

修正

補充

本年 月 日

90.8.-1

公告本

申請日期	86.02.26
案 號	86102357
類 別	A61K ^{31/52}

A4

C4

中文說明書修正頁(90年8月) 493985

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明 名稱	中 文	用於治療單純病毒感染之包括犯西抗病毒劑 (FAMCICLOVIR) / 盤西抗病毒劑 (PENCICLOVIR) 結合免疫抑制劑之醫藥組合物
	英 文	" PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF HERPES SIMPLEX INFECTIONS COMPRISING FAMCICLOVIR/PENCICLOVIR IN COMBINATION WITH AN IMMUNOSUPPRESSANT"
二、發明人 創作	姓 名	瑪肯 李察 保得
	國 籍	英國
	住、居所	英國塞瑞郡安普森市耶翠底路史密斯克林貝克曼製藥
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商史密斯克林貝克曼公司
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國米德萊賽省班特福市新界
	代 表 人 姓 名	大衛·羅伯茲

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權
 英 1996.01.26 9601544.1

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於利用抗單純疱疹病毒(HSV)之核苷類似物活性物以治療單純疱疹病毒感染，與關於含此二成份之醫藥組合物。

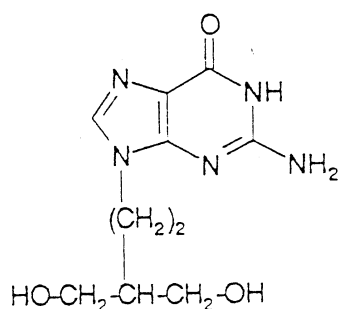
單純疱疹亞型 1 (HSV-1)所表現出之疾病為唇疱疹(唇疱疹)，而單純疱疹亞型 2 (HSV-2)所顯示之疾病為生殖器之疱疹。

唇疱疹為聞名於世之疾病，其特徵為重覆之水泡發疹，而最常見於嘴唇與環口皮膚。許多病患報告會疼痛、腫脹與接下主要與美容有關之潰爛。雖然一般為小病，但是可減輕一些時常受到嚴重侵犯之病患。此病一般自限於免疫正常之個體且偶爾在最後7-10天會復發。

倘若病患無唇疱疹或生殖器疱疹感染之歷史，則第一次受到生殖器疱疹可能極嚴重(原發性首次犯病)，然而若是先曝露於HSV-非原發性首次犯病，以發展出任何抗體反應，則病症較不嚴重。原發性生殖器疱疹感染最常有的結果是再發病。發病率大大地不同，但是最常為病患每年會有平均4-5次發病之機會。這些偶發疾病之徵狀學的特徵為疼痛之疾病，其漸漸由丘疹和水泡轉為潰瘍，而最後結痂。此病伴有一定範圍之癢狀，包括受感染區之疼痛、過敏、發癢、腫脹。

歐洲專利 -A-141927 (畢誠(Beecham)群 p.1.c)揭示盤西抗病毒劑之式(A)化合物：

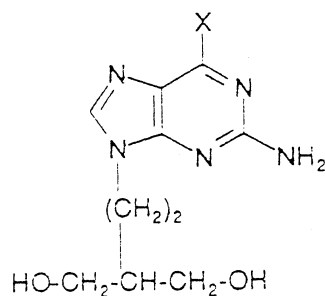
五、發明說明(2)



(A)

與其鹽類、磷酸酯和醯基衍生物，以做為抗病毒劑。盤西抗病毒劑之鈉鹽水合物揭示在歐洲專利-A-216459 (畢誠群 p.l.c)。盤西抗病毒劑和其抗病毒活性亦揭示在1986年9月7-13日英國曼徹斯特(Manchester)之"第14屆國際微生物學會議摘要"的摘要P.V11-5第193頁(波以得(Boyd)等人)。

式(B)為式(A)化合物之活性經口生物前驅物：



(B)

而其鹽類和衍生物如式(A)之定義；其中X為C₁₋₆烷氧基、NH₂或氫。較佳之前驅藥劑為式(B)中X為C₁₋₆烷氧基或NH₂之化合物，其揭示在歐洲專利-A-141927與式(B)中X為氫之化合物，其揭示在歐洲專利-A-182024 (畢誠群 p.l.c)。特別佳之式(B)化合物之例子為其中X為氫且其中之二個OH基為乙醯基之衍生物，其在歐洲專利-A-182024中，下文中示

五、發明說明 (3)

為犯西抗病毒劑。

式(A)和(B)與其鹽類和衍生物化合物已被描述能用於治療例如單純疱疹型1和單純疱疹型2之疱疹病毒之感染。此中論及有關盤西抗病毒劑/犯西抗病毒劑包括醫藥可接受鹽，例如氫氯化物，和溶劑化物，例如水合物。

此中所用之"免疫抑制劑"一詞包括醫藥製劑，例如像環磷醯胺與環孢多肽A的胞毒製劑與像氫皮質酮與地塞米松(dexamethasone)的皮質類固醇和非類固醇之抗發炎製劑。

較佳之免疫抑制劑為環孢多肽A。

例如盤西抗病毒劑/犯西抗病毒劑或艾西抗病毒劑/瓦拉西抗病毒劑之核苷類似物的抗單純疱疹病毒之藥性可經由投藥與免疫抑制劑結合之化合物而被加強。原理為，實驗鼠受單純疱疹病毒感染時，當此實驗鼠以環孢多肽A使之免疫抑制時，則以抗病毒劑以消除病毒會特別有效。

因此，本發明提供醫藥組合物，其包括核苷類似物活化物以抗單純疱疹病毒，例如艾西抗病毒劑/瓦拉西抗病毒劑或盤西抗病毒劑/犯西抗病毒劑，其與免疫抑制劑結合成製劑以同時、分開或依序使用以治療和/或防止單純疱疹病毒感染。

本發明亦提供治療和/或預防單純疱疹病毒感染之方法，其包括投藥予人或動物之例如艾西抗病毒劑/瓦拉西抗病毒劑或盤西抗病毒劑/犯西抗病毒劑的抗單純疱疹病毒核苷類似物活性物與免疫抑制劑或其醫藥上可接受之鹽或酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

本發明更進一步提供使用結合例如艾西抗病毒劑/瓦拉西抗病毒劑或盤西抗病毒劑/犯西抗病毒劑之抗單純疱疹病毒的核苷類似物抗病毒活性劑與免疫抑制劑或其醫藥上可接受之鹽或酯以製造藥劑，投藥之以治療和/或預防單純疱疹病毒感染。

盤西抗病毒劑/犯西抗病毒劑與免疫抑制劑共同投藥在治療嚴重和/或持續之單純疱疹病毒感染特別有用。

例如盤西抗病毒劑/犯西抗病毒劑之抗病毒劑和免疫抑制劑或其醫藥上可接受之鹽或酯可以包含此二種活性成份之有效量而以單一醫藥組合物投藥。或者此二種活性成份可以兩種分開之醫藥組合物之形式而以共同或依序使用而共同投藥。一般，活性成份可依正常劑式而分開投藥而成份之投藥法會單獨給予。投藥可由免疫抑制劑或抗病毒劑開始。

投藥核苷類似物之單位劑量可為例如每天1至4次。確實劑量依投藥途徑和治療病況之嚴重性而定，而要認知的是其需要製備依病患年齡和重量而定之例行劑量變數，而免疫傷害之病患可能需較大之劑量。

免疫抑制劑可依習知免疫抑制劑投藥法而投藥。

當以分開之製劑投藥二種活性成份時，其較佳為經腸投藥，如經口，或非經腸投藥(如肌肉內或更特別為靜脈內)。

本發明更進一步提供用在人類或獸醫學之醫藥組合物，其包括例如艾西抗病毒劑/瓦拉西抗病毒劑或盤西抗病毒

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (5)

劑/犯西抗病毒劑之抗單純疱疹病毒的核苷類似物活性物與免疫抑制劑或其醫藥上可接受之鹽或酯。

根據本發明之組合物可以習知法用一或多種生理上可接受之載劑或賦形劑而調配。因此，此組合物可調配或成例如經口、經頰、非經腸或經肛投藥。經口投藥之組合物較佳為例如錠劑或膠囊的形式。

經口使用之組合物，例如錠劑和膠囊可以習知法與醫藥上可接受賦形劑製備，例如結合劑(如預凝膠之玉米澱粉、聚乙烯吡咯烷酮或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(如乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)；潤滑劑(如硬脂酸鎂、滑石或矽)；分散劑(如馬鈴薯澱粉或澱粉羥基乙酸鈉)；或濕潤劑(如硫酸月桂酯鈉)。錠劑可以此技藝中之習知法塗被。經口投藥之液體製劑可以例如溶液、糖漿或懸浮液之形式，或者其為使用前以水或其它適合載劑組成之乾燥產品。此種液體製劑可以習知法與醫藥上可接受添加劑製備，例如懸浮劑(如山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化食用脂肪)、乳化劑(如卵磷脂或金合歡)；非水媒劑(如杏仁油、油酯、乙基醇或分餾之植物油)；與防腐劑(如對-羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。此製劑亦可含適當之緩衝鹽、味劑、色劑和甜劑。

經口投藥之製劑可適當調配以控制一或二種活性成份之釋出。

非經腸投藥之組合物可以適於大量注射或連續注射之形式存在。注射配方可以與添加之防腐劑以單一劑式，如注

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

射筒、安瓶，或多劑量容器之劑式存在。

此組合物可以在油狀或水狀媒劑中之懸浮液、溶液或乳化液之形式，且其可含如懸浮、穩定之調配劑和/或分散劑。或者，活性成份可以粉式在使用前以如無菌之無發熱質水重組。

經肛投藥之組合物可調配成栓劑或保留灌腸劑，如含習知栓質基劑，像可可脂或其它甘油酯。

局部途徑之投藥法較佳為治療唇疱疹，而適當的為乳膏調配物，例如 WO 91/11187 所描述之盤西抗病毒劑(畢誠群 p.l.c.)。

本發明醫藥組合物可依醫藥工業習知技術而製備。因此，例如盤西抗病毒劑/犯西抗病毒劑若需要可與免疫抑制劑混合。例如錠劑可由直接壓縮此混合物而製備。膠囊可經由利用適當之填充機將混合物與適合之賦形劑填裝至明膠膠囊而製備。經口或經肛投藥之控制釋出式可以習知法配合控制釋出式而調配。乳膏和其它局部投藥之調配物可以習知法調配。

若需要則根據本發明之組合物可以含活性成份之一或多單位劑量之包裝或分散器之方式存在。此包裝或分散器可有投藥說明。盤西抗病毒劑/犯西抗病毒劑和免疫抑制劑企圖以二個分開之組合物投藥時，其可以例如雙重包之方式存在。

值得慶幸的是，另一種例如甘西抗病毒劑(ganciclovir)之抗單純疱疹病毒的核苷類似物可在本發明中依其活性以適

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (7)

當之劑量濃度取代艾西抗病毒劑/瓦拉西抗病毒劑或盤西抗病毒劑/犯西抗病毒劑。

前文中有關核苷類似物之結構和活性之資訊可由習知之醫藥工業參考文獻而得，例如英國色伊 (Surrey) 之理奇蒙 (Richmond) 之 PJB 出版有限公司的 "醫藥設計學" 或倫敦 NW13BL 之優士頓 (Euston) 街 364 號之 IMS 世界出版社所刊行之 "R 和 D 焦點"。

有關抗單純疱疹病毒核苷類似物包括前述專利參考文獻所描述之化合物和前述提及之專一化合物和其鹽類，包括溶劑化物，如水合物。

醫藥上可接受之鹽的例子如前述專利參考文獻中畢誠群 p.l.c. 之名稱而其中所引用之文獻主題併入本文中以供參考。

抗單純疱疹病毒之核苷類似物可以標準法予以證實。

由以下動物實驗之結果說明本發明。

經 HSV-1 病毒感染之實驗鼠的實驗

於實驗鼠之耳廓接種 HSV-1 (SC 16) 而產生皮膚感染並研究經口之犯西抗病毒劑和瓦拉西抗病毒劑對潛在病毒感染之影響。

購買 3 至 4 星期六之 BALB/c 雌性實驗鼠 (英國虎耳 (Hull)，金石同 (Kingston) 之貝丁和金門 (Bantin and Kingman)) 並在 1 星期後接種。接種含 5×10^4 p.f.u 之病毒懸浮液 (10 微升) 至左耳廓皮膚，每隻實驗鼠之皮膚厚度以工程微米螺絲表每日測量 (參考文獻，那許 (Nash) 等人，1980, J. Gen. Virol. 48,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

351-357)。每日宰殺實驗鼠並移出組織以作病毒分析。其它實驗鼠4個月再宰殺。移出三叉神經節和頸背根神經節並共同培養。此些培養記錄陽性病毒複製。

第一個實驗，免疫正常之實驗鼠群未經處理(控制組)，感染後(p.i.)之1、2、3、4或5天起始抗病毒治療並在感染後10天中止。此化合物在食用水以1毫克/毫升(約100毫克/公斤/天)無限制投藥。

第二個實驗中，從-2日至日=10(日0為注射日)以環孢多肽A免疫抑制實驗鼠。實驗鼠為未經處理(控制組)或在感染後22時至5.5或10.5天每日兩次50毫克/公斤犯西抗病毒劑經口處理。1或4個月後再檢視神經節之再活化感染病毒。

第二個實驗結果顯示，在病毒複製和疾病上以犯西抗病毒劑或瓦拉西抗病毒劑處理有顯著較大影響。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

89-7-10

第八六一〇二三五七號專利申請案
中文補充說明書 I (89年3月)

抗病毒/免疫抑制劑組合治療

犯西抗病毒劑 (fanciclovir) 係抗病毒劑之一種實例。此處比較合併使用犯西抗病毒劑與免疫抑制劑環孢多肽 A (cyclosporin A) 進行抗病毒治療與單獨使用環孢多肽 A 或犯西抗病毒劑之效果。

方法

於經環孢多肽 A (CyA) 免疫抑制或未經環孢多肽 A (CyA) 免疫抑制之鼠之耳廓接種疱疹單純病毒 1 型 (HSV-1)。然後於第 1 至第 5 天或第 5 至第 10 天以犯西抗病毒劑 (FCV) 進行治療 (後感染)。

結果

未經免疫抑制者，20% 的老鼠死亡。經 CyA 免疫抑制者，臨床信號增強，感染持續，且 50% 的老鼠死亡。經 FCV 治療 1 至 5 天或 5 至 10 天，後感染調整免疫活性或免疫抑制老鼠中之疾病，但於免疫抑制老鼠中之臨床信號之解析較顯著。

下列所列計算與結論係基於作者於所附刊物 (Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1997, 8(4), 317-326, 見附件 I) 中所用之數據。業已使用自耳厚度與汽車病毒滴定(car virus titre)取得之曲線下區域 (AUC) 分析。

耳厚度

治療	耳厚度 AUC	控制%(減低%)
-CyA	200	--
+CyA	412	--
FCV dl-5 -CyA	87	43(57)
FCV dl-5 +CyA	54	13(87)
FCV d5-11 -CyA	100	50(50)
FCV d5-11 +CyA	152	37(63)

自上述結果顯見，CyA 治療增加耳厚度。假設 FCV 將於此等老鼠中與未經處理之對造組老鼠中一樣有效，及 FCV 與 CyA 係以不同之機制作用，可計算於 CyA 存在下之預測 AUC 量（於經處理之對造組老鼠中之 AUC×單獨 FCV 之控制%）且此可與所測得之數值比較。

治療	預測 AUC 值	測得 AUC 值
FCV dl-5	179	54
FCV d5-11	205	152

耳病毒滴定

進行與耳厚度數據所使用之分析方法相類似之分析方法以取得耳病毒滴定數據。

治療	耳病毒 AUC	控制%(減低%)
-CyA	27	--
+CyA	74	--
FCV dl-5 -CyA	16	58(42)
FCV dl-5 + CyA	19	25(75)
FCV d5-11 -CyA	25	91(9)
FCV d5-11 + CyA	35	47(53)

治療	預測 AUC 值	測得 AUC 值
FCV dl-5	43	19
FCV d5-11	68	35

結論

就耳厚度與耳病毒滴定二者，所測得之 AUC 值顯著低於所預期者。此建議 FCV 於 Cyt-處理（免疫抑制者）老鼠較免疫活性老鼠未可預期之有效。

89-7-10

第八六一〇二三五七號專利申請案
中文補充說明書 II (89年3月)

Peroral Famciclovir 與 Topical Corticosteroid 之組合用於治療實驗性紫外線照射所衍生之疱疹唇：雙盲、安慰劑控制實驗。M.B. MCKEOUGH AND S.L. SPRUANCE*. University of Utah, Salt Lake City, UT.

於許多細菌、真菌與病毒疾病中使用類固醇作為抗感染試劑之添加劑以降低與免疫反應有關之發炎（其乃導致疾病之發生）。為調查此處理方法是否可用於管理再發生疱疹單純唇，茲比較 famciclovir (Famvir™, 500mg tid po 達五天)及局部性 fluocinonide (0.05% Lidex Gel™, tid 達五天) 與 famciclovir 及局部性載劑安慰劑於降低實驗性紫外線照射所衍生之疱疹唇之激烈性之能力。病人於再發性之第一次徵候時開始治療。49 位病人進行照射，29 位 (59%) 產生損傷且開始研究性藥物治療。不同小組間之不利反應係最小且不會不同。

變數	Famciclovir 與 局部性類固醇	Famciclovir 與 局部性安慰劑	P-值
發育不全之傷害, n(%)	7/17(41)	1/12(8)	0.09
病毒-正傷害, n(%)	7/16(44)	5/11(45)	1.00
痊癒時間(中間天數)			
所有傷害	5.7	10.3	0.08
典型傷害	7.1	8.8	0.67
最大傷害大小 (mm ²)			
所有傷害	48	162	0.02
典型傷害	73	162	0.09
痛苦期間(天)	5.2	3.8	0.85

組合治療顯著降低該最大損傷。類固醇小組傾向較多發育不全之損傷與較快之痊癒。病毒離析之速度並未增加，且未有與類固醇之使用有關之不利反應產生。此等數據建議佐藥性、局部性類固醇於病毒唇中係安全且有利的。需要更多之研究以確定我們的發現。

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 用於治療單純病毒感染之包括犯西抗病毒劑 (FAMCICLOVIR)/ 盤西抗病毒劑 (PENCICLOVIR) 結合免疫抑制劑之醫藥組合物)

本發明係關於一種醫藥組合物，其包含抗單純疱疹病毒之核苷類似物活性劑 (例如艾西抗病毒劑 (acyclovir)/ 瓦拉西拉病毒劑 (valaciclovir) 或盤西抗病毒劑 (penciclovir)/ 犯西抗病毒劑 (famciclovir)，與免疫抑制劑，作為用於治療和/或預防單純疱疹病毒感染之同時、分開或依序使用之組合製劑。

英文發明摘要 (發明之名稱： " PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF HERPES SIMPLEX INFECTIONS COMPRISING FAMCICLOVIR/PENCICLOVIR IN COMBINATION WITH AN IMMUNOSUPPRESSANT")

A pharmaceutical product comprising a nucleoside analogue active against herpes simplex virus, such as acyclovir/valaciclovir or penciclovir/famciclovir, and an immunosuppressant, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment and/or prevention of herpes simplex virus infections.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種同時或依序用於治療和/或預防人體或動物體之單純疱疹病毒感染之醫藥組合物，其包括犯西抗病毒劑(famciclovir)或盤西抗病毒劑(penciclovir)，和選自細胞毒性劑、皮質類固醇、及非類固醇之抗發炎劑之免疫抑制劑或其二者中任一者之醫藥上可接受之鹽或酯合併。
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中免疫抑制劑係選自環磷醯胺、環孢多肽A、氫皮質酮、及地塞米松(dexamethasone)。
3. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中免疫抑制劑係選自環孢多肽A及皮質類固醇。
4. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中免疫抑制劑為環孢多肽A。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂