当該分野で一般的に使用される他の物質が挙げられる。この坐剤は、軟らかくされたキャリアまたは融解されたキャリアと活性組み合わせとを混合し、続いて冷却し、そしてモールド中で成形することによって、便利に形成され得る。

20

【0107】

非経口的投与に適切な処方物としては、この処方物を意図されるレシピエントの血液と等張にさせる、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および溶質を含み得る、水性および非水性の等張無菌性注射溶液；ならびに、懸濁剤および増粘剤を含み得る、水性および非水性の無菌性懸濁液；ならびに、血液成分または他の1つ以上の臓器に上記成分を導くように設計される、リポソームまたは他の微粒子系が挙げられる。この処方物は、単位用量密閉容器または複数用量密閉容器（例えば、アンプルおよびバイアル）で示され得、そして、使用の直前に無菌性液体キャリア（例えば、注射用水）の添加を必要とするだけのフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存され得る。即座の注入溶液および注入懸濁液は、上記の種類の無菌性の散剤、顆粒剤、および錠剤から調製され得る。

30

【0108】

例示的な単位投与処方物は、本明細書中上記に列挙されたような活性成分の1日の用量もしくは1日の部分用量、またはその適切な一部分を含む処方物である。特に上で言及された成分に加えて、本発明の処方物は、当該処方物の種類を考慮して当該分野で慣用的な他の薬剤を含み得ることが理解されるべきであり、例えば、経口投与に適切な処方物は、甘味剤、増粘剤および矯味矯臭剤のようなさらなる薬剤を含み得ることが理解されるべきである。

40

【0109】

本発明の組み合わせの化合物は、当業者に公知の従来の様式で得られ得る。フマル酸テノヒルジソプロキシルは、例えば、米国特許第5977089号に記載されるように調製され得る。FTCの調製のための方法は、WO 92/14743に記載され、WO 92/14743は、本明細書中で参考として援用される。

【0110】

（組成物の使用）

本発明の組成物は、本明細書中で記載されるような安全かつ有効な量でヒトまたは他の哺乳動物に投与される。これらの安全かつ有効な量は、処置される哺乳動物の種類および

50

サイズ、ならびに処置の所望の結果に従って変化する。錠剤、カプセル剤、または経口投与に適切な他の固体投与形態をパッケージングするための当業者に公知の種々の方法のいずれもが、本発明の成分を分解しないならば、パッケージングでの使用に適切である。この組み合わせは、ガラス瓶およびプラスチック瓶中にパッケージングされ得る。経口投与に適切な錠剤、キャプレット、または他の固体投与形態は、種々のパッケージング材料中（必要に応じて、乾燥剤（*desiccant*）（例えば、シリカゲル）を含む）に詰められ得るか、または含まれ得る。パッケージングは、単位用量ブリスターパッケージングの形態であり得る。例えば、パッケージングは、GS-7340の丸剤、錠剤、キャプレット、またはカプセル剤の1つのブリスタートレー、およびエムトリシタピンの丸剤、錠剤、キャプレット、またはカプセル剤の別のブリスタートレーを含み得る。患者は、一方のトレイから1つの用量（例えば、丸剤）を、そしてもう一方のトレイから1つの用量を取り出す。あるいは、このパッケージは、単一の丸剤、錠剤、キャプレット、またはカプセル剤中のGS-7340とエムトリシタピンの共処方組み合わせのブリスタートレーを含み得る。他の組み合わせおよびそのパッケージングにおけるように、本発明の組み合わせは、GS-7340およびエムトリシタピンの生理学的に機能的な誘導体を含む。

10

【0111】

このパッケージング材料はまた、その上に印刷される薬学的組成物に関連するラベリングおよび情報を有し得る。さらに、製造物品は、製品情報を含む小冊子、報告書、注意書き、パンフレット、またはチラシを備え得る。この形態の薬学的情報は、薬学産業において「パッケージ掲載物」と呼ばれる。パッケージ掲載物は、薬学的製造物品に添付され得るか、または薬学的製造物品と一緒に備えられ得る。このパッケージ掲載物および任意の製造物品ラベリングは、薬学的組成物に関連する情報を提供する。この情報およびラベリングは、健康管理の専門家および患者が利用し、組成物、その投与量、および規制機関（例えば、United States Food and Drug Agencies）により要求される種々の他のパラメーターを記載する、種々の形態の情報を提供する。

20

【0112】

（組み合わせのアッセイ）

本発明の組み合わせは、抗HIV化合物を試験するために開発された標準アッセイ（例えば、WO 02/068058および米国特許番号第6475491号）に従って、HIVに対するインビトロ活性および感受性について、ならびに検査室適応細胞株（例えば、MT2）および末梢血単核細胞（PBMC）の細胞傷害性について試験され得る。組み合わせアッセイは、組み合わせの化合物の様々な濃度において実行され、段階希釈によってEC₅₀を決定し得る。

30

【実施例】**【0113】**

以下の実施例は、本発明の範囲内にある特定の実施形態をさらに説明しかつ実証する。本発明の精神および範囲から逸脱することなく多くの変更が可能であるので、実施例は、単に例示のために与えられ、限定として解釈されるために与えられない。以下の実施例は、例示のためのみに意図され、いずれの点においても本発明の範囲を限定することは意図されない。「活性成分」は、GS-7340、エムトリシタピン、またはこれらのいずれかの生理学的に機能的な誘導体を示す。

40

【0114】

（錠剤処方物）

以下の例示的な処方物A、B、C、D、E、およびFを、水溶液を用いる成分の湿式顆粒化、顆粒外成分の添加、続くステアリン酸マグネシウムの添加、および圧縮によって調製する。

【0115】

【表 1】

処方物 A :

	mg /錠剤	
GS-7340	150	
エムトリシタピン	200	
微結晶性セルロース	200	
ラクトース一水和物	325	10
グリコール酸ナトリウムデンプン	60	
糊化デンプン	50	
コロイド状二酸化ケイ素	5	
ステアリン酸マグネシウム	10	
	1000	

【0116】

20

【表 2】

処方物 B :

	mg /錠剤	
GS-7340	150	
エムトリシタピン	200	
微結晶性セルロース	200	
ラクトース一水和物	330	30
クロスカルメローゼナトリウム	60	
糊化デンプン	50	
ステアリン酸マグネシウム	10	
	1000	

【0117】

【表 3】

処方物C :

	mg /錠剤	
GS-7340	50	
エムトリシタビン	200	
微結晶性セルロース	200	
ラクトース一水和物	330	10
クロスカルメローゼナトリウム	60	
糊化デンプン	50	
ステアリン酸マグネシウム	10	
	900	

【0118】

【表 4】

処方物D :

	mg /錠剤	
GS-7340	25	
エムトリシタビン	200	
微結晶性セルロース	200	
ラクトース一水和物	330	
クロスカルメローゼナトリウム	60	30
糊化デンプン	50	
ステアリン酸マグネシウム	10	
	875	

【0119】

【表 5】

処方物E :

	mg/錠剤	
GS-7340	150	
エムトリシタビン	100	
微結晶性セルロース	200	
ラクトース水和物	330	10
クロスカルメローゼナトリウム	60	
糊化デンプン	50	
ステアリン酸マグネシウム	10	
	900	

【0120】

【表 6】

処方物F :

	mg/錠剤	
GS-7340	100	
エムトリシタビン	100	
微結晶性セルロース	200	
ラクトース水和物	330	
クロスカルメローゼナトリウム	60	
糊化デンプン	50	30
ステアリン酸マグネシウム	10	
	850	

処方物 G (制御放出処方物) :

この処方物を、水溶液を用いる成分の湿式顆粒化、続くステアリン酸マグネシウムの添加、および圧縮によって調製する。

【0121】

【表 7】

	mg/錠剤	
GS-7340	300	
エムトリシタピン	200	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	112	
ラクトースB. P.	53	
糊化デンプンB. P.	28	10
ステアリン酸マグネシウム	7	
合計	700	

薬物放出は、約 6 ~ 8 時間にわたって起こり、そして 12 時間後に完了する。

【0122】

(カプセル剤処方物)

処方物 H :

カプセル剤処方物を、成分を混合し、2部構成の硬質ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルの中に充填することによって調製する。

20

【0123】

【表 8】

	mg/カプセル剤	
活性成分	500	
微結晶性セルロース	143	
グリコール酸ナトリウムデンプン	25	
ステアリン酸マグネシウム	2	30
合計	670	

処方物 I (制御放出カプセル剤) :

以下の制御放出カプセル剤処方物を、押出し機を用いて成分 a、成分 b、および成分 c を押出し、続いてこの押出し物を小球化 (spheronization) し、そして乾燥させることによって調製する。次いで、乾燥させたペレット剤を放出制御膜 (d) でコーティングし、そして 2 部構成の硬質ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル中に充填することによって調製する。

【0124】

【表 9】

	mg/カプセル剤	
(a) 活性成分	500	
(b) 微結晶性セルロース	125	
(c) ラクトースB. P.	125	
(d) エチルセルロース	13	40
合計	763	

50

処方物 J (経口的懸濁剤) :

活性成分を成分と混合し、そしてこれらを乾燥粉末として調合する。精製水を加え、そして使用前によく混合する。

【0125】

【表10】

活性成分	500 mg	
糖剤の糖	2000 mg	
シメチコン	300 mg	10
メチルパラベン	30 mg	
プロピルパラベン	10 mg	
芳香剤、モモ	500 mg	
精製水	5.00 ml にするに十分	

処方物 K (坐剤) :

Witepsol H15 の 5 分の 1 を、最高 45 °C で、蒸気ジャケット型 (steam-jacketed) のパンにおいて融解させる。活性成分を、200 ミクロンのふるいにかけて落とし、カッティングヘッドを取り付けた Silverson を用いて、なめらかな分散が達成されるまで、溶融した基剤に混合しながら加える。この混合物を 45 °C に維持し、残存する Witepsol H15 を懸濁液に加え、そして攪拌して均一な混合を確実にする。この完全な懸濁液を、250 ミクロンのステンレススチール製ふるいを通して、そして攪拌を続けながら、40 °C まで冷却する。38 ~ 40 °C の温度において、2.02 g の混合物を適切な 2 ml のプラスチックの型に充填する。この坐剤を室温まで冷却させる。

【0126】

【表11】

	mg / 坐剤	30
活性成分	500	
固い脂肪、B. P. (Witepsol H15-Dynamit Nobel)	1770	
合計 :	2270	

GS-7340 およびエムトリシタピン、またはそれらの生理学的に機能的な誘導体の一定用量の組み合わせ錠剤は、従来方法を用いる湿式造粒プロセス / 流体床乾燥プロセスを用いて処方し得る。米国特許第 5935946 号 ; L. Young (編) *Tableting Specification Manual* 第 5 版、American Pharmaceutical Association, Washington, DC, (2001) ; L. Lachman, H. Lieberman (編) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (第 2 巻), Marcel Dekker Inc., New York, 185 ~ 202 (1981) ; J. T. Fell および J. M. Newton, *J. Pharm. Pharmacol.* 20, 657 ~ 659 (1968) ; US Pharmacopeia 24 - National Formulary 19, 「Tablet Friability」, 第 < 1216 > 章, 2148 ページ (2000) を参考のこと。

【0127】

本明細書中で引用されるすべての刊行物および特許出願は、あたかも各々の個々の刊行物または特許出願が、具体的にそして個々に参考として援用されることを示されるのと同程度に、参考として援用される。

【0128】

特定の実施形態が、上記に詳細に記載されているが、当業者は、その実施形態の教示から逸脱することなく多くの改変が実施形態において可能であることを明確に理解する。すべてのそのような改変は、本発明の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

【0129】

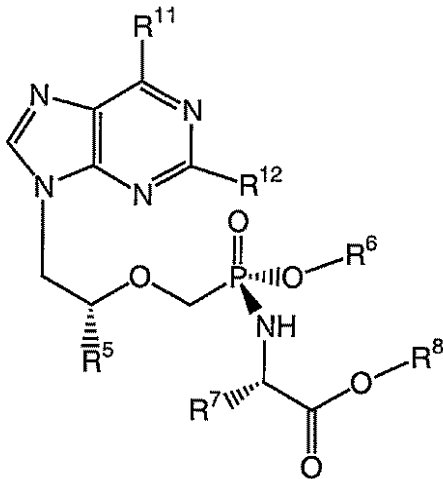
(本発明の実施形態)

(A)

有効量の以下の式：

【0130】

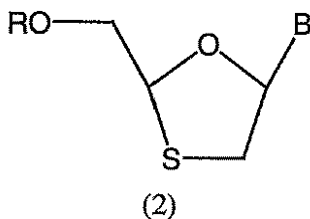
【化11】



の化合物、またはその生理学的に機能的な誘導体を、有効量の以下の式：

【0131】

【化12】



の化合物またはその生理学的に機能的な誘導体および薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて含む薬学的組成物であって、

ここで、R⁵ は、HまたはCH₃であり；R⁶ およびR⁸ は、独立して、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ 置換アルキル、C₆ ~ C₂₀ アリール、C₆ ~ C₂₀ 置換アリール、C₆ ~ C₂₀ アリールアルキル、C₆ ~ C₂₀ 置換アリールアルキルから選択され；R⁷ は、任意の天然に存在するアミノ酸もしくは任意の薬学的に受容可能なアミノ酸の側鎖であり、ここでこの側鎖がカルボキシルを含む場合には、このカルボキシル基は、必要に応じて、アルキル基もしくはアリール基でエステル化されており；R¹¹ は、アミノ、アルキルアミノ、オキソ、またはジアルキルアミノであり；そしてR¹² は、アミノまたはHであり；

ここでBは、アデニン、グアニン、シトシン、ウラシル、チミン、7-デアザアデニン、7-デアザグアニン、7-デアザ-8-アザグアニン、7-デアザ-8-アザアデニン、イノシン、ネブラリン、ニトロピロール、ニトロインドール、2-アミノプリン、2-アミノ-6-クロロプリン、2,6-ジアミノプリン、ヒポキサンチン、プソイドウリジ

10

20

30

40

50

ン、5 - フルオロシトシン、5 - クロロシトシン、5 - プロモシトシン、5 - ヨードシトシン、プソイドシトシン、プソイドイソシトシン、5 - プロピニルシトシン、イソシトシン、イソグアニン、7 - デアザグアニン、2 - チオピリミジン、6 - チオグアニン、4 - チオチミン、4 - チオウラシル、 O^6 - メチルグアニン、 N^6 - メチルアデニン、 O^4 - メチルチミン、5, 6 - ジヒドロチミン、5, 6 - ジヒドロウラシル、4 - メチルインドール、およびピラゾロ[3, 4-D]ピリミジンから選択され；そして

R は、H、 $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル、 $C_1 \sim C_{18}$ の置換アルキル、 $C_2 \sim C_{18}$ のアルケニル、 $C_2 \sim C_{18}$ の置換アルケニル、 $C_2 \sim C_{18}$ のアルキニル、 $C_2 \sim C_{18}$ の置換アルキニル、 $C_6 \sim C_{20}$ のアリール、 $C_6 \sim C_{20}$ の置換アリール、 $C_2 \sim C_{20}$ の複素環、 $C_2 \sim C_{20}$ の置換複素環、ホスホネート、ホスホホスホネート、ジホスホホスホネート、ホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、ポリエチレンオキシから選択される、薬学的組成物。

10

【0132】

(B)

実施形態 A の組成物であって、式 1 において、 R^7 が、H、 CH_3 または $CH(CH_3)_2$ である、組成物。

【0133】

(C)

実施形態 A の組成物であって、式 1 において、 R^6 が、フェニルである、組成物。

【0134】

(D)

実施形態 A の組成物であって、式 1 において、 R^8 が、 CH_3 、 CH_2CH_3 、または $CH(CH_3)_2$ である、組成物。

20

【0135】

(E)

実施形態 A ~ D の組成物であって、式 2 において、B が、シトシンまたは 5 - ハロシトシンであり、R が H である、組成物。

【0136】

(F)

実施形態 A ~ E の組成物であって、式 2 において、B が、5 - フルオロシトシンであり、R が H である、組成物。

30

【0137】

(G)

実施形態 A ~ F の薬学的処方物であって、プロテアーゼインヒビター、ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターまたはヌクレオチド逆転写酵素インヒビター、非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター、およびインテグラーゼインヒビターからなる群より選択される第 3 の活性成分をさらに含む、薬学的処方物。

【0138】

(H)

単位投与形態にある、実施形態 A ~ G の薬学的処方物。

40

【0139】

(I)

感染した動物における HIV 感染症の症状または効果の処置または予防のための方法であって、この動物に、実施形態 A ~ G の薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2004/000868
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/675 A61K31/513 //(A61K31/675,31:513)		
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) IPC 7 A61K		
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, INSPEC, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RISTIG MARIA B ET AL: "Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed." JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, vol. 186, no. 12, 15 December 2002 (2002-12-15), pages 1844-1847, XP002284897 ISSN: 0022-1899	1,4-7, 9-11, 16-30, 33-36,41
Y	abstract page 1844, column 2, second last paragraph: "Subjects" page 1845, column 2, last paragraph before "Discussion"	2,3,8, 12-15, 31,32, 37-40, 42-57

-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 18 June 2004		Date of mailing of the international search report 17 6. 07. 2004
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 Rodriguez-Palmero, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/000868

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MURRY, JEFFREY P. ET AL: "Reversion of the M184V mutation in simian immunodeficiency virus reverse transcriptase is selected by tenofovir, even in the presence of lamivudine" JOURNAL OF VIROLOGY, 77(2), 1120-1130 CODEN: JOVIAM; ISSN: 0022-538X, 12 January 2003 (2003-01-12), XP002284898	1,4-7, 9-11, 16-30, 33-36,41
Y	page 1126, figure 2 page 1129, column 1, paragraph 2	2,3,8, 12-15, 31,32, 37-40, 42-57
X	----- "Anti-HIV drug updates--three drugs on the near horizon." PROJECT INFORM PERSPECTIVE. JAN 2003, no. 35, January 2003 (2003-01), pages 4-7, XP001181983	1,4-7, 9-11, 16-30, 33-36,41
Y	page 6, column 2, paragraph 3 - page 7, column 2, paragraph 3	2,3,8, 12-15, 31,32, 37-40, 42-57
X	----- MULATO A S ET AL: "ANTI-HIV ACTIVITY OF ADEFOVIR (PMEA) AND PMPA IN COMBINATION WITH ANTIRETROVIRAL COMPOUNDS: IN VITRO ANALYSES" ANTIVIRAL RESEARCH, ELSEVIER SCIENCE BV., AMSTERDAM, NL, vol. 36, no. 2, November 1997 (1997-11), pages 91-97, XP000890091 ISSN: 0166-3542	1,4-7, 9-11, 16-30, 33-36
Y	page 93, column 2, paragraph 2 - page 95, column 1, paragraph 2 page 94, figure 1	2,3,8, 12-15, 31,32, 37-40, 42-57
X	----- WO 00/25797 A (BARRY DAVID ; ROUSSEAU FRANCK (US); FURMAN PHILLIP A (US); PAINTER GEO) 11 May 2000 (2000-05-11) page 5, line 5-12 page 15, lines 1-24 claims 5, 10 and 20	24-30, 33-36,41
Y	----- WO 02/08241 A (GILEAD SCIENCES INC ; BECKER MARK W (US); HE GONG XIN (US); LEE WILLIA) 31 January 2002 (2002-01-31) page 6, line 20 - page 7, line 18 page 37, line 10 - page 40, line 9 ----- -/--	2,3,8, 12-15, 31,32, 37-40, 42-57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US2004/000868

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>RICHMAN D D: "Antiretroviral activity of emtricitabine, a potent nucleoside reverse transcriptase inhibitor." ANTIVIRAL THERAPY. JUN 2001, vol. 6, no. 2, June 2001 (2001-06), pages 83-88, XP009032162 ISSN: 1359-6535 page 84, column 2, second last paragraph - page 85, column 1, paragraph 2 -----</p>	1-57
A	<p>DE CLERCQ ERIK: "New anti-HIV agents and targets" MEDICINAL RESEARCH REVIEWS, vol. 22, no. 6, November 2002 (2002-11), pages 531-565, XP002284899 ISSN: 0198-6325 page 541, paragraph 3 - page 542, paragraph 5 -----</p>	1-57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/000868

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/000868

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 0025797 A	11-05-2000	AU 1810600 A	22-05-2000		
		CN 1329497 T	02-01-2002		
		EP 1386303 A1	14-01-2004		
		EP 1382343 A1	21-01-2004		
		EP 1124562 A1	22-08-2001		
		ID 29471 A	30-08-2001		
		JP 2002528508 T	03-09-2002		
		WO 0025797 A1	11-05-2000		
		US 2003158150 A1	21-08-2003		
		US 6528515 B1	04-03-2003		

		WO 0208241 A	31-01-2002	AU 8294101 A	05-02-2002
BG 107572 A	28-11-2003				
BR 0112646 A	24-06-2003				
CA 2416757 A1	31-01-2002				
CN 1443189 T	17-09-2003				
CZ 20030413 A3	17-12-2003				
EP 1301519 A2	16-04-2003				
HU 0301307 A2	29-09-2003				
JP 2004504402 T	12-02-2004				
NO 20030270 A	20-03-2003				
WO 0208241 A2	31-01-2002				
US 2004018150 A1	29-01-2004				
US 2003219727 A1	27-11-2003				
US 2002119443 A1	29-08-2002				
ZA 200210271 A	28-10-2003				

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02	
	A 6 1 P	43/00	1 2 3

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ダール, テレンス シー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, ケネウィック ドライブ 1 6 4 6

(72) 発明者 メニング, マーク エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 2 1, サン フランシスコ, レイク ストリート 2 5 2 0

(72) 発明者 オリヤイ, レザ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 7 0, サン カルロス, クレストビュー ドライブ 1 2 6 2

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC87 DD29 EE01
 4C076 AA36 BB01 CC35 DD27 DD41 DD67 EE30 EE31 FF04 FF06
 FF07 FF34 FF66
 4C084 AA19 MA02 MA35 MA36 MA37 MA52 NA01 NA05 NA10 NA14
 ZB331 ZC551 ZC751
 4C086 AA01 AA02 BC43 DA38 GA05 GA07 GA16 MA02 MA03 MA04
 MA35 MA36 MA37 MA52 NA01 NA05 NA10 ZB33 ZC55 ZC75