



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I854067 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：109141436

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 25 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4439(2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/26 美國

62/940,535

2020/05/22 美國

63/028,804

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：貝克曼 愛蓮娜 BEKERMANN, ELENA (US)；布萊爾 韋德 S BLAIR, WADE S.

(US)；邱 安娜 CHIU, ANNA (US)；席勒 多瑪仕 CIHLAR, TOMAS (US)；萊

維納 戴娜 J LEVINE, DANA J. (US)；謝 浚銘 TSE, WINSTON C. (US)；揚

特 史蒂芬 R YANT, STEPHEN R. (US)；鄭 旭斌 ZHENG, JIM X. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201811327A

審查人員：官速貞

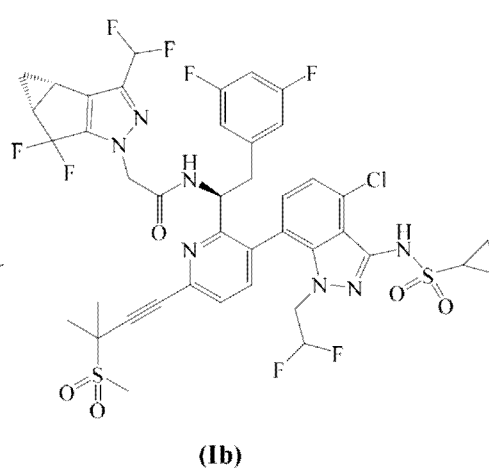
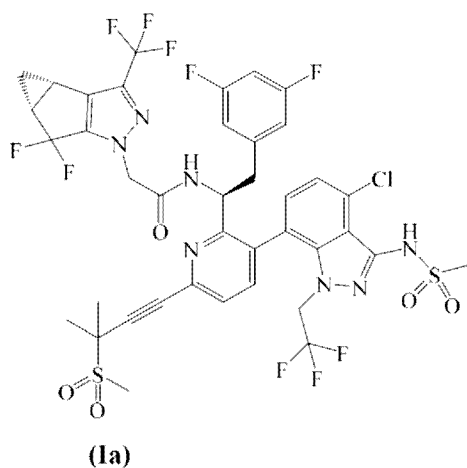
申請專利範圍項數：56 項 圖式數：6 共 234 頁

(54)名稱

預防 HIV 之蛋白殼抑制劑

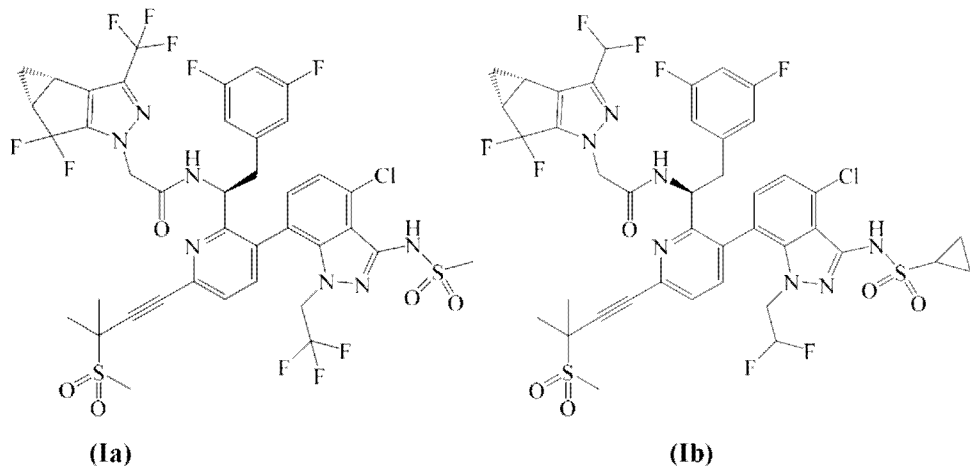
(57)摘要

本發明提供預防個體之 HIV 之方法，該等方法包含向該個體投與治療有效量之式(Ia)或(Ib)化合物：



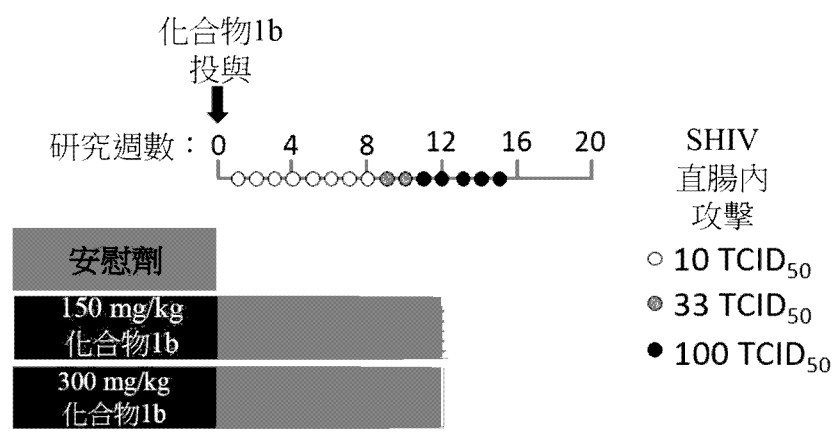
或其醫藥學上可接受之鹽，與視情況選用之一或多種額外治療劑之組合。亦提供降低罹患 HIV (例如 HIV-1 及/或 HIV-2) 之風險之方法。

The present disclosure provides methods of preventing HIV in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compounds of Formula(Ia)or(Ib):



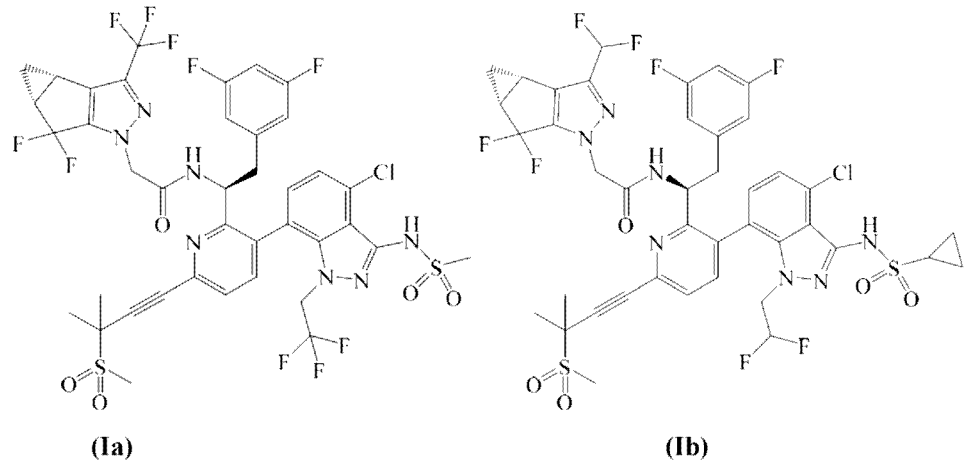
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with one or more additional therapeutic agents. Methods of reducing the risk of acquiring HIV (e.g., HIV-1 and/or HIV-2) are also provided.

指定代表圖：



【圖3】

特徵化學式：





I854067

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

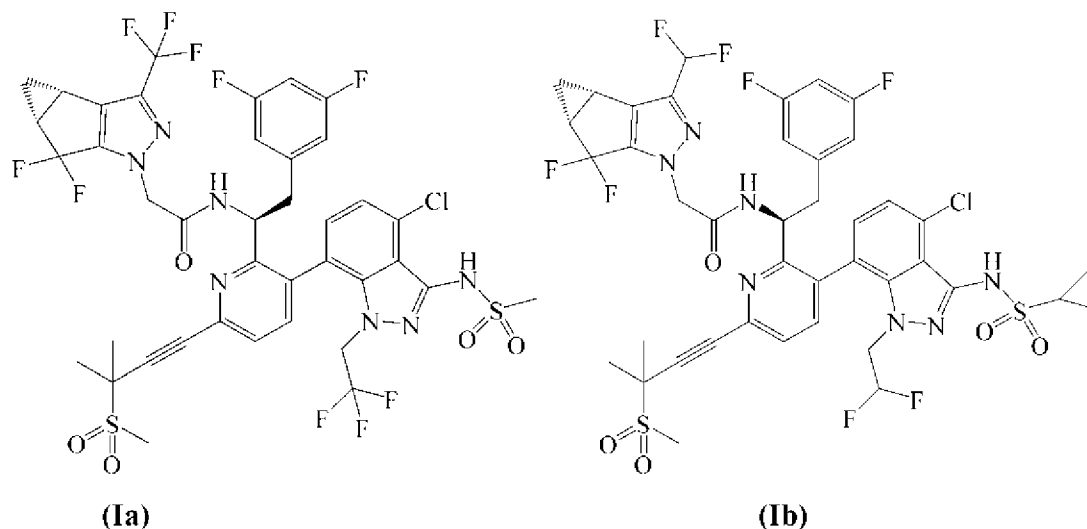
預防HIV之蛋白殼抑制劑

## 【英文發明名稱】

CAPSID INHIBITORS FOR THE PREVENTION OF HIV

## 【中文】

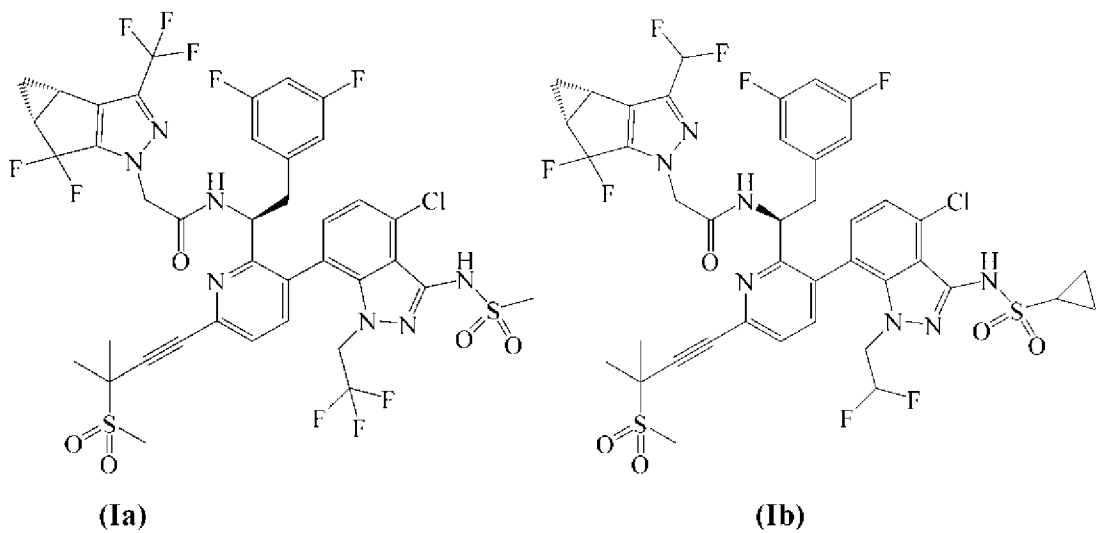
本發明提供預防個體之HIV之方法，該等方法包含向該個體投與治療有效量之式(Ia)或(Ib)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，與視情況選用之一或多種額外治療劑之組合。亦提供降低罹患HIV (例如HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法。

## 【英文】

The present disclosure provides methods of preventing HIV in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compounds of Formula (Ia) or (Ib):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with one or more additional therapeutic agents. Methods of reducing the risk of acquiring HIV (*e.g.*, HIV-1 and/or HIV-2) are also provided.

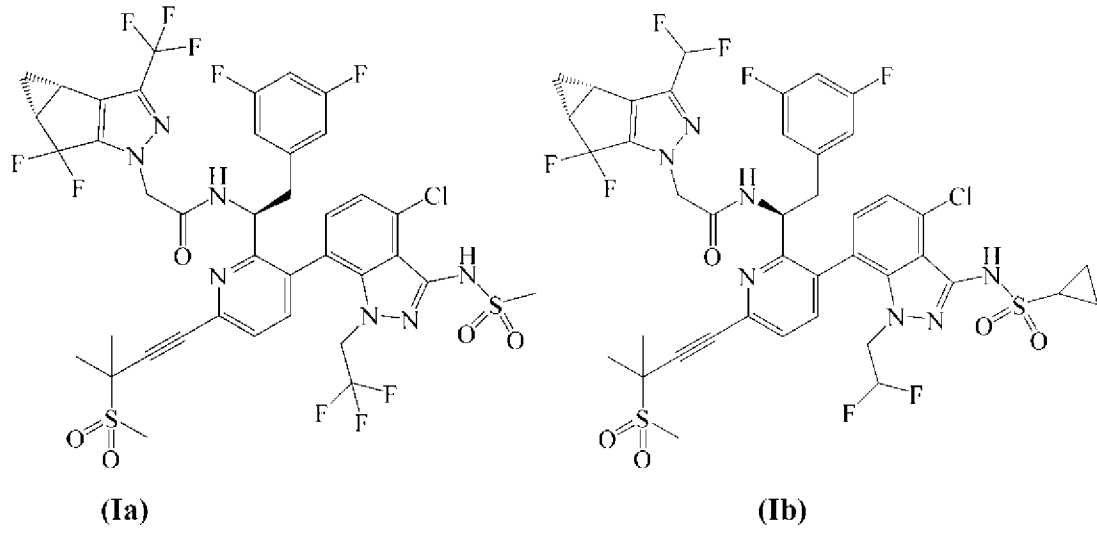
【指定代表圖】

圖3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

預防HIV之蛋白殼抑制劑

## 【英文發明名稱】

CAPSID INHIBITORS FOR THE PREVENTION OF HIV

## 【技術領域】

【0001】 本發明提供預防個體之HIV之方法，該等方法包含向個體投與治療有效量之HIV蛋白殼抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽以及視情況選用之一或多種額外治療劑。

## 【先前技術】

【0002】 HIV/AIDS廣泛流行病已奪走數百萬人之生命，且另有數百萬人當前已受到感染。抗逆轉錄病毒療法已將HIV感染轉變為慢性可管理疾病；然而，尚不存在HIV治癒。減少新HIV感染數目為全球目標。為此目的，正研究與暴露前預防(PrEP)及暴露後預防(PEP)兩者相關之預防方案。舒發泰(Truvada) (安卓西他賓(emtricitabine)-反丁烯二酸田諾弗地索普西(tenofovir disoproxil fumarate))及達可揮(Descovy) (安卓西他賓-田諾弗艾拉酚胺(tenofovir alafenamide))為當前唯一經批准用於PrEP之藥療法。因此，需要新型且有效之預防HIV感染之手段且發展本文所描述之方法以幫助滿足此需要。

## 【發明內容】

【0003】 本發明提供預防個體之HIV感染之方法或降低個體患HIV之風險之方法，該等方法包含向個體投與治療有效量之HIV蛋白殼抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽以及視情況選用之一或多種額外治療劑。

【0004】 本發明進一步提供用於本文所描述之方法中之任一種中的HIV蛋白殼抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【0005】 本發明進一步提供HIV蛋白殼抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽用以製備用於本文所描述之方法中之任一種中的藥劑的用途。

【圖式簡單說明】

【0006】 圖1顯示繪示實例1之PrEP研究設計之代表性流程。

【0007】 圖2顯示繪示實例2之PrEP研究設計之代表性流程。

【0008】 圖3顯示繪示實例3之PrEP研究設計之代表性流程。

【0009】 圖4顯示式(Ib)化合物(「化合物Ib」)在經SHIV攻擊之雄性/雌性恆河動物中之藥物動力學概況圖，其中研究週數係在x軸上且式(Ib)化合物(「化合物Ib」)之血漿濃度(nM)係在y軸上。

【0010】 圖5顯示在單次皮下投與媒劑或式(Ib)化合物(「化合物Ib」)、接著為SHIV攻擊之後雄性/雌性恆河猴中隨時間推移之感染率圖，其中研究週數係在x軸上且無病毒血症%係在y軸上。

【0011】 圖6A顯示在已接受媒劑之單次皮下投與、接著為重複每週直腸內遞增SHIV劑量攻擊之後個別雄性/雌性恆河猴中隨時間推移之血漿SHIV病毒負荷，其中研究週數係在x軸上且複本中之血漿SHIV /毫升係在y軸上。

【0012】 圖6B顯示在已接受150 mg/kg式(Ib)化合物(「化合物Ib」)之單次皮下投與、接著為重複每週直腸內遞增SHIV劑量攻擊之後個別雄性/雌性恆河猴中隨時間推移之血漿SHIV病毒負荷，其中研究週數係在x軸上且複本中之血漿SHIV /毫升係在y軸上。

【0013】 圖6C顯示在已接受300 mg/kg式(Ib)化合物(「化合物Ib」)

之單次皮下投與、接著為重複每週直腸內遞增SHIV劑量攻擊之後個別雄性/雌性恆河猴中隨時間推移之血漿SHIV病毒負荷，其中研究週數係在x軸上且複本中之血漿SHIV /毫升係在y軸上。

### 【實施方式】

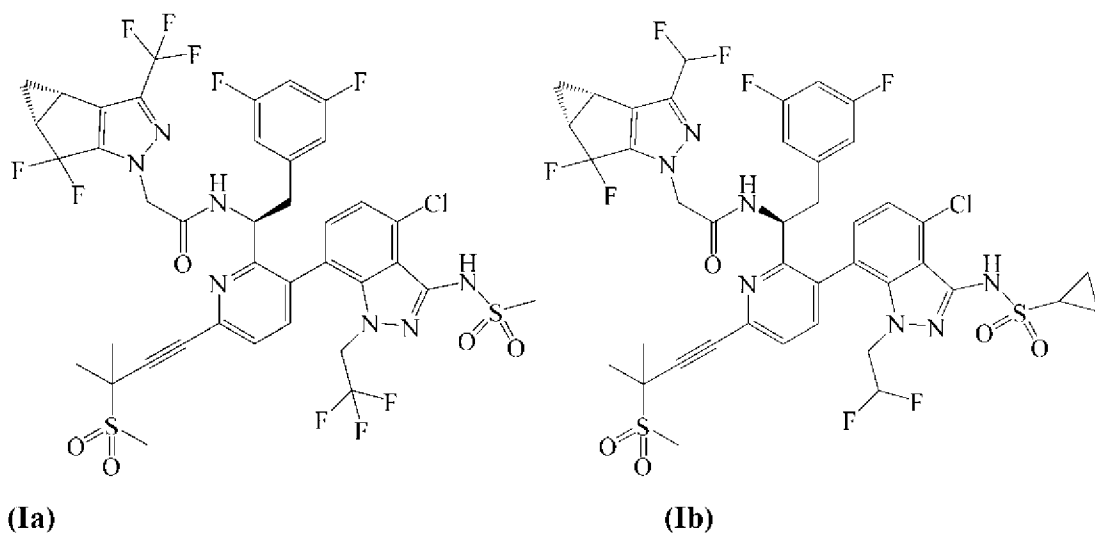
#### 序列表

【0014】 本發明含有已以ASCII格式以電子方式提交且特此以全文引用之方式併入之序列表。於2020年11月16日創建之該ASCII複本命名為1329.P2PC\_PF Sequence Listing.txt且大小為854個位元組。

【0015】 本發明係關於藉由向個體投與治療有效量之HIV蛋白殼抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽來預防個體(例如人類)之HIV感染(例如HIV-1及/或HIV-2)的方法。

【0016】 在一些實施例中，HIV蛋白殼抑制劑(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽係作為單一療法(亦即在不存在額外治療劑之情況下)投與。在一些實施例中，HIV蛋白殼抑制劑(例如式(Ia)或(Ib)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽係與一或多種諸如抗HIV劑之額外治療劑組合投與。

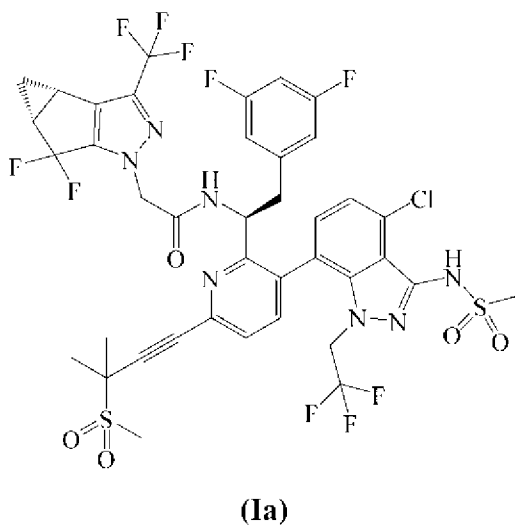
【0017】 在一些實施例中，HIV蛋白殼抑制劑為式(Ia)或式(Ib)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

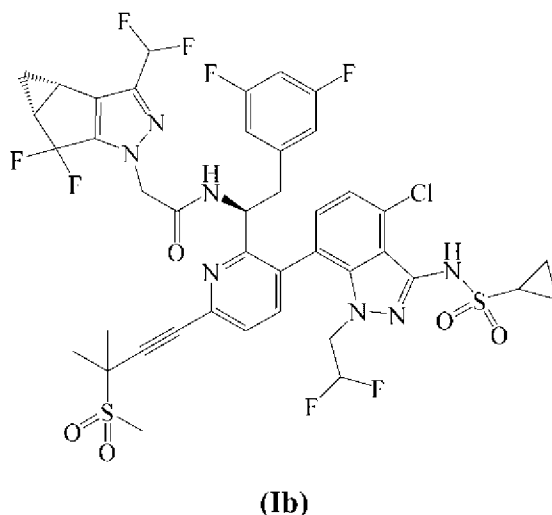
【0018】 在一些實施例中，該方法包含投與式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該方法包含投與式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0019】 本發明包括使用具有以下結構之式(Ia)化合物N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺醯胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲基磺醯胺基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙并[3,4]環戊并[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺：



或其醫藥學上可接受之鹽以預防HIV感染之方法。

【0020】 本發明亦包括使用具有以下結構之式**(Ib)**化合物N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(環丙烷磺醯胺基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺醯基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-3-(二氟甲基)-5,5-二氟-3b,4,4a,5-四氫-1H-環丙并[3,4]環戊并[1,2-c]吡啶-1-基)乙醯胺：



或其醫藥學上可接受之鹽以預防HIV感染之方法。

【0021】 式**(Ia)**及式**(Ib)**化合物以及其鹽之合成及表徵描述於WO 2018/035359 (亦參見US 20180051005)及WO 2019/161280中，該等案之內容特此以全文引用之方式併入。式**(Ia)**化合物之各種形式揭示於WO 2019/035973 (亦參見US 20190083478)及WO/2019/035904 (亦參見US 20190084963)中，該等案之內容特此以全文引用之方式併入。

【0022】 在一些實施例中，HIV蛋白殼抑制劑為式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物之醫藥學上可接受之鹽。式**(Ia)**及式**(Ib)**化合物之醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括鈉鹽。在一些實施例中，式**(Ia)**化合物為鈉鹽。

【0023】 在對上文所提供之式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物之特定醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物不存在具體提及之情況下，無論以毫克為單位或以重量%形式表示之任何劑量均應理解為對游離酸，亦即式**(Ia)**或式

(Ib)化合物之量的提及。舉例而言，對「50 mg」式(Ia)或其醫藥學上可接受之鹽之提及係指式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量，該量提供與50 mg式(Ia)化合物游離酸相同量之式(Ia)化合物。在一些實施例中，參考50 mg式(Ia)之劑量含有約51.1 mg式(Ia)單鈉鹽。

【0024】 在本文所揭示之方法之一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg至約2000 mg之劑量投與。在本文所揭示之方法之一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg至約3000 mg之劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg、約1000 mg、約1050 mg、約1100 mg、約1150 mg、約1200 mg、約1250 mg、約1300 mg、約1350 mg、約1400 mg、約1450 mg、約1500 mg、約1550 mg、約1600 mg、約1650 mg、約1700 mg、約1750 mg、約1800 mg、約1850 mg、約1900 mg、約1950 mg或約2000 mg之劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2050 mg、約2100 mg、約2150 mg、約2200 mg、約2250 mg、約2300 mg、約2350 mg、約2400 mg、約2450 mg、約2500 mg、約2550 mg、約2600 mg、約2650 mg、約2700 mg、約2750 mg、約2800 mg、約2850 mg、約2900 mg、約2950 mg或約3000 mg之劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約900 mg之劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約500 mg之

劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg之劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg之劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg之劑量投與。

【0025】 在一些實施例中，個體可能患有HIV感染或處於罹患HIV感染之風險下。在一些實施例中，個體已經識別為處於HIV性傳染之風險下之個體。在一些實施例中，個體已經識別為男人(例如與男人或女人性交)、跨性別男人、跨性別女人、女人(例如與男人或女人性交)及/或性工作者。在一些實施例中，個體已經識別為：

- 在過去6個月裏與至少兩個不同性伴侶肛交且不始終如一地使用保險套；及/或
- 在過去12個月期間患有性傳染疾病(STD) (例如梅毒、淋病、壁衣體、HBV或HCV感染)病史；及/或
- 在性交期間使用精神作用藥物(例如古柯鹼、 $\gamma$ -羥丁酸(GHB)、亞甲基二氧基甲基安非他命(methylenedioxymethamphetamine, MDMA)、甲氧麻黃酮)；及/或
- 與源自具有高HIV感染盛行率(> 1%)之區域(例如南美洲、撒哈拉以南非洲、東南亞、東歐、法屬圭亞那)之一或多個伴侶性交且不始終如一地使用保險套；及/或
- 性工作者；及/或
- 具有作為共享注射材料之靜脈內藥物使用者之性伴侶；及/或
- 具有具備可偵測血漿病毒負荷(例如> 50個複本(cp)/毫升(mL))之

感染HIV之性伴侶。

【0026】 在一些實施例中，個體呈HIV陰性。在一些實施例中，HIV為HIV-1。在一些實施例中，HIV為HIV-2。在一些實施例中，HIV為HIV-1及HIV-2。

【0027】 如本文所使用之術語「預防(prevention/preventing)」係指在個體暴露於病毒之前或之後、但在疾病症狀出現之前及/或在血液中偵測到病毒之前投與本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或包含該化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。該等術語亦指預防疾病症狀出現及/或預防血液中之病毒達到可偵測含量。該等術語包括暴露前預防(PrEP)以及暴露後預防(PEP)兩者及事件驅動性預防或「隨選」預防。該等術語亦指藉由在生育之前向母親及在生命第一天內向兒童投與本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或包含該化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物來預防自母親至嬰兒之圍產期HIV傳染。該術語亦指預防經由輸血進行之HIV傳染。

【0028】 如本文所使用之術語「暴露時段」係指其中個體暴露於HIV之自單次事件開始或以經延長時段之多次事件為止之範圍的時間段。舉例而言，與HIV陽性伴侶進行一次性交事件之個體具有有限於與彼伴侶進行之彼一次性交事件的時間及持續時間的暴露時段。作為另一實例，經延長時段(例如數天、數週、數月或數年)在多個時刻與HIV陽性伴侶性交之個體具有範圍為與彼伴侶進行之第一次性交情況至最後一次性交情況的暴露時段。

【0029】 如本文所使用之術語「抑制商數」(IQ)係指式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之經調整用於血清蛋白質結合之EC<sub>95</sub>值。

【0030】 在一些實施例中，如本文所揭示之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與。在一些實施例中，本文所揭示之方法涉及間隔小於每天一次之重複投與。舉例而言，在某些實施例中，本文所揭示之方法涉及每隔一天、每週五次、每週四次、每週三次、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每五週一次、每六週一次、每七週一次或每八週一次投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本文所揭示之方法之一些實施例中，該等方法涉及每月一次、每兩個月一次、每三個月一次、每四個月一次、每五個月一次、每六個月一次或每年一次投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0031】 在一些實施例中，本文所揭示之方法包含向個體事件驅動性投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。如本文所使用之術語「事件驅動性」或「事件驅動性投與」係指以下式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之投與：(1)在使個體暴露於HIV (或另外增加個體患HIV之風險)之事件之前(例如在該事件之前2小時、1天、2天、5天、7天、10天、14天、28天(亦即一個月)或更多天)；及/或(2)在使個體暴露於HIV (或另外增加個體患HIV之風險)之事件(或超過一次循環事件)期間；及/或(3)在使個體暴露於HIV (或另外增加個體患HIV之風險)之事件之後(或在一系列循環事件中之最終事件之後)。在一些實施例中，事件驅動性投與係在個體暴露於HIV之前執行。在一些實施例中，事件驅動性投與係在個體暴露於HIV期間執行。在一些實施例中，事件驅動性投與係在個體暴露於HIV之後執行。

【0032】 在一些實施例中，事件驅動性投與係在個體暴露於HIV之

前及在個體暴露於HIV期間執行。

【0033】 在一些實施例中，事件驅動性投與係在個體暴露於HIV之前及在個體暴露於HIV之後執行。

【0034】 在一些實施例中，事件驅動性投與係在個體暴露於HIV期間及在個體暴露於HIV之後執行。

【0035】 在某些實施例中，本文所揭示之方法涉及在使個體暴露於HIV或另外增加個體患HIV之風險之事件之前及/或之後，例如作為暴露前預防(PrEP)及/或作為暴露後預防(PEP)投與。可能會增加個體患HIV之風險之事件之實例包括但不限於在與HIV陽性伴侶或未知HIV狀態伴侶肛交期間不使用保險套；與超過3個性伴侶肛交；交換金錢、禮物、住所或藥物以進行肛交；與男性伴侶性交且診斷性傳染感染；及與已知呈HIV陽性之性伴侶不始終如一地使用保險套。在一些實施例中，本文所揭示之方法包含暴露前預防(PrEP)。在一些實施例中，本文所揭示之方法包含暴露後預防(PEP)。在一些實施例中，本文所揭示之方法包含暴露前預防(PrEP)及暴露後預防(PEP)。

【0036】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前投與。

【0037】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV期間投與。

【0038】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之後投與。

【0039】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前及期間投與。

【0040】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前及之後投與。

【0041】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV期間及之後投與。

【0042】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前、期間及之後投與。

【0043】 在一些實施例中，在各時段期間(亦即在暴露之前、期間及之後)投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量可不同，亦即獨立地選自本文所揭示之劑量中的任一者。

【0044】 事件驅動性給藥方案之實例包括在HIV暴露(例如與已知呈HIV陽性之性伴侶進行第一次性活動，包括性交)之前5至10天(例如約7天或一週)時或內投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，接著在暴露(例如與已知呈HIV陽性之性伴侶進行性活動)時段期間每1至12週投與一次式(Ia)或式(Ib)化合物或醫藥學上可接受之鹽。此類給藥方案可接著為在最後一次暴露(例如與已知呈HIV陽性之性伴侶進行性活動)之後再投與一次式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0045】 在某些實施例中，例如當作為PrEP投與時，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之前(例如在性活動之前)、在增加個體患HIV之風險之事件之前(例如在性交或其他HIV暴露之前) 1小時至240小時(亦即在10天內)、1小時至216小時、1小時至192小時、1小時至168小時、1小時至144小時、1小時至120小時、1小時至96小時、1小時至72小時、1小時至48小時、1小時至24小時或1小時至12小時投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫

藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之前(例如在性交或其他HIV暴露之前) 14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天內投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之前(例如在性交或其他HIV暴露之前) 72小時、60小時、48小時、24小時、12小時、9小時、6小時、4小時、3小時、2小時或1小時內投與。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之前投與時，其係在該事件(例如性活動)之前每天投與。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之前投與時，其係在該事件之前投與一至三次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之前投與時，其係在該事件之前投與一次(one time/once)。

【0046】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前約14天至約一天投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前約14天至約一天投與一次。

【0047】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前約10天至約5天投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前約10天至約5天投與一次。

【0048】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前約8天至約6天投與。在一些實施例中，

式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前約8天至約6天投與一次。

【0049】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前約7天投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前約7天投與一次。

【0050】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前約72小時至約1小時投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前約72小時至約1小時投與一次。

【0051】 在本文所提供之方法之一些實施例中，暴露前預防(PrEP)包含連續PrEP。在一些實施例中，連續PrEP包含在個體暴露於HIV之前約14天至約1小時每天投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0052】 在其中式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前投與之某些實施例中，本文所揭示之方法進一步包含在個體暴露於HIV期間及/或之後投與一或多次額外劑量之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0053】 在一些實施例中，例如當作為PrEP方案之一部分或作為PEP方案之一部分投與時，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之時段期間投與。在其中式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在HIV暴露之前投與之某些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在HIV暴露時間期間(例如在與已

知呈HIV陽性之性伴侶進行性活動之時間段期間)約每7天、約每14天、約每21天、約每28天、約每35天或約每42天投與(例如作為單次劑量)。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之時段期間約每7天、約每14天、約每21天、約每28天、約每35天或約每42天投與一次。

【0054】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在最終暴露於HIV之後(例如在與已知呈HIV陽性之性伴侶進行性活動之時段之後)投與一次(例如在約7天、14天、21天或28天時)。

【0055】 在一些實施例中，在暴露於HIV之前投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量與在暴露於HIV期間及/或之後投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不同。舉例而言，在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量相較於先前投與之劑量(例如在暴露於HIV之前的劑量)而言增加，例如作為雙重劑量、作為三重劑量及其類似者增加。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之經增加劑量為雙重劑量。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量相較於先前投與之劑量(例如在暴露於HIV之前的劑量)而言減少，例如減少一半劑量。

【0056】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之前約1小時至約10天作為單次劑量投與。

【0057】 PrEP及/或PEP之額外實例可例如在以下處找到：標題為「On Demand Antiretroviral Pre-exposure Prophylaxis for HIV Infection in Men Who Have Sex With Men」之臨床試驗概述(臨床試驗編號

NCT01473472)；標題為「Prevention of HIV in Île-de-France」之臨床試驗概述(臨床試驗編號NCT03113123)；及Molina等人, *N. Engl. J. Med.* 2015, 353:2237-2246，該等文獻中各者之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0058】 在一些實施例中，例如當作為PrEP方案之一部分或作為PEP方案之一部分投與時，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後) 1小時至10天、1小時至7天、1小時至5天、1至72小時、1至48小時、1至36小時、1至24小時或1至12小時投與。

【0059】 在某些實施例中，例如當作為PEP投與時，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後)投與7天、14天、21天、28天、30天或45天。在某些實施例中，例如當作為PEP投與時，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後)投與30天。在某些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV病毒暴露之後)少於1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、12小時、18小時、24小時、36小時或48小時投與。在某些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後)投與1天、2天、3天、4天或5天。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後每天投與。在某些實施例中，當式(Ia)或

式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與一至三次。在某些實施例中，當式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與一次。

【0060】 在某些實施例中，例如當作為PEP投與時，式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後)約每月一次、約每2月一次、約每3月一次、約每4月一次、約每5月一次、約每6月一次或約每12月一次投與。在某些實施例中，例如當作為PEP投與時，式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後)約每月一次投與。在某些實施例中，例如當作為PEP投與時，式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後)約每2月一次投與。在某些實施例中，例如當作為PEP投與時，式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後)約每3月一次投與。在某些實施例中，例如當作為PEP投與時，式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後)約每4月一次投與。在某些實施例中，例如當作為PEP投與時，式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後)約每5月一次投與。在某些實施例中，例如當作為PEP投與時，式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後)約每6月一次

投與。在某些實施例中，例如當作為PEP投與時，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後)約每12月一次投與。

【0061】 在某些實施例中，例如當作為PEP投與時，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交或其他HIV暴露之後)投與一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月或十二個月。

【0062】 在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與一至五十次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與一至四十次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與一至三十次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與一至二十次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與一至十五次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與一至十次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與一至五次。

【0063】 在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上

可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與兩次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與三次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與四次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與五次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與六次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與七次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與八次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與九次。在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與十次。

【0064】 在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後投與時，其係在該事件之後投與兩次。

【0065】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV期間(例如在與已知呈HIV陽性之性伴侶進行

性活動之時段期間)投與。

【0066】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之後(例如在個體最終暴露於HIV之後)(例如在與已知呈HIV陽性之性伴侶進行性活動之時段之後)投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之後(例如在個體最終暴露於HIV之後)約1小時至約14天投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之後(例如在個體最終暴露於HIV之後)約1小時至約14天投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之後(例如在個體最終暴露於HIV之後)約1小時至約7天投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之後(例如在個體最終暴露於HIV之後)約1小時至約7天投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之後(例如在個體最終暴露於HIV之後)約1小時至約72小時投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之後(例如在個體最終暴露於HIV之後)約1小時至約72小時投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之後(例如在個體最終暴露於HIV之後)約1小時至約24小時投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之後(例如在個體最終暴露於HIV之後)約1小時至約24小時投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之後(例如在個體最終暴露於HIV之後)約24小時至約72小時投與。在一些實施例中，式(Ia)

或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之後(例如在個體最終暴露於HIV之後)約24小時至約72小時投與一次。

【0067】 在一些實施例中，例如當作為PrEP投與時，式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之前(例如在性活動之前)及在該事件之後投與。舉例而言，在某些實施例中，當作為PrEP投與時，式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之前(例如在性活動之前) 1至240小時(亦即在10天內)、1小時至216小時、1小時至192小時、1小時至168小時、1小時至144小時、1小時至120小時、1小時至96小時、1小時至72小時、1小時至48小時、1小時至24小時或1小時至12小時及在該事件之後1小時至240小時(亦即在10天內)、1小時至216小時、1小時至192小時、1小時至168小時、1小時至144小時、1小時至120小時、1小時至96小時、1小時至72小時、1小時至48小時、1小時至36小時、1小時至24小時或1小時至12小時投與。舉例而言，在一些實施例中，一或多次(例如一次、兩次或三次)劑量之式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之前(例如在性交之前)一至十天(例如七天)投與且在該事件之後一至十天之時段期間投與一次。在一些實施例中，式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在增加個體患HIV之風險之事件之後(例如在性交之後)每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次或每週五次及在1至48小時開始一或多次(例如一次、兩次或三次)投與。

【0068】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每7天投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在步驟(i)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量與在步驟(ii)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不同。

【0069】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每14天投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在步驟(i)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量與在步驟(ii)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不同。

【0070】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每21天投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在步驟(i)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量與在步驟(ii)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不同。

【0071】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每28天投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在步驟(i)中投與之式

(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量與在步驟(ii)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不同。

【0072】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該 HIV 之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該 HIV 之時段期間每35天投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在步驟(i)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量與在步驟(ii)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不同。

【0073】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該 HIV 之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該 HIV 之時段期間每42天投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在步驟(i)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量與在步驟(ii)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不同。

【0074】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該 HIV 之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該 HIV 之時段期間每1個月投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0075】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該 HIV 之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化

物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每2個月投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0076】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每3個月投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0077】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每6個月投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0078】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每12個月投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0079】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每1個月投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在步驟(i)中投與之式

(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量與在步驟(ii)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不同。

【0080】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每2個月投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在步驟(i)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量與在步驟(ii)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不同。

【0081】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每3個月投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在步驟(i)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量與在步驟(ii)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不同。

【0082】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每6個月投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在步驟(i)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量與在步驟(ii)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不同。

【0083】 在一些實施例中，該等方法包含：

(i) 在該個體暴露於該 HIV 之前約 7 天時投與該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該 HIV 之時段期間每 12 個月投與一次該式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在步驟(i)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量與在步驟(ii)中投與之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽不同。

【0084】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之投與(如在步驟(i)或(ii)中)進一步包含以下之投與：

(a)比替拉韋(bictegravir)或其醫藥學上可接受之鹽；

(b)田諾弗艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)或其醫藥學上可接受之鹽；或

(c)比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽及田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0085】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之投與(如在步驟(i)或(ii)中)進一步包含以下之投與：約 10 mg 至約 600 mg 之劑量之比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽及約 10 mg 至約 50 mg 之劑量之田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0086】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之投與(如在步驟(i)或(ii)中)進一步包含以下之投與：約 10 mg 至約 200 mg 之劑量之比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽及約 10 mg 至約 50 mg 之劑量之田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【0087】 本文亦提供降低個體患 HIV 之風險之方法，該方法包含向

個體投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0088】 在一些實施例中，用於降低患HIV（例如HIV-1及/或HIV-2）之風險之方法包含向個體投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及安全性交規範。在某些實施例中，用於降低患HIV（例如HIV-1及/或HIV-2）之風險之方法包含向處於患HIV之風險下之個體投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。處於患HIV之高風險下之個體之實例包括但不限於處於HIV性傳染之風險下之個體。

【0089】 在一些實施例中，患HIV之風險降低至少約40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%（相較於尚未根據本文所提供之方法中之任一種投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的個體而言）。在一些實施例中，患HIV之風險降低約80%、85%或90%。在一些實施例中，患HIV之風險降低至少約75%。在一些實施例中，患HIV之風險降低至少約80%。在一些實施例中，患HIV之風險降低至少約85%。在一些實施例中，患HIV之風險降低至少約90%。

### 給藥方案

【0090】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係根據有效給藥方案投與至個體（例如人類患者）達所需時間段或持續時間。在一些實施例中，給藥方案包括投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽達至少約1週、約2週、約4週、約8週、約12週、約16週、約20週、約24週、約28週、約32週、約36週、約40週、約44週、約48週、約52週或更長時間。

【0091】 在一些實施例中，給藥方案包括投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽達至少約1年、2年、3年、4年、5年、10年或

更長時間。在一些實施例中，給藥方案包括在個體生命期間連續投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0092】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係按每天或間歇性時程投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係按每月時程投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每1週、約每2週、約每4週、約每8週、約每12週、約每16週、約每20週、約每24週投與一次或約每48週投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每4週(或每月)投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每8週(或2個月)投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每12週(或三個月)投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每16週(或四個月)投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每20週(或五個月)投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每24週(或6個月)投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每52週(或每年)投與。

【0093】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之時段期間約每月、約每2個月、約每3個月、約每4個月、約每5個月、約每6個月或約每12個月投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之時段期間約每月投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化

合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之時段期間約每2個月投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之時段期間約每3個月投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之時段期間約每4個月投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之時段期間約每5個月投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之時段期間約每6個月投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係在個體暴露於HIV之時段期間約每12個月投與一次。

【0094】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係皮下投與至個體(例如人類患者)達至少約一個月。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係皮下或肌內投與至個體達至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月或至少約6個月。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每月皮下投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每3個月皮下或肌內投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每6個月皮下或肌內投與至個體一次。

【0095】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每12個月皮下或肌內投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每12個月皮下投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽係約每12個月肌內投與至個體一次。

【0096】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每月肌內投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每3個月皮下投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每3個月肌內投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每6個月皮下投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每6個月肌內投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每年皮下投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每年肌內投與至個體一次。

【0097】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每天經口投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每1週、約每2週、約每4週、約每8週、約每12週、約每16週、約每20週、約每24週、約每48週或約每年經口投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每1週經口投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每月經口投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每3個月經口投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每6個月經口投與至個體一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係約每年經口投與至個體一次。

【0098】 式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量或給藥頻率可基於投與醫師之判斷經治療過程加以調整。

【0099】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以治療有效量投與至個體(例如人類)。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每天投與一次。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每兩個月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每三個月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每四個月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每六個月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係每年投與。

【0100】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以有效劑量投與。在一些實施例中，該劑量為約1 mg至約1000 mg式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，該劑量為約1 mg、約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg或約150 mg式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，該劑量為約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg或約1000 mg式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0101】 在某些實施例中，該劑量為約1 mg、約5 mg、約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg、約1000 mg、約1050 mg、約1100 mg、約1150 mg、約1200 mg、約1250 mg、約1300 mg、約1350 mg、約1400 mg、約1450 mg、約1500 mg、約1550 mg、約2000 mg、約2050 mg或約3000 mg式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0102】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量為約1 mg至約2500 mg。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量為約5 mg至約2400 mg。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量為約5 mg至約2000 mg。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量為約5 mg至約1500 mg。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量為約5 mg至約1200 mg。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量為約5 mg至約1000 mg。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量為約5 mg至約500 mg。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量為約5 mg至約300 mg。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量為約5 mg至約200 mg。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可

接受之鹽之劑量為約5 mg至約100 mg。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量為約5 mg至約50 mg。

【0103】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1 mg至約1500 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約5 mg至約1200 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約1200 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約200 mg至約1200 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg至約1200 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約500 mg至約1200 mg之每天一次劑量投與。

【0104】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1 mg至約200 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約5 mg至約200 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg至約200 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg至約200 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約200 mg之每天一次劑量投與。

【0105】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25

mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約185 mg、約190 mg、約195 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg、約1000 mg、約1050 mg、約1100 mg、約1150 mg、約1200 mg、約1250 mg、約1300 mg、約1350 mg、約1400 mg、約1450 mg或約1500 mg之每天一次劑量投與。

【0106】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1 mg之每天一次劑量投與。

【0107】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約5 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約15 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約20 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約25 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約75 mg之每天一次劑量投與。

與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約125 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約150 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約175 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約200 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約400 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約500 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約600 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約700 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約800 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約900 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1000 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1100 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1200 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1300 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例

中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1400 mg之每天一次劑量投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1500 mg之每天一次劑量投與。

【0108】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約2500 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約2400 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約2000 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg至約2500 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約500 mg至約2500 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約800 mg至約2500 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1000 mg至約2500 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約1200 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約150 mg至約1200 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約200 mg至約1200 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg至約1200 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約500 mg至約1200 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約600 mg至約1200 mg之劑

量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約800 mg至約1200 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1000 mg至約1200 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg、約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700 mg、約725 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950 mg、約975 mg、約1000 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1100 mg、約1125 mg、約1150 mg、約1175 mg、約1200 mg、約1250 mg、約1300 mg、約1350 mg、約1400 mg、約1450 mg、約1500 mg、約1550 mg、約1600 mg、約1650 mg、約1700 mg、約1750 mg、約1800 mg、約1850 mg、約1900 mg、約1950 mg、約2000 mg、約2050 mg、約2100 mg、約2150 mg、約2200 mg、約2250 mg、約2300 mg、約2350 mg、約2400 mg、約2450 mg或約2500 mg之劑量每週投與。

【0109】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約150 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約175 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約200 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或

式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg之劑量每週投與。

【0110】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約400 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約500 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約600 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約700 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約800 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約900 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1000 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1100 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1200 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1300 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1400 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1500 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1600 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1700 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1800 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1900 mg之劑量每

週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2000 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2100 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2200 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2300 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2400 mg之劑量每週投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2500 mg之劑量每週投與。

【0111】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約3000 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約2500 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約2400 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約2000 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg至約2500 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約500 mg至約2500 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約800 mg至約2500 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1000 mg至約2500 mg之劑量每月投與。

【0112】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可

接受之鹽係以約200 mg至約2000 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg至約2000 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約400 mg至約2000 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約500 mg至約2000 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約800 mg至約2000 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1000 mg至約2000 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg、約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700 mg、約725 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950 mg、約975 mg、約1000 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1100 mg、約1125 mg、約1150 mg、約1175 mg、約1200 mg、約1250 mg、約1300 mg、約1350 mg、約1400 mg、約1450 mg、約1500 mg、約1550 mg、約1600 mg、約1650 mg、約1700 mg、約1750 mg、約1800 mg、約1850 mg、約1900 mg、約1950 mg、約2000 mg、約2050 mg、約2100 mg、約2150 mg、約2200 mg、約2250 mg、約2300 mg、約2350 mg、約2400 mg、約2450 mg、約2500 mg、約2550 mg、約2600 mg、約2650 mg、約2700 mg、約2750 mg、約2800 mg、約2850

mg、約2900 mg、約2950 mg或約3000 mg之劑量每月投與。

【0113】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約150 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約200 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約400 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約500 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約800 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1000 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1100 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1200 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1500 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約1800 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2000 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2100 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2200 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2300 mg之劑量每月投與。

在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2400 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2500 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2600 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2700 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2800 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約2900 mg之劑量每月投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約3000 mg之劑量每月投與。

【0114】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約600 mg之劑量每6個月投與。

### 鹽及組合物

【0115】 本發明方法包含投與式(Ia)或式(Ib)化合物之諸如醫藥學上可接受之鹽的鹽。鹽一般指所揭示之化合物之衍生物，其中母化合物係藉由將現存酸或鹼部分轉化成其鹽形式而經改質。醫藥學上可接受之鹽為在正確醫學判斷之範疇內適用於在非過度、與合理效益/風險比相稱之毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症之情況下與人類及動物之組織接觸的鹽。醫藥學上可接受之鹽之實例包括但不限於諸如胺之鹼性殘基之無機酸鹽或有機酸鹽；諸如羧酸之酸性殘基之鹼金屬鹽或有機鹽；及其類似鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如由無毒無機酸或有機酸形成之母化合物之習知無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法由含有鹼性或酸性部分之母化合物合成。一般而言，該等鹽可藉由使此

等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸反應來製備。合適鹽之清單係在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 及 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977) 中找到, 該等文獻中之各者以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中, 鹽為鈉鹽。

【0116】 式(Ia)或式(Ib)化合物或其鹽可存在於組合物(諸如醫藥組合物或調配物)中, 其中組合物包括至少一種除本發明之式(Ia)或式(Ib)化合物或鹽以外的化合物。

【0117】 在一些實施例中, 組合物包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其鹽及一或多種額外化合物(例如一或多種額外治療性化合物)或其鹽。在一些實施例中, 組合物包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其鹽; 比替拉韋或其鹽; 及一或多種額外化合物(例如一或多種額外治療性化合物, 諸如田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽)或其鹽。

【0118】 組合物可包括含有式(Ia)或式(Ib)化合物或其鹽及一或多種溶劑、基質、載劑等之混合物。在一些實施例中, 組合物包含呈大於約 25 重量%, 例如大於約 25 重量%、大於約 50 重量%、大於約 75 重量%、大於約 80 重量%、大於約 90 重量% 或大於約 95 重量% 之量的式(Ia)或式(Ib)化合物或其鹽。

【0119】 本發明進一步包括包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。如本文所使用之「醫藥學上可接受之載劑」意圖指已經美國食品藥物管理局(the United States Food and Drug Administration)審批通過可接受用於人類或家畜中之任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、

染料/著色劑、增香劑、界面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑。

**【0120】** 式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之投與可經由藥劑接受投與模式中之任一者進行以伺服類似效用。本發明之醫藥組合物可藉由組合式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與適當醫藥學上可接受之載劑來製備，且在具體實施例中，調配成諸如錠劑、膠囊、散劑、顆粒劑、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸入劑、凝膠、微球及氣霧劑之呈固體、半固體、液體或氣態形式的製劑。投與該等醫藥組合物的例示性途徑包括但不限於經口、局部、經皮、吸入、非經腸、舌下、經頰、經直腸、經陰道及鼻內。在一些實施例中，本發明之醫藥組合物為錠劑。在一些實施例中，本發明之醫藥組合物為注射劑(例如肌內(IM)或腹膜內(IP))。本發明之醫藥組合物經調配以便允許在向個體投與組合物時其中所含之活性成分具生物可用性。將投與至個體之組合物係採用一或多個劑量單位之形式，其中舉例而言，錠劑可為單個劑量單位，且呈氣霧劑形式之具有式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的容器可容納複數個劑量單位。製備該等劑型之實際方法對熟習此項技術者為已知的或將為顯而易見的；舉例而言，參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版 (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)。如本文所描述，在任何情況下，待投與之組合物均將含有治療有效量之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以預防HIV感染或降低患HIV之風險。

**【0121】** 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係經口、皮下、肌內或靜脈內投與。

【0122】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係經口投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約20 mg/mL至約300 mg/mL之濃度經口投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg/mL之濃度經口投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約200 mg/mL之濃度經口投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約20 mg/mL至約100 mg/mL之濃度經口投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約30 mg/mL之濃度經口投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg/mL之濃度經口投與。

【0123】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽經調配為硬明膠膠囊。

【0124】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽經調配為軟明膠膠囊。

【0125】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽經調配為錠劑。在一些實施例中，錠劑包含約5 mg至約500 mg式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，錠劑包含約50 mg式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，錠劑包含約300 mg式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0126】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係非經腸投與。非經腸投與包括但不限於靜脈內、動脈內、皮

下、腹膜內、肌內、顱內、經皮及經陰道投與。非經腸投與可例如以單次推注劑量形式或藉由連續灌注泵投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係經由醫療裝置投與至個體。例示性醫療裝置包括但不限於貼片(例如經皮貼片)、可植入裝置(例如用於活性劑之計量或持續釋放之可植入裝置；表皮下裝置)、注射器、避孕裝置(例如陰道環、子宮內裝置)及其類似裝置。

【0127】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係皮下投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg/mL至約500 mg/mL之濃度皮下投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg/mL之濃度皮下投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg/mL之濃度皮下投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約150 mg/mL之濃度皮下投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約300 mg/mL之濃度皮下投與。

【0128】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約125 mg/mL之濃度皮下投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約309 mg/mL之濃度皮下投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約400 mg/mL之濃度皮下投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約500 mg/mL之濃度皮下投與。

【0129】 在本文所提供之方法之一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物係以溶液(例如用於皮下投與或用於經由例如膠囊進行之經口投與)形式

投與至個體。在一些實施例中，溶液包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ib)化合物、PEG 300及水。

【0130】 在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物、PEG 300及水。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約500 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約400 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約100 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約125 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約150 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約175 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物

之濃度為約200 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約225 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約250 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約275 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約325 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約350 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約375 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約400 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約425 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約450 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約475 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約500 mg/ml。

【0131】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之水之量為約5 w/w%至約15 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之水之量為約5 w/w%至約10 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之水之量為約8 w/w%至約12 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及

水之溶液中之水之量為約9 w/w%至約10 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之水之量為約8.0 w/w%、約8.1 w/w%、約8.2 w/w%、約8.3 w/w%、約8.4 w/w%、約8.5 w/w%、約8.6 w/w%、約8.7 w/w%、約8.8 w/w%、約8.9 w/w%、約9.0 w/w%、約9.1 w/w%、約9.2 w/w%、約9.3 w/w%、約9.4 w/w%、約9.5 w/w%、約9.6 w/w%、約9.7 w/w%、約9.8 w/w%、約9.9 w/w%、約10.0 w/w%、約10.1 w/w%、約10.2 w/w%、約10.3 w/w%、約10.4 w/w%、約10.5 w/w%、約10.6 w/w%、約10.7 w/w%、約10.8 w/w%、約10.9 w/w%、約11.0 w/w%、約11.1 w/w%、約11.2 w/w%、約11.3 w/w%、約11.4 w/w%、約11.5 w/w%、約11.6 w/w%、約11.7 w/w%、約11.8 w/w%、約11.9 w/w%或約12.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之水之量為約9.0 w/w%、約9.1 w/w%、約9.2 w/w%、約9.3 w/w%、約9.4 w/w%、約9.5 w/w%、約9.6 w/w%、約9.7 w/w%、約9.8 w/w%、約9.9 w/w%或約10.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之水之量為約9.5 w/w%、約9.6 w/w%、約9.7 w/w%、約9.8 w/w%、約9.9 w/w%或約10.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之水之量為約9.8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之水之量為約10 w/w%。

【0132】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約50 w/w%至約85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約60 w/w%至約80 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中

之PEG 300之量為約60 w/w%至約70 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約50 w/w%、約55 w/w%、約60 w/w%、約65 w/w%、約70 w/w%、約75 w/w%、約80 w/w%或約85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約65 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約65.0 w/w%。

【0133】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約15 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約20 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約24 w/w%至約26 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約24.5 w/w%、約24.6 w/w%、約24.7 w/w%、約24.8 w/w%、約24.9 w/w%、約25.0 w/w%、約25.1 w/w%、約25.2 w/w%、約25.3 w/w%、約25.4 w/w%或約25.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約25 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約25.2 w/w%。

【0134】 在一些實施例中，溶液包含約5 w/w%至約15 w/w%水、約50 w/w%至約85 w/w% PEG 300及約15 w/w%至約35 w/w%式(Ia)化合物。在一些實施例中，溶液包含約5 w/w%至約10 w/w%水、約60 w/w%至約80 w/w% PEG 300及約20 w/w%至約35 w/w%式(Ia)化合物。在一些實施例中，溶液包含約8 w/w%至約12 w/w%水、約60 w/w%至約70

w/w% PEG 300及約15 w/w%至約35 w/w%式(Ia)化合物。在一些實施例中，溶液包含約9 w/w%至約10 w/w%水、約60 w/w%至約70 w/w% PEG 300及約24 w/w%至約26 w/w%式(Ia)化合物。在一些實施例中，溶液包含約9.8 w/w%水、約65.0 w/w% PEG 300及約25.2 w/w%式(Ia)化合物。在一些實施例中，溶液包含約10 w/w%水、約65.0 w/w% PEG 300及約25 w/w%式(Ia)化合物。

【0135】 在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約500 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約100 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約125 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約150 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約175 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約200 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)

化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約225 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約250 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約275 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約325 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約350 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約375 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約400 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約425 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約450 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約475 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約500 mg/ml。

【0136】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約309 mg/ml。

【0137】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約10 w/w%至約40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約15 w/w%至約

35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約20 w/w%至約30 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約21 w/w%至約29 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約23.4 w/w%至約27.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約23.41 w/w%至約27.47 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約22.0 w/w%、約22.1 w/w%、約22.2 w/w%、約22.3 w/w%、約22.4 w/w%、約22.5 w/w%、約22.6 w/w%、約22.7 w/w%、約22.8 w/w%、約22.9 w/w%、約23.0 w/w%、約23.1 w/w%、約23.2 w/w%、約23.3 w/w%、約23.4 w/w%、約23.5 w/w%、約23.6 w/w%、約23.7 w/w%、約23.8 w/w%、約23.9 w/w%、約24.0 w/w%、約24.1 w/w%、約24.2 w/w%、約24.3 w/w%、約24.4 w/w%、約24.5 w/w%、約24.6 w/w%、約24.7 w/w%、約24.8 w/w%、約24.9 w/w%、約25.0 w/w%、約25.1 w/w%、約25.2 w/w%、約25.3 w/w%、約25.4 w/w%、約25.5 w/w%、約25.6 w/w%、約25.7 w/w%、約25.8 w/w%、約25.9 w/w%、約26.0 w/w%、約26.1 w/w%、約26.2 w/w%、約26.3 w/w%、約26.4 w/w%、約26.5 w/w%、約26.6 w/w%、約26.7 w/w%、約26.8 w/w%、約26.9 w/w%、約27.0 w/w%、約27.1 w/w%、約27.2 w/w%、約27.3 w/w%、約27.4 w/w%、約27.5 w/w%、約27.6 w/w%、約27.7 w/w%、約27.8 w/w%、約27.9 w/w%、約28.0 w/w%、約28.1 w/w%、約28.2 w/w%、約28.3 w/w%、約28.4 w/w%、約28.5 w/w%、約28.6 w/w%、約28.7 w/w%、約28.8 w/w%、約28.9 w/w%或約29.0

w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約23.4 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約23.41 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約27.47 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約27.5 w/w%。

【0138】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約21.1 w/w%至約27.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約21.13 w/w%至約27.47 w/w%。

【0139】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約21.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之水之量為約21.13 w/w%。

【0140】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約35 w/w%至約75 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約45 w/w%至約65 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約48 w/w%至約60 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約50 w/w%至約59 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約50.1 w/w%至約58.8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約50.13 w/w%至約58.84 w/w%。在一些實施

例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約45 w/w%、約46 w/w%、約47 w/w%、約48 w/w%、約49 w/w%、約50 w/w%、約51 w/w%、約52 w/w%、約53 w/w%、約54 w/w%、約55 w/w%、約56 w/w%、約57 w/w%、約58 w/w%、約59 w/w%、約60 w/w%、約61 w/w%、約62 w/w%、約63 w/w%、約64 w/w%或約65 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約50.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約50.13 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約58.8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約58.84 w/w%。

【0141】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約45.3 w/w%至約58.8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約45.25 w/w%至約58.84 w/w%。

【0142】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約45.25 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之PEG 300之量為約45.3 w/w%。

【0143】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約5 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約10 w/w%至約30 w/w%。在一些實施例中，包含式

(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約11 w/w%至約28 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約13 w/w%至約27 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約13.69 w/w%至約26.46 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約13.7 w/w%至約26.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約13.0 w/w%、約13.1 w/w%、約13.2 w/w%、約13.3 w/w%、約13.4 w/w%、約13.5 w/w%、約13.6 w/w%、約13.7 w/w%、約13.8 w/w%、約13.9 w/w%、約14.0 w/w%、約14.1 w/w%、約14.2 w/w%、約14.3 w/w%、約14.4 w/w%、約14.5 w/w%、約14.6 w/w%、約14.7 w/w%、約14.8 w/w%、約14.9 w/w%、約15.0 w/w%、約15.1 w/w%、約15.2 w/w%、約15.3 w/w%、約15.4 w/w%、約15.5 w/w%、約15.6 w/w%、約15.7 w/w%、約15.8 w/w%、約15.9 w/w%、約16.0 w/w%、約16.1 w/w%、約16.2 w/w%、約16.3 w/w%、約16.4 w/w%、約16.5 w/w%、約16.6 w/w%、約16.7 w/w%、約16.8 w/w%、約16.9 w/w%、約17.0 w/w%、約17.1 w/w%、約17.2 w/w%、約17.3 w/w%、約17.4 w/w%、約17.5 w/w%、約17.6 w/w%、約17.7 w/w%、約17.8 w/w%、約17.9 w/w%、約18.0 w/w%、約18.1 w/w%、約18.2 w/w%、約18.3 w/w%、約18.4 w/w%、約18.5 w/w%、約18.6 w/w%、約18.7 w/w%、約18.8 w/w%、約18.9 w/w%、約19.0 w/w%、約19.1 w/w%、約19.2 w/w%、約19.3 w/w%、約19.4 w/w%、約19.5 w/w%、約19.6 w/w%、約

19.7 w/w%、約19.8 w/w%、約19.9 w/w%、約20.0 w/w%、約21.1 w/w%、約21.2 w/w%、約21.3 w/w%、約21.4 w/w%、約21.5 w/w%、約21.6 w/w%、約21.7 w/w%、約21.8 w/w%、約21.9 w/w%、約22.0 w/w%、約22.1 w/w%、約22.2 w/w%、約22.3 w/w%、約22.4 w/w%、約22.5 w/w%、約22.6 w/w%、約22.7 w/w%、約22.8 w/w%、約22.9 w/w%、約23.0 w/w%、約23.1 w/w%、約23.2 w/w%、約23.3 w/w%、約23.4 w/w%、約23.5 w/w%、約23.6 w/w%、約23.7 w/w%、約23.8 w/w%、約23.9 w/w%、約24.0 w/w%、約24.1 w/w%、約24.2 w/w%、約24.3 w/w%、約24.4 w/w%、約24.5 w/w%、約24.6 w/w%、約24.7 w/w%、約24.8 w/w%、約24.9 w/w%、約25.0 w/w%、約25.1 w/w%、約25.2 w/w%、約25.3 w/w%、約25.4 w/w%、約25.5 w/w%、約25.6 w/w%、約25.7 w/w%、約25.8 w/w%、約25.9 w/w%、約26.0 w/w%、約26.1 w/w%、約26.2 w/w%、約26.3 w/w%、約26.4 w/w%、約26.5 w/w%、約26.6 w/w%、約26.7 w/w%、約26.8 w/w%、約26.9 w/w%、約27.0 w/w%、約27.1 w/w%、約27.2 w/w%、約27.3 w/w%、約27.4 w/w%、約27.5 w/w%、約27.6 w/w%、約27.7 w/w%、約27.8 w/w%、約27.9 w/w%、約28.0 w/w%、約28.1 w/w%、約28.2 w/w%、約28.3 w/w%、約28.4 w/w%、約28.5 w/w%、約28.6 w/w%、約28.7 w/w%、約28.8 w/w%、約28.9 w/w%或約29.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約13.69 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約13.7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之

鈉鹽之量為約26.46 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約26.5 w/w%。

【0144】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約13.69 w/w%至約33.61 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約13.7 w/w%至約33.6 w/w%。

【0145】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約33.61 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約33.6 w/w%。

【0146】 在一些實施例中，溶液包含約10 w/w%至約40 w/w%水、約35 w/w%至約75 w/w% PEG 300及約5 w/w%至約35 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，溶液包含約15 w/w%至約35 w/w%水、約45 w/w%至約65 w/w% PEG 300及約10 w/w%至約30 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，溶液包含約20 w/w%至約30 w/w%水、約48 w/w%至約60 w/w% PEG 300及約11 w/w%至約28 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，溶液包含約21 w/w%至約29 w/w%水、約50 w/w%至約59 w/w% PEG 300及約13 w/w%至約27 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，溶液包含約23.4 w/w%至約27.5 w/w%水、約50.1 w/w%至約58.8 w/w% PEG 300及約13.7 w/w%至約26.5 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，溶液包含約23.41 w/w%至約27.47 w/w%水、約50.13 w/w%至約58.84 w/w% PEG 300及約13.69 w/w%至約26.46 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，溶液包含約27.5

w/w% 水、約58.8 w/w% PEG 300及約13.7 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，溶液包含約27.47 w/w%水、約58.84 w/w% PEG 300及約13.69 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，溶液包含約23.4 w/w%水、約50.1 w/w% PEG 300及約26.5 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，溶液包含約23.41 w/w%水、約50.13 w/w% PEG 300及約26.46 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。

【0147】 在一些實施例中，溶液包含約10 w/w%至約40 w/w%水、約35 w/w%至約75 w/w% PEG 300及約5 w/w%至約45 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，溶液包含約10 w/w%至約30 w/w%水、約35 w/w%至約65 w/w% PEG 300及約5 w/w%至約45 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。

【0148】 在一些實施例中，溶液包含約21.1 w/w%至約27.5 w/w%水、約45.3 w/w%至約58.8 w/w% PEG 300及約13.7 w/w%至約33.6 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，溶液包含約21.13 w/w%至約27.47 w/w%水、約45.25 w/w%至約58.84 w/w% PEG 300及約13.69 w/w%至約33.61 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。

【0149】 在一些實施例中，溶液包含約21.1 w/w%水、約45.3 w/w% PEG 300及約33.6 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，溶液包含約21.13 w/w%水、約45.25 w/w% PEG 300及約33.61 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。

【0150】 在一些實施例中，溶液包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、水及乙醇。在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、水及乙醇。在一些實施

例中，溶液包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇。在一些實施例中，溶液包含式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、水及乙醇。

【0151】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之水之量為約10 w/w%至約20 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之水之量為約12 w/w%至約20 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之水之量為約16.93 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之水之量為約16.9 w/w%。

【0152】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約30 w/w%至約40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約32 w/w%至約40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約36.22 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約36.2 w/w%。

【0153】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約35 w/w%至約45 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約37 w/w%至約45 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約41.85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)

化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約41.9 w/w%。

【0154】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之乙醇之量為約0.1 w/w%至約10 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之乙醇之量為約1 w/w%至約9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之乙醇之量為約3 w/w%至約8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之乙醇之量為約5.00 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水及乙醇之溶液中之乙醇之量為約5.0 w/w%。

【0155】 在一些實施例中，溶液包含約10 w/w%至約40 w/w%水、約20 w/w%至約75 w/w% PEG 300、約10 w/w%至約70 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約1 w/w%至約9 w/w%乙醇。在一些實施例中，溶液包含約10 w/w%至約20 w/w%水、約30 w/w%至約40 w/w% PEG 300、約37 w/w%至約45 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約3 w/w%至約8 w/w%乙醇。

【0156】 在一些實施例中，溶液包含約16.93 w/w%水、約36.22 w/w% PEG 300、約41.85 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約5.00 w/w%乙醇。在一些實施例中，溶液包含約16.9 w/w%水、約36.2 w/w% PEG 300、約41.9 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約5.0 w/w%乙醇。

【0157】 在一些實施例中，溶液包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、泊洛沙姆(poloxamer) 188及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ib)化合物或其醫藥學上

可接受之鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物、PEG 300、泊洛沙姆188及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ib)化合物、PEG 300、泊洛沙姆188及水。

【0158】 在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約500 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約400 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約100 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約125 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約150 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約175 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、

泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約200 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約225 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約250 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約275 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約325 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約350 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約375 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約400 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約425 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約450 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約475 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約500 mg/ml。

【0159】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、

泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約10 w/w%至約45 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約15 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約20 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約20 w/w%至約31 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約21.9 w/w%至約30.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約21.87 w/w%至約30.07 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約19.0 w/w%、約19.1 w/w%、約19.2 w/w%、約19.3 w/w%、約19.4 w/w%、約19.5 w/w%、約19.6 w/w%、約19.7 w/w%、約19.8 w/w%、約19.9 w/w%、約20.0 w/w%、約20.1 w/w%、約20.2 w/w%、約20.3 w/w%、約20.4 w/w%、約20.5 w/w%、約20.6 w/w%、約20.7 w/w%、約20.8 w/w%、約20.9 w/w%、約21.0 w/w%、約21.1 w/w%、約21.2 w/w%、約21.3 w/w%、約21.4 w/w%、約21.5 w/w%、約21.6 w/w%、約21.7 w/w%、約21.8 w/w%、約21.9 w/w%、約22.0 w/w%、約22.1 w/w%、約22.2 w/w%、約22.3 w/w%、約22.4 w/w%、約22.5 w/w%、約22.6 w/w%、約22.7 w/w%、約22.8 w/w%、約22.9 w/w%、約23.0 w/w%、約23.1 w/w%、約23.2 w/w%、約23.3 w/w%、約23.4 w/w%、約23.5 w/w%、約23.6 w/w%、約23.7 w/w%、約23.8 w/w%、約23.9 w/w%、約24.0 w/w%、約24.1 w/w%、約24.2 w/w%、約24.3 w/w%、約24.4

w/w%、約24.5 w/w%、約24.6 w/w%、約24.7 w/w%、約24.8 w/w%、約24.9 w/w%、約25.0 w/w%、約25.1 w/w%、約25.2 w/w%、約25.3 w/w%、約25.4 w/w%、約25.5 w/w%、約25.6 w/w%、約25.7 w/w%、約25.8 w/w%、約25.9 w/w%、約26.0 w/w%、約26.1 w/w%、約26.2 w/w%、約26.3 w/w%、約26.4 w/w%、約26.5 w/w%、約26.6 w/w%、約26.7 w/w%、約26.8 w/w%、約26.9 w/w%、約27.0 w/w%、約27.1 w/w%、約27.2 w/w%、約27.3 w/w%、約27.4 w/w%、約27.5 w/w%、約27.6 w/w%、約27.7 w/w%、約27.8 w/w%、約27.9 w/w%、約28.0 w/w%、約28.1 w/w%、約28.2 w/w%、約28.3 w/w%、約28.4 w/w%、約28.5 w/w%、約28.6 w/w%、約28.7 w/w%、約28.8 w/w%、約28.9 w/w%、約29.0 w/w%、約29.1 w/w%、約29.2 w/w%、約29.3 w/w%、約29.4 w/w%、約29.5 w/w%、約29.6 w/w%、約29.7 w/w%、約29.8 w/w%、約29.9 w/w%、約30.0 w/w%、約30.1 w/w%、約30.2 w/w%、約30.3 w/w%、約30.4 w/w%、約30.5 w/w%、約30.6 w/w%、約30.7 w/w%、約30.8 w/w%、約30.9 w/w%、約31.0 w/w%、約31.1 w/w%、約31.2 w/w%、約31.3 w/w%、約31.4 w/w%、約31.5 w/w%、約31.6 w/w%、約31.7 w/w%、約31.8 w/w%、約31.9 w/w%、約32.0 w/w%、約32.1 w/w%、約32.2 w/w%、約32.3 w/w%、約32.4 w/w%、約32.5 w/w%、約32.6 w/w%、約32.7 w/w%、約32.8 w/w%、約32.9 w/w%或約33.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約21.87 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約21.9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG

300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約26.68 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約26.7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300及泊洛沙姆188以及水之溶液中之水之量為約27.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約27.51 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約28.36 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約28.4 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約29.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約29.21 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約30.07 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約30.1 w/w%。

【0160】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約19.18 w/w%至約30.07 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約19.2 w/w%至約30.1 w/w%。

【0161】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約19.18 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約19.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG

300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約20.16 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約20.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約22.10 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約22.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約22.48 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約22.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約22.85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約22.9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約23.22 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約23.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約26.79 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約26.8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約27.61 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約27.6 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約28.43 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉

鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約28.4 w/w%。

【0162】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約30 w/w%至約85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約35 w/w%至約75 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約40 w/w%至約70 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約45 w/w%至約68 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約46.8 w/w%至約64.4 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約46.84 w/w%至約64.40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約40 w/w%、約41 w/w%、約42 w/w%、約43 w/w%、約44 w/w%、約45 w/w%、約46 w/w%、約47 w/w%、約48 w/w%、約49 w/w%、約50 w/w%、約51 w/w%、約52 w/w%、約53 w/w%、約54 w/w%、約55 w/w%、約56 w/w%、約57 w/w%、約58 w/w%、約59 w/w%、約60 w/w%、約61 w/w%、約62 w/w%、約63 w/w%、約64 w/w%、約65 w/w%、約66 w/w%、約67 w/w%、約68 w/w%、約69 w/w%或約70 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約46.8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約46.84 w/w%。在一

些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約57.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約57.13 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約58.9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約58.92 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約60.7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約60.73 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約62.55 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約62.6 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約64.4 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約64.40 w/w%。

【0163】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約41.09 w/w%至約64.40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約41.1 w/w%至約64.4 w/w%。

【0164】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約41.09 w/w%。在一些實施

例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約41.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約43.17 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約43.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約47.33 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約47.3 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約48.13 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約48.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約48.94 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約48.9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約49.73 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約49.7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約57.38 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約57.4 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約59.13 w/w%。在一些實施例中，

包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約59.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約60.90 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約60.9 w/w%。

【0165】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約0.5 w/w%至約40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約1 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約1 w/w%至約30 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約3 w/w%至約28 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約4 w/w%至約27 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約4.68 w/w%至約26.47 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約4.7 w/w%至約26.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約3.0 w/w%、約3.1 w/w%、約3.2 w/w%、約3.3 w/w%、約3.4 w/w%、約3.5 w/w%、約3.6 w/w%、約3.7 w/w%、約3.8 w/w%、約3.9 w/w%、約4.0 w/w%、約4.1

w/w%、約4.2 w/w%、約4.3 w/w%、約4.4 w/w%、約4.5 w/w%、約4.6  
w/w%、約4.7 w/w%、約4.8 w/w%、約4.9 w/w%、約5.0 w/w%、約5.1  
w/w%、約5.2 w/w%、約5.3 w/w%、約5.4 w/w%、約5.5 w/w%、約5.6  
w/w%、約5.7 w/w%、約5.8 w/w%、約5.9 w/w%、約6.0 w/w%、約6.1  
w/w%、約6.2 w/w%、約6.3 w/w%、約6.4 w/w%、約6.5 w/w%、約6.6  
w/w%、約6.7 w/w%、約6.8 w/w%、約6.9 w/w%、約7.0 w/w%、約7.1  
w/w%、約7.2 w/w%、約7.3 w/w%、約7.4 w/w%、約7.5 w/w%、約7.6  
w/w%、約7.7 w/w%、約7.8 w/w%、約7.9 w/w%、約8.0 w/w%、約8.1  
w/w%、約8.2 w/w%、約8.3 w/w%、約8.4 w/w%、約8.5 w/w%、約8.6  
w/w%、約8.7 w/w%、約8.8 w/w%、約8.9 w/w%、約9.0 w/w%、約9.1  
w/w%、約9.2 w/w%、約9.3 w/w%、約9.4 w/w%、約9.5 w/w%、約9.6  
w/w%、約9.7 w/w%、約9.8 w/w%、約9.9 w/w%、約10.0 w/w%、約  
10.1 w/w%、約10.2 w/w%、約10.3 w/w%、約10.4 w/w%、約10.5  
w/w%、約10.6 w/w%、約10.7 w/w%、約10.8 w/w%、約10.9 w/w%、約  
11.0 w/w%、約11.1 w/w%、約11.2 w/w%、約11.3 w/w%、約11.4  
w/w%、約11.5 w/w%、約11.6 w/w%、約11.7 w/w%、約11.8 w/w%、約  
11.9 w/w%、約12.0 w/w%、約12.1 w/w%、約12.2 w/w%、約12.3  
w/w%、約12.4 w/w%、約12.5 w/w%、約12.6 w/w%、約12.7 w/w%、約  
12.8 w/w%、約12.9 w/w%、約13.0 w/w%、約13.1 w/w%、約13.2  
w/w%、約13.3 w/w%、約13.4 w/w%、約13.5 w/w%、約13.6 w/w%、約  
13.7 w/w%、約13.8 w/w%、約13.9 w/w%、約14.0 w/w%、約14.1  
w/w%、約14.2 w/w%、約14.3 w/w%、約14.4 w/w%、約14.5 w/w%、約  
14.6 w/w%、約14.7 w/w%、約14.8 w/w%、約14.9 w/w%、約15.0

w/w%、約15.1 w/w%、約15.2 w/w%、約15.3 w/w%、約15.4 w/w%、約15.5 w/w%、約15.6 w/w%、約15.7 w/w%、約15.8 w/w%、約15.9 w/w%、約16.0 w/w%、約16.1 w/w%、約16.2 w/w%、約16.3 w/w%、約16.4 w/w%、約16.5 w/w%、約16.6 w/w%、約16.7 w/w%、約16.8 w/w%、約16.9 w/w%、約17.0 w/w%、約17.1 w/w%、約17.2 w/w%、約17.3 w/w%、約17.4 w/w%、約17.5 w/w%、約17.6 w/w%、約17.7 w/w%、約17.8 w/w%、約17.9 w/w%、約18.0 w/w%、約18.1 w/w%、約18.2 w/w%、約18.3 w/w%、約18.4 w/w%、約18.5 w/w%、約18.6 w/w%、約18.7 w/w%、約18.8 w/w%、約18.9 w/w%、約19.0 w/w%、約19.1 w/w%、約19.2 w/w%、約19.3 w/w%、約19.4 w/w%、約19.5 w/w%、約19.6 w/w%、約19.7 w/w%、約19.8 w/w%、約19.9 w/w%、約20.0 w/w%、約20.1 w/w%、約20.2 w/w%、約20.3 w/w%、約20.4 w/w%、約20.5 w/w%、約20.6 w/w%、約20.7 w/w%、約20.8 w/w%、約20.9 w/w%、約21.0 w/w%、約21.1 w/w%、約21.2 w/w%、約21.3 w/w%、約21.4 w/w%、約21.5 w/w%、約21.6 w/w%、約21.7 w/w%、約21.8 w/w%、約21.9 w/w%、約22.0 w/w%、約22.1 w/w%、約22.2 w/w%、約22.3 w/w%、約22.4 w/w%、約22.5 w/w%、約22.6 w/w%、約22.7 w/w%、約22.8 w/w%、約22.9 w/w%、約23.0 w/w%、約23.1 w/w%、約23.2 w/w%、約23.3 w/w%、約23.4 w/w%、約23.5 w/w%、約23.6 w/w%、約23.7 w/w%、約23.8 w/w%、約23.9 w/w%、約24.0 w/w%、約24.1 w/w%、約24.2 w/w%、約24.3 w/w%、約24.4 w/w%、約24.5 w/w%、約24.6 w/w%、約24.7 w/w%、約24.8 w/w%、約24.9 w/w%、約25.0 w/w%、約25.1 w/w%、約25.2 w/w%、約25.3 w/w%、約

25.4 w/w%、約25.5 w/w%、約25.6 w/w%、約25.7 w/w%、約25.8 w/w%、約25.9 w/w%、約26.0 w/w%、約26.1 w/w%、約26.2 w/w%、約26.3 w/w%、約26.4 w/w%、約26.5 w/w%、約26.6 w/w%、約26.7 w/w%、約26.8 w/w%、約26.9 w/w%、約27.0 w/w%、約27.1 w/w%、約27.2 w/w%、約27.3 w/w%、約27.4 w/w%、約27.5 w/w%、約27.6 w/w%、約27.7 w/w%、約27.8 w/w%、約27.9 w/w%、約28.0 w/w%、約28.1 w/w%、約28.2 w/w%、約28.3 w/w%、約28.4 w/w%、約28.5 w/w%、約28.6 w/w%、約28.7 w/w%、約28.8 w/w%、約28.9 w/w%或約29.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約4.68 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約4.7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約6.97 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約9.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約9.23 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約11.48 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約11.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG

300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約13.7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約13.70 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約26.47 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約26.5 w/w%。

【0166】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約4.68 w/w%至約33.61 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約4.7 w/w%至約33.6 w/w%。

【0167】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約9.03 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約9.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約11.22 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約11.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約13.39 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約13.4 w/w%。在一些

實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約25.85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約25.87 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約25.9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約33.61 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約33.6 w/w%。

【0168】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.1 w/w%至約10 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.3 w/w%至約8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.5 w/w%至約7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.6 w/w%至約7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.85 w/w%至約4.82 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.9 w/w%至約4.8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.5 w/w%、約0.6 w/w%、約0.7 w/w%、約0.8 w/w%、約0.9 w/w%、約1.0

w/w%、約1.1 w/w%、約1.2 w/w%、約1.3 w/w%、約1.4 w/w%、約1.5 w/w%、約1.6 w/w%、約1.7 w/w%、約1.8 w/w%、約1.9 w/w%、約2.0 w/w%、約2.1 w/w%、約2.2 w/w%、約2.3 w/w%、約2.4 w/w%、約2.5 w/w%、約2.6 w/w%、約2.7 w/w%、約2.8 w/w%、約2.9 w/w%、約3.0 w/w%、約3.1 w/w%、約3.2 w/w%、約3.3 w/w%、約3.4 w/w%、約3.5 w/w%、約3.6 w/w%、約3.7 w/w%、約3.8 w/w%、約3.9 w/w%、約4.0 w/w%、約4.1 w/w%、約4.2 w/w%、約4.3 w/w%、約4.4 w/w%、約4.5 w/w%、約4.6 w/w%、約4.7 w/w%、約4.8 w/w%、約4.9 w/w%、約5.0 w/w%、約5.1 w/w%、約5.2 w/w%、約5.3 w/w%、約5.4 w/w%、約5.5 w/w%、約5.6 w/w%、約5.7 w/w%、約5.8 w/w%、約5.9 w/w%、約6.0 w/w%、約6.1 w/w%、約6.2 w/w%、約6.3 w/w%、約6.4 w/w%、約6.5 w/w%、約6.6 w/w%、約6.7 w/w%、約6.8 w/w%、約6.9 w/w%或約7.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約1.27 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約1.3 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約1.68 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約1.7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛

沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約2.09 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約2.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約2.49 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約2.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約4.8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約4.82 w/w%。

【0169】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.85 w/w%至約6.12 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.9 w/w%至約6.1 w/w%。

【0170】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約1.18 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約1.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約1.64 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約1.6 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約2.04 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合

物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約2.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約2.36 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約2.44 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約2.4 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約3.06 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約3.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約3.54 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約3.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約4.72 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約4.7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約6.12 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約6.1 w/w%。

【0171】 在一些實施例中，溶液包含約10 w/w%至約45 w/w%水、約30 w/w%至約85 w/w% PEG 300、約0.5 w/w%至約40 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約0.1 w/w%至約10 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，

溶液包含約15 w/w%至約35 w/w%水、約35 w/w%至約75 w/w% PEG 300、約1 w/w%至約35 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約0.3 w/w%至約8 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約20 w/w%至約35 w/w%水、約40 w/w%至約70 w/w% PEG 300、約1 w/w%至約30 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約0.5 w/w%至約7 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約20 w/w%至約31 w/w%水、約45 w/w%至約68 w/w% PEG 300、約3 w/w%至約28 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約0.6 w/w%至約7 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約21.9 w/w%至約30.1 w/w%水、約46.8 w/w%至約64.4 w/w% PEG 300、約4.7 w/w%至約26.5 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約0.9 w/w%至約4.8 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約21.87 w/w%至約30.07 w/w%水、約46.84 w/w%至約64.40 w/w% PEG 300、約4.68 w/w%至約26.47 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約0.85 w/w%至約4.82 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約30.1 w/w%水、約64.4 w/w% PEG 300、約4.7 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約0.9 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約30.07 w/w%水、約64.40 w/w% PEG 300、約4.68 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約0.85 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約29.2 w/w%水、約62.6 w/w% PEG 300、約7 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約1.3 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約29.21 w/w%水、約62.55 w/w% PEG 300、約6.97 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約1.27 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約28.4 w/w%水、約60.7 w/w% PEG 300、約9.2 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約1.7 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約28.36 w/w%水、約

60.73 w/w% PEG 300、約9.23 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約1.68 w/w% 泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約27.5 w/w%水、約58.9 w/w% PEG 300、約11.5 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約2.1 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約27.51 w/w%水、約58.92 w/w% PEG 300、約11.48 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約2.09 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約26.7 w/w%水、約57.1 w/w% PEG 300、約13.7 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約2.5 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約26.68 w/w%水、約57.13 w/w% PEG 300、約13.70 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約2.49 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約21.9 w/w%水、約46.8 w/w% PEG 300、約26.5 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約4.8 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約21.87 w/w%水、約46.84 w/w% PEG 300、約26.47 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約4.82 w/w%泊洛沙姆188。

【0172】 在一些實施例中，溶液包含約19.2 w/w%至約30.1 w/w%水、約41.1 w/w%至約64.4 w/w% PEG 300、約4.7 w/w%至約33.6 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約0.9 w/w%至約6.1 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約19.18 w/w%至約30.07 w/w%水、約41.09 w/w%至約64.40 w/w% PEG 300、約4.68 w/w%至約33.61 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約0.85 w/w%至約6.12 w/w%泊洛沙姆188。

【0173】 在一些實施例中，溶液包含約28.4 w/w%水、約60.9 w/w% PEG 300、約9.0 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約1.6 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約28.43 w/w%水、約60.90 w/w% PEG 300、約9.03 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約1.64 w/w%泊洛沙姆

188。

【0174】 在一些實施例中，溶液包含約27.6 w/w% 水、約59.1 w/w% PEG 300、約11.2 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約2.0 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約27.61 w/w% 水、約59.13 w/w% PEG 300、約11.22 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約2.04 w/w%泊洛沙姆188。

【0175】 在一些實施例中，溶液包含約26.8 w/w% 水、約57.4 w/w% PEG 300、約13.4 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約2.4 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約26.79 w/w% 水、約57.38 w/w% PEG 300、約13.39 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約2.44 w/w%泊洛沙姆188。

【0176】 在一些實施例中，溶液包含約23.2 w/w% 水、約49.7 w/w% PEG 300、約25.9 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約1.2 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約23.22 w/w% 水、約49.73 w/w% PEG 300、約25.87 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約1.18 w/w%泊洛沙姆188。

【0177】 在一些實施例中，溶液包含約22.9 w/w% 水、約48.9 w/w% PEG 300、約25.9 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約2.4 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約22.85 w/w% 水、約48.94 w/w% PEG 300、約25.85 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約2.36 w/w%泊洛沙姆188。

【0178】 在一些實施例中，溶液包含約22.5 w/w% 水、約48.1 w/w% PEG 300、約25.9 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約3.5 w/w%泊洛沙

姆188。在一些實施例中，溶液包含約22.48 w/w%水、約48.13 w/w% PEG 300、約25.85 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約3.54 w/w%泊洛沙姆188。

【0179】 在一些實施例中，溶液包含約22.1 w/w%水、約47.3 w/w% PEG 300、約25.9 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約4.7 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約22.10 w/w%水、約47.33 w/w% PEG 300、約25.85 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約4.72 w/w%泊洛沙姆188。

【0180】 在一些實施例中，溶液包含約20.2 w/w%水、約43.2 w/w% PEG 300、約33.6 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約3.1 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約20.16 w/w%水、約43.17 w/w% PEG 300、約33.61 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約3.06 w/w%泊洛沙姆188。

【0181】 在一些實施例中，溶液包含約19.2 w/w%水、約41.1 w/w% PEG 300、約33.6 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約6.1 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約19.18 w/w%水、約41.09 w/w% PEG 300、約33.61 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約6.12 w/w%泊洛沙姆188。

【0182】 在一些實施例中，溶液包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇。在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇。在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇。在一些實施例中，溶液包含式(Ib)

化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇。

【0183】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之水之量為約10w/w%至約20w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之水之量為約10 w/w%至約19 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之水之量為約14.50 w/w%至約15.71 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之水之量為約14.5 w/w%至約15.7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之水之量為約14.50 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之水之量為約14.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之水之量為約14.57 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之水之量為約14.6 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之水之量為約15.71 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之水之量為約15.7 w/w%。

【0184】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約25 w/w%至約40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約27 w/w%至約37 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約31.04 w/w%至約33.63 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約31.0 w/w%至約33.6 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約31.04 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約31.0 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約31.21 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約31.2 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約33.63 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之PEG 300之量為約33.6 w/w%。

【0185】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約35 w/w%至約45 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約37 w/w%至約45 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約41.64 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約41.6

w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約41.85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約41.9 w/w%。

【0186】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.5 w/w%至約12 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之泊洛沙姆188之量為約1 w/w%至約11 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之泊洛沙姆188之量為約3.81 w/w%至約7.61 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之泊洛沙姆188之量為約3.8 w/w%至約7.6 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之泊洛沙姆188之量為約3.81 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之泊洛沙姆188之量為約3.8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之泊洛沙姆188之量為約7.58 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之泊洛沙姆188之量為約7.61 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之泊洛沙姆188之量為約7.6 w/w%。

【0187】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之乙醇之量為約0.1 w/w%至約10

w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之乙醇之量為約1 w/w%至約9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之乙醇之量為約3 w/w%至約8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之乙醇之量為約5.00 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、水、泊洛沙姆188及乙醇之溶液中之乙醇之量為約5.0 w/w%。

【0188】 在一些實施例中，溶液包含約10 w/w%至約40 w/w%水、約20 w/w%至約75 w/w% PEG 300、約10 w/w%至約70 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約1 w/w%至約20 w/w%泊洛沙姆188及約1 w/w%至約10 w/w%乙醇。在一些實施例中，溶液包含約10 w/w%至約20 w/w%水、約25 w/w%至約35 w/w% PEG 300、約37 w/w%至約45 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及約3 w/w%至約8 w/w%乙醇。

【0189】 在一些實施例中，溶液包含約15.71 w/w%水、約33.63 w/w% PEG 300、約41.85 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約3.81 w/w%泊洛沙姆188及約5.00 w/w%乙醇。在一些實施例中，溶液包含約15.7 w/w%水、約33.6 w/w% PEG 300、約41.9 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約3.8 w/w%泊洛沙姆188及約5.0 w/w%乙醇。

【0190】 在一些實施例中，溶液包含約14.57 w/w%水、約31.21 w/w% PEG 300、約41.64 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約7.58 w/w%泊洛沙姆188及約5.00 w/w%乙醇。在一些實施例中，溶液包含約14.6 w/w%水、約31.2 w/w% PEG 300、約41.6 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約7.6 w/w%泊洛沙姆188及約5.0 w/w%乙醇。

【0191】 在一些實施例中，溶液包含約14.50 w/w% 水、約31.04 w/w% PEG 300、約41.85 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽、約7.61 w/w% 泊洛沙姆188及約5.00 w/w% 乙醇。在一些實施例中，溶液包含約14.5 w/w% 水、約31.0 w/w% PEG 300、約41.9 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽、約7.6 w/w% 泊洛沙姆188及約5.0 w/w% 乙醇。

【0192】 在本文方法之一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以作為水性懸浮液之非經腸調配物(例如用於SC或IM投與)形式投與。在一些實施例中，非經腸調配物(例如SC或IM調配物)為包括式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及鹽水的水性懸浮液。在一些實施例中，非經腸調配物(例如SC或IM調配物)為包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鹽水及懸浮劑的水性懸浮液。在一些實施例中，非經腸調配物(例如SC或IM調配物)為包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鹽水及泊洛沙姆(諸如泊洛沙姆338、188或207)的水性懸浮液。

【0193】 在一些實施例中，提供包含於泊洛沙姆及鹽水中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的懸浮液。在一些實施例中，於鹽水中之泊洛沙姆之濃度為約0.1%至約20%。在一些實施例中，於鹽水中之泊洛沙姆之濃度為約0.1%至約10%。在一些實施例中，於鹽水中之泊洛沙姆之濃度為約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%或約10%。在某些實施例中，於鹽水中之泊洛沙姆之濃度為約2%。在某些實施例中，泊洛沙姆為泊洛沙姆188。在某些實施例中，化合物為式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施

例中，化合物為式(Ia)化合物。在某些實施例中，化合物為式(Ia)化合物之鈉鹽。在某些實施例中，化合物為式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，化合物為式(Ib)化合物。

【0194】 在一些實施例中，提供包含於泊洛沙姆及甘露糖醇中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的懸浮液。在一些實施例中，於甘露糖醇中之泊洛沙姆之濃度為約0.1%至約20%。在一些實施例中，於甘露糖醇中之泊洛沙姆之濃度為約0.1%至約10%。在一些實施例中，於甘露糖醇中之泊洛沙姆之濃度為約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%或約10%。在某些實施例中，於甘露糖醇中之泊洛沙姆之濃度為約2%。在某些實施例中，泊洛沙姆為泊洛沙姆188。在某些實施例中，化合物為式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，化合物為式(Ia)化合物。在某些實施例中，化合物為式(Ia)化合物之鈉鹽。在某些實施例中，化合物為式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，化合物為式(Ib)化合物。

【0195】 在某些實施例中，組合物經調配為固體劑型。在一些實施例中，固體劑型為諸如固體貯存形式之固體可注射劑型。

【0196】 在某些實施例中，活性成分(例如式(Ia)或式(Ib)化合物)係以游離酸形式存在。在某些實施例中，活性成分(例如式(Ia)或式(Ib)化合物)係以鈉鹽形式存在。在一些實施例中，活性成分為式(Ia)化合物。在一些實施例中，活性成分為式(Ib)化合物。

【0197】 在某些實施例中，醫藥組合物為非經腸調配物。在某些實

施例中，調配物係皮下投與至有需要之個體(例如人類患者)。在某些實施例中，調配物係肌內投與至有需要之個體。

【0198】 在某些實施例中，非經腸調配物包含N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)。在某些實施例中，非經腸調配物基本上由N-甲基-2-吡咯啉酮組成。在某些實施例中，非經腸調配物包含二甲亞砜(DMSO)。在一些實施例中，非經腸調配物包含聚乙二醇(PEG)或四氫呋喃聚乙二醇醚。在一些實施例中，溶液包含PEG 200、乙醇及水。在一些實施例中，溶液包含PEG 300及水。在一些實施例中，溶液包含於鹽水中之泊洛沙姆。在一些實施例中，溶液包含2%於生理食鹽水中之泊洛沙姆188。

【0199】 在某些實施例中，非經腸調配物包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及水。在某些實施例中，非經腸調配物包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及水。在某些實施例中，非經腸調配物包含式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及水。在某些實施例中，非經腸調配物進一步含有醇。在某些實施例中，醇為乙醇。在某些實施例中，非經腸調配物進一步含有聚乙二醇。在某些實施例中，聚乙二醇之平均分子量為約200 g/mol (例如聚乙二醇200)。在某些實施例中，非經腸調配物進一步含有無機鹼。在某些實施例中，無機鹼為氫氧化鈉(NaOH)。在某些實施例中，無機鹼為乙醇鈉(NaOEt)。在某些實施例中，調配物包含約0.1莫耳當量至約1.5莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，調配物包含約0.5莫耳當量至約1.5莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，調配物包含約0.75莫耳當量至約1.2莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，調配物包含約1.0莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，調配物包含約1.2莫耳當量之無機鹼。在一些實施例中，無機鹼為NaOH或NaOEt。

【0200】 在某些實施例中，非經腸調配物包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水及聚乙二醇PEG 300。在某些實施例中，非經腸調配物包含式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水及聚乙二醇PEG 300。

【0201】 在某些實施例中，非經腸調配物包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水及聚乙二醇PEG 300 (平均分子量為300 g/mol之聚乙二醇)及NaOH。在某些實施例中，非經腸調配物包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水及聚乙二醇(PEG) 300及NaOEt。在某些實施例中，調配物包括約0.1莫耳當量至約1.5莫耳當量之NaOH或NaOEt。在某些實施例中，調配物包括約0.5莫耳當量至約1.5莫耳當量之NaOH或NaOEt。在某些實施例中，調配物包括約0.75莫耳當量至約1.2莫耳當量之NaOH或NaOEt。在某些實施例中，調配物包含約1.0莫耳當量之NaOH或NaOEt。在某些實施例中，調配物包括約1.2莫耳當量之NaOH或NaOEt。

【0202】 在某些實施例中，非經腸調配物為包括乙醇、水及聚乙二醇之混合物的溶液調配物。在某些實施例中，非經腸調配物為包括乙醇、水及PEG 200之混合物的溶液調配物。在某些實施例中，溶液調配物包括約5%至約20%乙醇、約5%至約20%水及約60%至約90% PEG 200。在某些實施例中，溶液調配物包含約10%至約15%乙醇、約10%至約15%水及約70%至約80% PEG 200。在某些實施例中，溶液調配物包括約10%乙醇、約12%水及約78% PEG 200。在某些實施例中，溶液調配物進一步包括無機鹼。在某些實施例中，溶液調配物包括約10%乙醇、約13%水及約77% PEG 200。在某些實施例中，溶液調配物進一步包括無機鹼。在某些

實施例中，調配物包括約0.1莫耳當量至約1.5莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，調配物包含約0.5莫耳當量至約1.5莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，調配物包含約1.0莫耳當量至約1.2莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，調配物包含約1.2莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，無機鹼為氫氧化鈉或乙醇鈉。在某些實施例中，無機鹼為氫氧化鈉。

【0203】 在某些實施例中，非經腸調配物為包括水及聚乙二醇之混合物的溶液調配物。在某些實施例中，非經腸調配物為包括水及PEG 300之混合物的溶液調配物。在某些實施例中，溶液調配物包括約5% w/w至約25% w/w水及約75% w/w至約95% w/w PEG 300。在一些實施例中，溶液調配物進一步包括無機鹼。在某些實施例中，調配物包括約0.1莫耳當量至約1.5莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，調配物包含約0.5莫耳當量至約1.5莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，調配物包含約0.75莫耳當量至約1.2莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，調配物包含約1.0莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，調配物包含約1.2莫耳當量之無機鹼。在某些實施例中，無機鹼為氫氧化鈉或乙醇鈉。在某些實施例中，無機鹼為氫氧化鈉。

【0204】 在一些實施例中，溶液包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、氫氧化鈉及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、氫氧化鈉及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、氫氧化鈉及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、氫氧化鈉及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ib)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水。

【0205】 在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約500 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約400 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約100 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約125 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約150 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約175 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約200 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約225 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約250 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧

化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約275 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約325 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約350 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約375 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約400 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約425 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約450 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約475 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約500 mg/ml。

【0206】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之水之量為約10 w/w%至約40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之水之量為約15 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之水之量為約20 w/w%至約30 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之水之量為約21 w/w%至約29 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之水之量為約23.2 w/w%至約27.9 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之水之量為約23.2 w/w%至約27.92 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之水之量為約22.0 w/w%、約22.1 w/w%、約22.2 w/w%、約22.3 w/w%、約22.4 w/w%、約22.5 w/w%、約22.6 w/w%、約22.7 w/w%、約22.8 w/w%、約22.9 w/w%、約23.0 w/w%、約23.1 w/w%、約23.2 w/w%、約23.3 w/w%、約23.4 w/w%、約23.5 w/w%、約23.6 w/w%、約23.7 w/w%、約23.8 w/w%、約23.9 w/w%、約24.0 w/w%、約24.1 w/w%、約24.2 w/w%、約24.3 w/w%、約24.4 w/w%、約24.5 w/w%、約24.6 w/w%、約24.7 w/w%、約24.8 w/w%、約24.9 w/w%、約25.0 w/w%、約25.1 w/w%、約25.2 w/w%、約25.3 w/w%、約25.4 w/w%、約25.5 w/w%、約25.6 w/w%、約25.7 w/w%、約25.8 w/w%、約25.9 w/w%、約26.0 w/w%、約26.1 w/w%、約26.2 w/w%、約26.3 w/w%、約26.4 w/w%、約26.5 w/w%、約26.6 w/w%、約26.7 w/w%、約26.8 w/w%、約26.9 w/w%、約27.0 w/w%、約27.1 w/w%、約27.2 w/w%、約27.3 w/w%、約27.4 w/w%、約27.5 w/w%、約27.6 w/w%、約27.7 w/w%、約27.8 w/w%、約27.9 w/w%、約28.0 w/w%、約28.1 w/w%、約28.2 w/w%、約28.3 w/w%、約28.4 w/w%、約28.5 w/w%、約28.6 w/w%、約28.7 w/w%、約28.8 w/w%、約28.9 w/w%或約29.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之水之量為約23.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之水之量為約27.9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之水之量為約27.92 w/w%。

【0207】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之PEG 300之量為約35 w/w%至約75 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之PEG 300之量為約45 w/w%至約65 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之PEG 300之量為約48 w/w%至約60 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之PEG 300之量為約49 w/w%至約59 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之PEG 300之量為約50.0 w/w%至約58.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之PEG 300之量為約50.0 w/w%至約58.04 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之PEG 300之量為約45 w/w%、約46 w/w%、約47 w/w%、約48 w/w%、約49 w/w%、約50 w/w%、約51 w/w%、約52 w/w%、約53 w/w%、約54 w/w%、約55 w/w%、約56 w/w%、約57 w/w%、約58 w/w%、約59 w/w%、約60 w/w%、約61 w/w%、約62 w/w%、約63 w/w%、約64 w/w%或約65 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之PEG 300之量為約50.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之PEG 300之量為約58.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之PEG 300之量為約58.04 w/w%。

【0208】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約5 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式

(**Ia**)化合物之量為約10 w/w%至約30 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(**Ia**)化合物之量為約11 w/w%至約28 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(**Ia**)化合物之量為約13 w/w%至約27 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(**Ia**)化合物之量為約13.5 w/w%至約25.7 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(**Ia**)化合物之量為約13.47 w/w%至約25.7 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(**Ia**)化合物之量為約13.0 w/w%、約13.1 w/w%、約13.2 w/w%、約13.3 w/w%、約13.4 w/w%、約13.5 w/w%、約13.6 w/w%、約13.7 w/w%、約13.8 w/w%、約13.9 w/w%、約14.0 w/w%、約14.1 w/w%、約14.2 w/w%、約14.3 w/w%、約14.4 w/w%、約14.5 w/w%、約14.6 w/w%、約14.7 w/w%、約14.8 w/w%、約14.9 w/w%、約15.0 w/w%、約15.1 w/w%、約15.2 w/w%、約15.3 w/w%、約15.4 w/w%、約15.5 w/w%、約15.6 w/w%、約15.7 w/w%、約15.8 w/w%、約15.9 w/w%、約16.0 w/w%、約16.1 w/w%、約16.2 w/w%、約16.3 w/w%、約16.4 w/w%、約16.5 w/w%、約16.6 w/w%、約16.7 w/w%、約16.8 w/w%、約16.9 w/w%、約17.0 w/w%、約17.1 w/w%、約17.2 w/w%、約17.3 w/w%、約17.4 w/w%、約17.5 w/w%、約17.6 w/w%、約17.7 w/w%、約17.8 w/w%、約17.9 w/w%、約18.0 w/w%、約18.1 w/w%、約18.2 w/w%、約18.3 w/w%、約18.4 w/w%、約18.5 w/w%、約18.6 w/w%、約18.7 w/w%、約18.8 w/w%、約18.9 w/w%、約19.0 w/w%、約19.1 w/w%、約19.2 w/w%、約

19.3 w/w%、約19.4 w/w%、約19.5 w/w%、約19.6 w/w%、約19.7 w/w%、約19.8 w/w%、約19.9 w/w%、約20.0 w/w%、約21.1 w/w%、約21.2 w/w%、約21.3 w/w%、約21.4 w/w%、約21.5 w/w%、約21.6 w/w%、約21.7 w/w%、約21.8 w/w%、約21.9 w/w%、約22.0 w/w%、約22.1 w/w%、約22.2 w/w%、約22.3 w/w%、約22.4 w/w%、約22.5 w/w%、約22.6 w/w%、約22.7 w/w%、約22.8 w/w%、約22.9 w/w%、約23.0 w/w%、約23.1 w/w%、約23.2 w/w%、約23.3 w/w%、約23.4 w/w%、約23.5 w/w%、約23.6 w/w%、約23.7 w/w%、約23.8 w/w%、約23.9 w/w%、約24.0 w/w%、約24.1 w/w%、約24.2 w/w%、約24.3 w/w%、約24.4 w/w%、約24.5 w/w%、約24.6 w/w%、約24.7 w/w%、約24.8 w/w%、約24.9 w/w%、約25.0 w/w%、約25.1 w/w%、約25.2 w/w%、約25.3 w/w%、約25.4 w/w%、約25.5 w/w%、約25.6 w/w%、約25.7 w/w%、約25.8 w/w%、約25.9 w/w%、約26.0 w/w%、約26.1 w/w%、約26.2 w/w%、約26.3 w/w%、約26.4 w/w%、約26.5 w/w%、約26.6 w/w%、約26.7 w/w%、約26.8 w/w%、約26.9 w/w%、約27.0 w/w%、約27.1 w/w%、約27.2 w/w%、約27.3 w/w%、約27.4 w/w%、約27.5 w/w%、約27.6 w/w%、約27.7 w/w%、約27.8 w/w%、約27.9 w/w%、約28.0 w/w%、約28.1 w/w%、約28.2 w/w%、約28.3 w/w%、約28.4 w/w%、約28.5 w/w%、約28.6 w/w%、約28.7 w/w%、約28.8 w/w%、約28.9 w/w%或約29.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約13.47 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約13.5 w/w%。在一些實施例中，包含式

(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之式(**Ia**)化合物之量為約25.7 w/w%。

【0209】 在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.05 w/w%至約2 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.1 w/w%至約1.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.3 w/w%至約1.3 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.5 w/w%至約1.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.6 w/w%至約1.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.58 w/w%至約1.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.1 w/w%、約0.2 w/w%、約0.3 w/w%、約0.4 w/w%、約0.5 w/w%、約0.6 w/w%、約0.7 w/w%、約0.8 w/w%、約0.9 w/w%、約1.0 w/w%、約1.1 w/w%、約1.2 w/w%、約1.3 w/w%、約1.4 w/w%、約1.5 w/w%、約1.6 w/w%、約1.7 w/w%、約1.8 w/w%、約1.9 w/w%或約2.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.58 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.6 w/w%。在一些實施例中，包含式(**Ia**)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約1.1 w/w%。在一些實施例中，溶液包含約10 w/w%至約40 w/w%水、約35 w/w%至約75

w/w% PEG 300、約5 w/w%至約35 w/w%式(Ia)化合物及約0.05 w/w%至約2 w/w%氫氧化鈉。在一些實施例中，溶液包含約15 w/w%至約35 w/w%水、約45 w/w%至約65 w/w% PEG 300、約10 w/w%至約30 w/w%式(Ia)化合物及約0.1 w/w%至約1.5 w/w%氫氧化鈉。在一些實施例中，溶液包含約20 w/w%至約30 w/w%水、約48 w/w%至約60 w/w% PEG 300、約11 w/w%至約28 w/w%式(Ia)化合物及約0.3 w/w%至約1.3 w/w%氫氧化鈉。在一些實施例中，溶液包含約21 w/w%至約29 w/w%水、約49 w/w%至約59 w/w% PEG 300、約13 w/w%至約27 w/w%式(Ia)化合物及約0.5 w/w%至約1.2 w/w%氫氧化鈉。在一些實施例中，溶液包含約23.2 w/w%至約27.9 w/w%水、約50 w/w%至約58 w/w% PEG 300、約13.5 w/w%至約25.7 w/w%式(Ia)化合物及約0.6 w/w%至約1.1 w/w%氫氧化鈉。在一些實施例中，溶液包含約23.2 w/w%至約27.92 w/w%水、約50.0 w/w%至約58.04 w/w% PEG 300、約13.47 w/w%至約25.7 w/w%式(Ia)化合物及約0.58 w/w%至約1.1 w/w%氫氧化鈉。在一些實施例中，溶液包含約27.9 w/w%水、約58 w/w% PEG 300、約13.5 w/w%式(Ia)化合物及約0.6 w/w%氫氧化鈉。在一些實施例中，溶液包含約27.92 w/w%水、約58.04 w/w% PEG 300、約13.47 w/w%式(Ia)化合物及約0.58 w/w%氫氧化鈉。在一些實施例中，溶液包含約23.2 w/w%水、約50.0 w/w% PEG 300、約25.7 w/w%式(Ia)化合物及約1.1 w/w%氫氧化鈉。

【0210】 在一些實施例中，在存在於包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及水之溶液中之氫氧化鈉的情況下式(Ia)化合物變得原位電離至式(Ia)化合物之鈉鹽。因此，在一些實施例中，式(Ia)化合物以式(Ia)化合物之鈉鹽形式存在於包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉及

水之溶液中。

【0211】 在一些實施例中，醫藥組合物包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、泊洛沙姆及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、泊洛沙姆188及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物為包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、泊洛沙姆及醫藥學上可接受之賦形劑的溶液。在一些實施例中，醫藥組合物為包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、泊洛沙姆188及醫藥學上可接受之賦形劑的溶液。

【0212】 在一些實施例中，溶液包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水。在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物之鈉鹽、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水。

【0213】 在一些實施例中，溶液包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約500 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約400 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50

mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約100 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約125 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約150 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約175 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約200 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約225 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約250 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約275 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之

溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約325 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約350 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約375 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約400 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約425 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約450 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約475 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之濃度為約500 mg/ml。

【0214】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約10 w/w%至約45 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約15 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約20 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約20 w/w%至約31 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約22 w/w%至約30.1 w/w%。

在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆 188及水之溶液中之水之量為約21.97 w/w%至約30.07 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約19.0 w/w%、約19.1 w/w%、約19.2 w/w%、約19.3 w/w%、約19.4 w/w%、約19.5 w/w%、約19.6 w/w%、約19.7 w/w%、約19.8 w/w%、約19.9 w/w%、約20.0 w/w%、約20.1 w/w%、約20.2 w/w%、約20.3 w/w%、約20.4 w/w%、約20.5 w/w%、約20.6 w/w%、約20.7 w/w%、約20.8 w/w%、約20.9 w/w%、約21.0 w/w%、約21.1 w/w%、約21.2 w/w%、約21.3 w/w%、約21.4 w/w%、約21.5 w/w%、約21.6 w/w%、約21.7 w/w%、約21.8 w/w%、約21.9 w/w%、約22.0 w/w%、約22.1 w/w%、約22.2 w/w%、約22.3 w/w%、約22.4 w/w%、約22.5 w/w%、約22.6 w/w%、約22.7 w/w%、約22.8 w/w%、約22.9 w/w%、約23.0 w/w%、約23.1 w/w%、約23.2 w/w%、約23.3 w/w%、約23.4 w/w%、約23.5 w/w%、約23.6 w/w%、約23.7 w/w%、約23.8 w/w%、約23.9 w/w%、約24.0 w/w%、約24.1 w/w%、約24.2 w/w%、約24.3 w/w%、約24.4 w/w%、約24.5 w/w%、約24.6 w/w%、約24.7 w/w%、約24.8 w/w%、約24.9 w/w%、約25.0 w/w%、約25.1 w/w%、約25.2 w/w%、約25.3 w/w%、約25.4 w/w%、約25.5 w/w%、約25.6 w/w%、約25.7 w/w%、約25.8 w/w%、約25.9 w/w%、約26.0 w/w%、約26.1 w/w%、約26.2 w/w%、約26.3 w/w%、約26.4 w/w%、約26.5 w/w%、約26.6 w/w%、約26.7 w/w%、約26.8 w/w%、約26.9 w/w%、約27.0 w/w%、約27.1 w/w%、約27.2 w/w%、約27.3 w/w%、約27.4 w/w%、約27.5 w/w%、約27.6 w/w%、約27.7 w/w%、約27.8 w/w%、約

27.9 w/w%、約28.0 w/w%、約28.1 w/w%、約28.2 w/w%、約28.3 w/w%、約28.4 w/w%、約28.5 w/w%、約28.6 w/w%、約28.7 w/w%、約28.8 w/w%、約28.9 w/w%、約29.0 w/w%、約29.1 w/w%、約29.2 w/w%、約29.3 w/w%、約29.4 w/w%、約29.5 w/w%、約29.6 w/w%、約29.7 w/w%、約29.8 w/w%、約29.9 w/w%、約30.0 w/w%、約30.1 w/w%、約30.2 w/w%、約30.3 w/w%、約30.4 w/w%、約30.5 w/w%、約30.6 w/w%、約30.7 w/w%、約30.8 w/w%、約30.9 w/w%、約31.0 w/w%、約31.1 w/w%、約31.2 w/w%、約31.3 w/w%、約31.4 w/w%、約31.5 w/w%、約31.6 w/w%、約31.7 w/w%、約31.8 w/w%、約31.9 w/w%、約32.0 w/w%、約32.1 w/w%、約32.2 w/w%、約32.3 w/w%、約32.4 w/w%、約32.5 w/w%、約32.6 w/w%、約32.7 w/w%、約32.8 w/w%、約32.9 w/w%或約33.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約21.97 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約22 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約30.07 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之水之量為約30.1 w/w%。

【0215】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約30 w/w%至約85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約35 w/w%至約75 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188

及水之溶液中之PEG 300之量為約40 w/w%至約70 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約45 w/w%至約68 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約47.1 w/w%至約64.4 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約47.05 w/w%至約64.41 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約40 w/w%、約41 w/w%、約42 w/w%、約43 w/w%、約44 w/w%、約45 w/w%、約46 w/w%、約47 w/w%、約48 w/w%、約49 w/w%、約50 w/w%、約51 w/w%、約52 w/w%、約53 w/w%、約54 w/w%、約55 w/w%、約56 w/w%、約57 w/w%、約58 w/w%、約59 w/w%、約60 w/w%、約61 w/w%、約62 w/w%、約63 w/w%、約64 w/w%、約65 w/w%、約66 w/w%、約67 w/w%、約68 w/w%、約69 w/w%或約70 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約47.05 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約47.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約64.4 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之PEG 300之量為約64.41 w/w%。

【0216】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約0.5 w/w%至約40

w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約1 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約1 w/w%至約30 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約3 w/w%至約28 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約4 w/w%至約26 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約4.6 w/w%至約25.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約4.57 w/w%至約25.21 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約3.0 w/w%、約3.1 w/w%、約3.2 w/w%、約3.3 w/w%、約3.4 w/w%、約3.5 w/w%、約3.6 w/w%、約3.7 w/w%、約3.8 w/w%、約3.9 w/w%、約4.0 w/w%、約4.1 w/w%、約4.2 w/w%、約4.3 w/w%、約4.4 w/w%、約4.5 w/w%、約4.6 w/w%、約4.7 w/w%、約4.8 w/w%、約4.9 w/w%、約5.0 w/w%、約5.1 w/w%、約5.2 w/w%、約5.3 w/w%、約5.4 w/w%、約5.5 w/w%、約5.6 w/w%、約5.7 w/w%、約5.8 w/w%、約5.9 w/w%、約6.0 w/w%、約6.1 w/w%、約6.2 w/w%、約6.3 w/w%、約6.4 w/w%、約6.5 w/w%、約6.6 w/w%、約6.7 w/w%、約6.8 w/w%、約6.9 w/w%、約7.0 w/w%、約7.1 w/w%、約7.2 w/w%、約7.3 w/w%、約7.4 w/w%、約7.5 w/w%、約7.6 w/w%、約7.7 w/w%、約7.8 w/w%、約7.9

w/w%、約8.0 w/w%、約8.1 w/w%、約8.2 w/w%、約8.3 w/w%、約8.4 w/w%、約8.5 w/w%、約8.6 w/w%、約8.7 w/w%、約8.8 w/w%、約8.9 w/w%、約9.0 w/w%、約9.1 w/w%、約9.2 w/w%、約9.3 w/w%、約9.4 w/w%、約9.5 w/w%、約9.6 w/w%、約9.7 w/w%、約9.8 w/w%、約9.9 w/w%、約10.0 w/w%、約10.1 w/w%、約10.2 w/w%、約10.3 w/w%、約10.4 w/w%、約10.5 w/w%、約10.6 w/w%、約10.7 w/w%、約10.8 w/w%、約10.9 w/w%、約11.0 w/w%、約11.1 w/w%、約11.2 w/w%、約11.3 w/w%、約11.4 w/w%、約11.5 w/w%、約11.6 w/w%、約11.7 w/w%、約11.8 w/w%、約11.9 w/w%、約12.0 w/w%、約12.1 w/w%、約12.2 w/w%、約12.3 w/w%、約12.4 w/w%、約12.5 w/w%、約12.6 w/w%、約12.7 w/w%、約12.8 w/w%、約12.9 w/w%、約13.0 w/w%、約13.1 w/w%、約13.2 w/w%、約13.3 w/w%、約13.4 w/w%、約13.5 w/w%、約13.6 w/w%、約13.7 w/w%、約13.8 w/w%、約13.9 w/w%、約14.0 w/w%、約14.1 w/w%、約14.2 w/w%、約14.3 w/w%、約14.4 w/w%、約14.5 w/w%、約14.6 w/w%、約14.7 w/w%、約14.8 w/w%、約14.9 w/w%、約15.0 w/w%、約15.1 w/w%、約15.2 w/w%、約15.3 w/w%、約15.4 w/w%、約15.5 w/w%、約15.6 w/w%、約15.7 w/w%、約15.8 w/w%、約15.9 w/w%、約16.0 w/w%、約16.1 w/w%、約16.2 w/w%、約16.3 w/w%、約16.4 w/w%、約16.5 w/w%、約16.6 w/w%、約16.7 w/w%、約16.8 w/w%、約16.9 w/w%、約17.0 w/w%、約17.1 w/w%、約17.2 w/w%、約17.3 w/w%、約17.4 w/w%、約17.5 w/w%、約17.6 w/w%、約17.7 w/w%、約17.8 w/w%、約17.9 w/w%、約18.0 w/w%、約18.1 w/w%、約18.2 w/w%、約18.3 w/w%、約18.4 w/w%、約

18.5 w/w%、約18.6 w/w%、約18.7 w/w%、約18.8 w/w%、約18.9 w/w%、約19.0 w/w%、約19.1 w/w%、約19.2 w/w%、約19.3 w/w%、約19.4 w/w%、約19.5 w/w%、約19.6 w/w%、約19.7 w/w%、約19.8 w/w%、約19.9 w/w%、約20.0 w/w%、約21.1 w/w%、約21.2 w/w%、約21.3 w/w%、約21.4 w/w%、約21.5 w/w%、約21.6 w/w%、約21.7 w/w%、約21.8 w/w%、約21.9 w/w%、約22.0 w/w%、約22.1 w/w%、約22.2 w/w%、約22.3 w/w%、約22.4 w/w%、約22.5 w/w%、約22.6 w/w%、約22.7 w/w%、約22.8 w/w%、約22.9 w/w%、約23.0 w/w%、約23.1 w/w%、約23.2 w/w%、約23.3 w/w%、約23.4 w/w%、約23.5 w/w%、約23.6 w/w%、約23.7 w/w%、約23.8 w/w%、約23.9 w/w%、約24.0 w/w%、約24.1 w/w%、約24.2 w/w%、約24.3 w/w%、約24.4 w/w%、約24.5 w/w%、約24.6 w/w%、約24.7 w/w%、約24.8 w/w%、約24.9 w/w%、約25.0 w/w%、約25.1 w/w%、約25.2 w/w%、約25.3 w/w%、約25.4 w/w%、約25.5 w/w%、約25.6 w/w%、約25.7 w/w%、約25.8 w/w%、約25.9 w/w%、約26.0 w/w%、約26.1 w/w%、約26.2 w/w%、約26.3 w/w%、約26.4 w/w%、約26.5 w/w%、約26.6 w/w%、約26.7 w/w%、約26.8 w/w%、約26.9 w/w%、約27.0 w/w%、約27.1 w/w%、約27.2 w/w%、約27.3 w/w%、約27.4 w/w%、約27.5 w/w%、約27.6 w/w%、約27.7 w/w%、約27.8 w/w%、約27.9 w/w%、約28.0 w/w%、約28.1 w/w%、約28.2 w/w%、約28.3 w/w%、約28.4 w/w%、約28.5 w/w%、約28.6 w/w%、約28.7 w/w%、約28.8 w/w%、約28.9 w/w%或約29.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約4.57

w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約4.6 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約25.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之式(Ia)化合物之量為約25.21 w/w%。

【0217】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.01 w/w%至約3.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.01 w/w%至約2.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.05 w/w%至約1.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.05 w/w%至約1.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.1 w/w%至約1.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.10 w/w%至約1.08 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.01 w/w%、約0.02 w/w%、約0.03 w/w%、約0.04 w/w%、約0.05 w/w%、約0.06 w/w%、約0.07 w/w%、約0.08 w/w%、約0.09 w/w%、約0.1 w/w%、約0.2 w/w%、約0.3 w/w%、約0.4 w/w%、約0.5 w/w%、約0.6 w/w%、約0.7 w/w%、約0.8 w/w%、約0.9 w/w%、約1.0

w/w%、約1.1 w/w%、約1.2 w/w%、約1.3 w/w%、約1.4 w/w%、約1.5 w/w%、約1.6 w/w%、約1.7 w/w%、約1.8 w/w%、約1.9 w/w%或約2.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約0.10 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約1.08 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之氫氧化鈉之量為約1.1 w/w%。

【0218】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.1 w/w%至約10 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.3 w/w%至約8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.5 w/w%至約7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.6 w/w%至約7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.85 w/w%至約4.69 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.9 w/w%至約4.7 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.5 w/w%、約0.6 w/w%、約0.7 w/w%、約0.8

w/w%、約0.9 w/w%、約1.0 w/w%、約1.1 w/w%、約1.2 w/w%、約1.3 w/w%、約1.4 w/w%、約1.5 w/w%、約1.6 w/w%、約1.7 w/w%、約1.8 w/w%、約1.9 w/w%、約2.0 w/w%、約2.1 w/w%、約2.2 w/w%、約2.3 w/w%、約2.4 w/w%、約2.5 w/w%、約2.6 w/w%、約2.7 w/w%、約2.8 w/w%、約2.9 w/w%、約3.0 w/w%、約3.1 w/w%、約3.2 w/w%、約3.3 w/w%、約3.4 w/w%、約3.5 w/w%、約3.6 w/w%、約3.7 w/w%、約3.8 w/w%、約3.9 w/w%、約4.0 w/w%、約4.1 w/w%、約4.2 w/w%、約4.3 w/w%、約4.4 w/w%、約4.5 w/w%、約4.6 w/w%、約4.7 w/w%、約4.8 w/w%、約4.9 w/w%、約5.0 w/w%、約5.1 w/w%、約5.2 w/w%、約5.3 w/w%、約5.4 w/w%、約5.5 w/w%、約5.6 w/w%、約5.7 w/w%、約5.8 w/w%、約5.9 w/w%、約6.0 w/w%、約6.1 w/w%、約6.2 w/w%、約6.3 w/w%、約6.4 w/w%、約6.5 w/w%、約6.6 w/w%、約6.7 w/w%、約6.8 w/w%、約6.9 w/w%或約7.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約0.9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約4.69 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之泊洛沙姆188之量為約4.7 w/w%。

【0219】 在一些實施例中，溶液包含約10 w/w%至約45 w/w%水、約30 w/w%至約85 w/w% PEG 300、約0.5 w/w%至約40 w/w%式(Ia)化合物、約0.01 w/w%至約3.0 w/w%氫氧化鈉及約0.1 w/w%至約10 w/w%

泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約15 w/w%至約35 w/w%水、約35 w/w%至約75 w/w% PEG 300、約1 w/w%至約35 w/w%式(Ia)化合物、約0.01 w/w%至約2.0 w/w%氫氧化鈉及約0.3 w/w%至約8 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約20 w/w%至約35 w/w%水、約40 w/w%至約70 w/w% PEG 300、約1 w/w%至約30 w/w%式(Ia)化合物、約0.05 w/w%至約1.5 w/w%氫氧化鈉及約0.5 w/w%至約7 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約20 w/w%至約31 w/w%水、約45 w/w%至約68 w/w% PEG 300、約3 w/w%至約28 w/w%式(Ia)化合物、約0.05 w/w%至約1.2 w/w%氫氧化鈉及約0.6 w/w%至約7 w/w%泊洛沙姆188。

【0220】 在一些實施例中，溶液包含約22 w/w%至約30.1 w/w%水、約47.1 w/w%至約64.4 w/w% PEG 300、約4.6 w/w%至約25.2 w/w%式(Ia)化合物、約0.1 w/w%至約1.1 w/w%氫氧化鈉及約0.9 w/w%至約4.7 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約21.97 w/w%至約30.07 w/w%水、約47.05 w/w%至約64.41 w/w% PEG 300、約4.57 w/w%至約25.21 w/w%式(Ia)化合物、約0.10 w/w%至約1.08 w/w%氫氧化鈉及約0.85 w/w%至約4.69 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約30.1 w/w%水、約64.4 w/w% PEG 300、約4.6 w/w%式(Ia)化合物、約0.1 w/w%氫氧化鈉及約0.9 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約30.07 w/w%水、約64.41 w/w% PEG 300、約4.57 w/w%式(Ia)化合物、約0.10 w/w%氫氧化鈉及約0.85 w/w%泊洛沙姆188。在一些實施例中，溶液包含約22 w/w%水、約47.1 w/w% PEG 300、約25.2 w/w%式(Ia)化合物、約1.1 w/w%氫氧化鈉及約4.7 w/w%泊洛沙姆188。在一些實

施例中，溶液包含約21.97 w/w%水、約47.05 w/w% PEG 300、約25.21 w/w%式(Ia)化合物、約1.08 w/w%氫氧化鈉及約4.69 w/w%泊洛沙姆188。

【0221】 在一些實施例中，在存在於包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中之氫氧化鈉的情況下，式(Ia)化合物變得原位電離至式(Ia)化合物之鈉鹽。因此，在一些實施例中，式(Ia)化合物以式(Ia)化合物之鈉鹽形式存在於包含式(Ia)化合物、PEG 300、氫氧化鈉、泊洛沙姆188及水之溶液中。

【0222】 在一些實施例中，溶液調配物包含約50 mg/mL式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約75 mg/mL式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約125 mg/mL式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約175 mg/mL式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約225 mg/mL式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約250 mg/mL式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約275 mg/mL式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約325 mg/mL式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約350 mg/mL式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約375 mg/mL式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0223】 在一些實施例中，溶液調配物包含約100 mg/mL式(Ia)或

式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約150 mg/mL式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約200 mg/mL式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約300 mg/mL式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約400 mg/mL式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0224】 在一些實施例中，溶液調配物包含約425 mg/mL式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約450 mg/mL式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約475 mg/mL式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，溶液調配物包含約500 mg/mL式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0225】 在一些實施例中，本文所揭示之溶液之PEG 300可經與PEG 300相同量之PEG 400或PEG 600置換。在一些實施例中，本文所揭示之溶液之PEG 300可經與PEG 300相同量之PEG 400置換。在一些實施例中，本文所揭示之溶液之PEG 300可經與PEG 300相同量之PEG 600置換。

【0226】 在一些實施例中，式**(Ia)**或式**(Ib)**化合物之鈉莫耳比為約0:1至約1.5:1。在一些實施例中，式**(Ia)**化合物之鈉莫耳比為約0:1至約1.5:1。在一些實施例中，式**(Ia)**化合物之鈉莫耳比為約0:1至約1.2:1。在一些實施例中，式**(Ia)**化合物之鈉莫耳比為約0:1。在一些實施例中，式**(Ia)**化合物之鈉莫耳比為約0.5:1。在一些實施例中，式**(Ia)**化合物之鈉莫耳比為約1:1。在一些實施例中，式**(Ia)**化合物之鈉莫耳比為約1.2:1。

【0227】 在一些實施例中，溶液係經由皮下注射來投與。在一些實施例中，溶液係經由肌內注射來投與。

【0228】 在本文所揭示之方法之一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約309 mg/mL之濃度皮下投與。

【0229】 在本文所揭示之方法之一些實施例中，式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液係皮下投與，其中溶液包含約20 w/w%至約30 w/w%水、約48 w/w%至約60 w/w% PEG 300及約11w/w%至約28 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。

【0230】 在本文所揭示之方法之一些實施例中，式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液係皮下投與，其中溶液包含約23.41 w/w%水、約50.13 w/w% PEG 300及約26.46 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。

【0231】 在本文所揭示之方法之一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係肌內投與。

【0232】 在本文所揭示之方法之一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係以約400 mg/mL至約500 mg/mL之濃度肌內投與。

【0233】 在某些實施例中，提供具有式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種賦形劑的口服調配物。賦形劑可包括乙醇、中長鏈三酸甘油酯、維生素E d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯(TPGS)、單辛癸酸甘油酯、甘油及/或醫藥學上可接受之油。合適中長鏈三酸甘油酯之實例包括但不限於MIGLYOL 810、MIGLYOL 821及MIGLYOL 840。合適醫藥學上可接受之油之實例包括但不限於芝麻油、蓖麻油、紅花油、植物油及大豆油。口服調配物可包括一或多種合適賦形

劑之任何組合。賦形劑一起可以大於約總口服調配物之65重量%、大於約總口服調配物之70重量%、大於約總口服調配物之80重量%、大於約總口服調配物之90重量%或大於約總口服調配物之95重量%存在。

【0234】 在一些實施例中，具有式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種賦形劑之口服調配物係以硬或軟膠囊形式製備。在一些實施例中，硬或軟膠囊包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自由以下組成之群之一或多種賦形劑：乙醇、丙二醇、甘油、d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯(TPGS)、聚乙二醇35蓖麻油(例如Kolliphor® EL)、單辛癸酸甘油酯(例如Capmul® MCM)、PEG 400辛酸/癸酸甘油酯(例如Labrasol®)、PEG 400、二乙二醇單乙醚(例如Transcutol®)、II型丙二醇單辛酸酯(例如Capryol® 90)、40型單油酸甘油酯(例如Peceol™)、中長鏈三酸甘油酯(例如Miglyol® 812N)、單亞油酸甘油酯(例如Maisine®)及聚山梨醇酯80。在一些實施例中，硬或軟膠囊包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自由以下組成之群之一或多種賦形劑：乙醇、中長鏈三酸甘油酯(例如Miglyol® 812N)、d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯(TPGS)、單辛癸酸甘油酯(例如Capmul® MCM)、PEG 400辛酸/癸酸甘油酯(例如Labrasol®)及PEG 400。

【0235】 在一些實施例中，硬或軟膠囊進一步包含膠囊殼層。在一些實施例中，膠囊殼層包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，膠囊殼層之一或多種醫藥學上可接受之賦形劑係選自由以下組成之群：明膠殼層、塑化劑、乳白劑及著色劑。塑化劑、乳白劑及著色劑為此項技術中眾所周知的。在一些實施例中，膠囊殼層包含選自由以下組成之群之一或多種醫藥學上可接受之賦形劑：明膠、甘油、二氧化鈦及氧化

鐵。在一些實施例中，氧化鐵包含氧化鐵(黃色)。

【0236】 在一些實施例中，提供具有式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的口服調配物。在某些實施例中，口服調配物包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及單辛癸酸甘油酯。在某些實施例中，口服調配物包括式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、約5%至約20%乙醇、約10%至約30%維生素E TPGS及約50%至約85% MIGLYOL 812。在一些實施例中，口服調配物包括式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、約8%至約15%乙醇、約15%至約25%維生素E TPGS及約60%至約77% MIGLYOL 812。在某些實施例中，口服調配物包括於約10%乙醇、約20%維生素E TPGS及約70% MIGLYOL 812中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，口服調配物係以硬明膠膠囊形式製備。在某些實施例中，口服調配物係以軟明膠膠囊形式製備。

【0237】 在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及單辛癸酸甘油酯。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約10 mg/ml至約500 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約10 mg/ml至約400 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約50 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上

可接受之鹽之濃度為約50 mg/ml至約200 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約50 mg/ml至約100 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約10 mg/ml、約15 mg/ml、約20 mg/ml、約25 mg/ml、約30 mg/ml、約30 mg/ml、約40 mg/ml、約45 mg/ml、約50 mg/ml、約55 mg/ml、約60 mg/ml、約65 mg/ml、約70 mg/ml、約75 mg/ml、約80 mg/ml、約85 mg/ml、約90 mg/ml、約95 mg/ml、約100 mg/ml、約105 mg/ml、約110 mg/ml、約115 mg/ml、約120 mg/ml、約125 mg/ml、約130 mg/ml、約135 mg/ml、約140 mg/ml、約145 mg/ml、約150 mg/ml、約155 mg/ml、約160 mg/ml、約165 mg/ml、約170 mg/ml、約175 mg/ml、約180 mg/ml、約185 mg/ml、約190 mg/ml、約195 mg/ml、約200 mg/ml、205 mg/ml、約210 mg/ml、約215 mg/ml、約220 mg/ml、約225 mg/ml、約230 mg/ml、約235 mg/ml、約240 mg/ml、約245 mg/ml、約250 mg/ml、約255 mg/ml、約260 mg/ml、約265 mg/ml、約270 mg/ml、約275 mg/ml、約280 mg/ml、約285 mg/ml、約290 mg/ml、約295 mg/ml、約300 mg/ml、約305 mg/ml、約310 mg/ml、約315 mg/ml、約320 mg/ml、約325 mg/ml、約330 mg/ml、約335 mg/ml、約340 mg/ml、約345 mg/ml、約350 mg/ml、約355 mg/ml、約360 mg/ml、約365 mg/ml、約370 mg/ml、約375 mg/ml、約380 mg/ml、約385 mg/ml、約390 mg/ml、約395 mg/ml、約400 mg/ml、約405 mg/ml、約410 mg/ml、約415 mg/ml、約420 mg/ml、約425 mg/ml、約430 mg/ml、約435 mg/ml、約440 mg/ml、約445 mg/ml、約450

mg/ml、約455 mg/ml、約460 mg/ml、約465 mg/ml、約470 mg/ml、約475 mg/ml、約480 mg/ml、約485 mg/ml、約490 mg/ml、約495 mg/ml或約500 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約10 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約20 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約30 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約40 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約50 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約75 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約100 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約125 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約150 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約175 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約200 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約225 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約250 mg/ml。在一些

實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約275 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約300 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約325 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約350 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約375 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約400 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約425 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約450 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約475 mg/ml。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之濃度為約500 mg/ml。

【0238】 在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及單辛癸酸甘油酯。

【0239】 在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約10 mg/ml至約500 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約10 mg/ml至約400 mg/ml。在

一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約200 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約100 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約10 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約20 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約30 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約40 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約100 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約125 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約150 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠

或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約175 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約200 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約225 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約250 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約275 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約325 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約350 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約375 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約400 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約425 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約450 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約475 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約500 mg/ml。

【0240】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約30 w/w%至約85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約40 w/w%至約80 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約50 w/w%至約80 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約60 w/w%至約70 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約65.9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約65.94 w/w%。

【0241】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之量為約1 w/w%至約40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之量為約1 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之量為約2 w/w%至約30 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之量為約3 w/w%至約28 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之量為約3.4 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之量為約3.42 w/w%。

【0242】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之

硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含膠囊殼層。在一些實施例中，膠囊殼層包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，膠囊殼層之一或多種醫藥學上可接受之賦形劑係選自由以下組成之群：明膠殼層、塑化劑、乳白劑及著色劑。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含選自由以下組成之群之醫藥學上可接受之賦形劑中的一或多者：明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含明膠。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含甘油。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含二氧化鈦。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含氧化鐵。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含明膠及甘油。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含明膠、甘油及二氧化鈦。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊之氧化鐵包含氧化鐵(黃色)。

【0243】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之明膠之量為約10 w/w%至約40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之明膠之量為約10 w/w%至約30 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、

單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之明膠之量為約15 w/w%至約25 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之明膠之量為約18 w/w%至約22 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之明膠之量為約19.6 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之明膠之量為約19.60 w/w%。

【0244】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之甘油之量為約3 w/w%至約25 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之甘油之量為約5 w/w%至約20 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之甘油之量為約5 w/w%至約15 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之甘油之量為約8 w/w%至約12 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之甘油之量為約10.8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之甘油之量為約10.80 w/w%。

【0245】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之二氧化鈦之量

為約0.01 w/w%至約2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之二氧化鈦之量為約0.05 w/w%至約1.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之二氧化鈦之量為約0.1 w/w%至約1.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之二氧化鈦之量為約0.1 w/w%至約0.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之二氧化鈦之量為約0.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之二氧化鈦之量為約0.22 w/w%。

【0246】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之氧化鐵之量為約0.01 w/w%至約1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之氧化鐵之量為約0.01 w/w%至約0.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之氧化鐵之量為約0.01 w/w%至約0.15 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之氧化鐵之量為約0.01 w/w%至約0.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之氧化鐵之量為約0.02

w/w%。

【0247】 在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約30 w/w%至約85 w/w%單辛癸酸甘油酯及約1 w/w%至約40 w/w%式(Ia)化合物。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約40 w/w%至約80 w/w%單辛癸酸甘油酯及約1 w/w%至約35 w/w%式(Ia)化合物。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約50 w/w%至約80 w/w%單辛癸酸甘油酯及約2 w/w%至約30 w/w%式(Ia)化合物。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約60 w/w%至約70 w/w%單辛癸酸甘油酯及約3 w/w%至約28 w/w%式(Ia)化合物。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約65.9 w/w%單辛癸酸甘油酯及約3.4 w/w%式(Ia)化合物。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約65.94 w/w%單辛癸酸甘油酯及約3.42 w/w%式(Ia)化合物。

【0248】 在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約30 w/w%至約85 w/w%單辛癸酸甘油酯、約1 w/w%至約40 w/w%式(Ia)化合物、約10 w/w%至約40 w/w%明膠、約3 w/w%至約25 w/w%甘油、約0.01 w/w%至約2 w/w%二氧化鈦及約0.01 w/w%至約1 w/w%氧化鐵。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約40 w/w%至約80 w/w%單辛癸酸甘油酯、約1 w/w%至約35 w/w%式(Ia)化合物、約10 w/w%至約30 w/w%明膠、約5 w/w%至約20 w/w%甘油、約0.05 w/w%至約1.5 w/w%二氧化鈦及約0.01 w/w%至約0.5 w/w%氧化鐵。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約50 w/w%至約80 w/w%單辛癸酸甘油酯、約2 w/w%至約30 w/w%式(Ia)化合物、約15 w/w%至約25 w/w%明膠、約5 w/w%至約15 w/w%甘油、約0.1 w/w%至約1.0 w/w%二氧化鈦及約0.01 w/w%至約

0.15 w/w% 氧化鐵。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約60 w/w%至約70 w/w%單辛癸酸甘油酯、約3 w/w%至約28 w/w%式(Ia)化合物、約18 w/w%至約22 w/w%明膠、約8 w/w%至約12 w/w%甘油、約0.1 w/w%至約0.5 w/w%二氧化鈦及約0.01 w/w%至約0.1 w/w%氧化鐵。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約65.9 w/w%單辛癸酸甘油酯、約3.4 w/w%式(Ia)化合物、約19.6 w/w%明膠、約10.8 w/w%甘油、約0.2 w/w%二氧化鈦及約0.02 w/w%氧化鐵。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約65.94 w/w%單辛癸酸甘油酯、約3.42 w/w%式(Ia)化合物、約19.60 w/w%明膠、約10.80 w/w%甘油、約0.22 w/w%二氧化鈦及約0.02 w/w%氧化鐵。

【0249】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之氧化鐵包含氧化鐵(黃色)。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約65.9 w/w%單辛癸酸甘油酯、約3.4 w/w%式(Ia)化合物、約19.6 w/w%明膠、約10.8 w/w%甘油、約0.2 w/w%二氧化鈦及約0.02 w/w%氧化鐵(黃色)。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約65.94 w/w%單辛癸酸甘油酯、約3.42 w/w%式(Ia)化合物、約19.60 w/w%明膠、約10.80 w/w%甘油、約0.22 w/w%二氧化鈦及約0.02 w/w%氧化鐵(黃色)。

【0250】 在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約10 mg/ml至約500 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約10

mg/ml至約400 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml至約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約10 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約20 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約30 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約40 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約50 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約75 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約100 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約125 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約150 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約175 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式

(Ia)化合物之濃度為約200 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約225 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約250 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約275 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約300 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約325 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約350 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約375 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約400 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約425 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約450 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約475 mg/ml。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之濃度為約500 mg/ml。

【0251】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘

油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約30 w/w%至約99 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約50 w/w%至約99 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約60 w/w%至約99 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約75 w/w%至約98 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約80.09 w/w%至約94.85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約80.1 w/w%至約94.9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約80.09 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約80.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約94.85 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之單辛癸酸甘油酯之量為約94.9 w/w%。

【0252】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約1 w/w%至約40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約1 w/w%至約

35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約2 w/w%至約30 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約3 w/w%至約28 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約5.15 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約5.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約19.9 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約19.91 w/w%。

【0253】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含膠囊殼層。在一些實施例中，膠囊殼層包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，膠囊殼層之一或多種醫藥學上可接受之賦形劑係選自由以下組成之群：明膠殼層、塑化劑、乳白劑及著色劑。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含選自由以下組成之群之醫藥學上可接受之賦形劑中的一或多者：明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含明膠。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含甘油。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠

囊進一步包含二氧化鈦。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含氧化鐵。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含明膠及甘油。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含明膠、甘油及二氧化鈦。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽及單辛癸酸甘油酯之硬明膠或軟明膠膠囊進一步包含明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊之氧化鐵包含氧化鐵(黃色)。

【0254】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之明膠之量為約10 w/w%至約40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之明膠之量為約10 w/w%至約30 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之明膠之量為約15 w/w%至約25 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之明膠之量為約18 w/w%至約22 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之明膠之量為約19.6 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之明膠之量為約19.60 w/w%。

【0255】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之甘油之量為約3 w/w%至約25 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之甘油之量為約5 w/w%至約20 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之甘油之量為約5 w/w%至約15 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之甘油之量為約8 w/w%至約12 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之甘油之量為約10.8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之甘油之量為約10.80 w/w%。

【0256】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之二氧化鈦之量為約0.01 w/w%至約2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之二氧化鈦之量為約0.05 w/w%至約1.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之二氧化鈦之量為約0.1 w/w%至約1.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之二氧化鈦

之量為約0.1 w/w%至約0.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之二氧化鈦之量為約0.2 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之二氧化鈦之量為約0.22 w/w%。

【0257】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之氧化鐵之量為約0.01 w/w%至約1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之氧化鐵之量為約0.01 w/w%至約0.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之氧化鐵之量為約0.01 w/w%至約0.15 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之氧化鐵之量為約0.01 w/w%至約0.1 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之氧化鐵之量為約0.02 w/w%。

【0258】 在一些實施例中，本文所揭示之硬明膠或軟明膠膠囊包含約30 w/w%至約99 w/w%單辛癸酸甘油酯及約1 w/w%至約40 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約50 w/w%至約99 w/w%單辛癸酸甘油酯及約1 w/w%至約35 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約60 w/w%至約99 w/w%單辛癸酸甘油酯及約2 w/w%至約30 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在

一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約75 w/w%至約98 w/w%單辛癸酸甘油酯及約3 w/w%至約28 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約80.09 w/w%至約94.85 w/w%單辛癸酸甘油酯及約5.15 w/w%至約19.91 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約80.1 w/w%至約94.9 w/w%單辛癸酸甘油酯及約5.2 w/w%至約19.9 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約94.85 w/w%單辛癸酸甘油酯及約5.15 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約94.9 w/w%單辛癸酸甘油酯及約5.2 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。

【0259】 在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約80.09 w/w%單辛癸酸甘油酯及約19.91 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。在一些實施例中，硬明膠或軟明膠膠囊包含約80.1 w/w%單辛癸酸甘油酯及約19.9 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽。

【0260】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、單辛癸酸甘油酯、明膠、甘油、二氧化鈦及氧化鐵之硬明膠或軟明膠膠囊中之氧化鐵包含氧化鐵(黃色)。

【0261】 在一些實施例中，具有式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的口服調配物為錠劑。在一些實施例中，錠劑係由式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之噴霧乾燥分散液製備。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約5 mg至約500 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約25 mg至約500 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約25 mg至

約400 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約25 mg至約300 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約50 mg至約500 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約75 mg至約500 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約50 mg至約400 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約50 mg至約300 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約75 mg至約400 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約75 mg至約300 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約135 mg、約140 mg、約145 mg、約150 mg、約155 mg、約160 mg、約165 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約185 mg、約190 mg、約195 mg、約200 mg、205 mg、約210 mg、約215 mg、約220 mg、約225 mg、約230 mg、約235 mg、約240 mg、約245 mg、約250 mg、約255 mg、約260 mg、約265 mg、約270 mg、約275 mg、約280 mg、約285 mg、約290 mg、約295 mg、約300 mg、約305 mg、約310 mg、約315 mg、約320 mg、約325 mg、約330 mg、約335 mg、約340 mg、約345 mg、約350 mg、約355 mg、約360 mg、約365

mg、約370 mg、約375 mg、約380 mg、約385 mg、約390 mg、約395 mg、約400 mg、約405 mg、約410 mg、約415 mg、約420 mg、約425 mg、約430 mg、約435 mg、約440 mg、約445 mg、約450 mg、約455 mg、約460 mg、約465 mg、約470 mg、約475 mg、約480 mg、約485 mg、約490 mg、約495 mg或約500 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約5 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約10 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約20 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約25 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約30 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約40 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約50 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約75 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約100 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約125 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約150 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約175 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約200 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約225 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或

式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約250 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約275 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約300 mg。

【0262】 在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約325 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約350 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約375 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約400 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約425 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約450 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約475 mg。在一些實施例中，錠劑中之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之量為約500 mg。

【0263】 在一些實施例中，本文錠劑包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，錠劑包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，錠劑包含式(Ia)化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，錠劑包含式(Ia)化合物之鈉鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，錠劑包含式(Ib)化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0264】 本文所揭示之錠劑之醫藥學上可接受之賦形劑應與調配物

之其他成分相容且對其接受者生理學上無害。合適賦形劑之實例為熟習錠劑調配物技術者所熟知且可在例如 *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (編者Rowe、Sheskey及Quinn), 第6版**2009**年中找到。如本文所使用之術語「賦形劑」意欲尤其指鹼化劑、增溶劑、滑動劑、填充劑、黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、防腐劑、界面活性劑、分散劑及其類似試劑。該術語亦包括諸如甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑之試劑。該等組分一般將以混雜物形式存在於錠劑內。

【0265】 增溶劑之實例包括但不限於界面活性劑(包括離子界面活性劑及非離子界面活性劑兩者), 諸如月桂基硫酸鈉、溴化鯨蠟基三甲銨、聚山梨醇酯(諸如聚山梨醇酯20或80)、泊洛沙姆(諸如泊洛沙姆188或207)及聚乙二醇。潤滑劑、滑動劑及助流劑之實例包括但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氫化植物油、棕櫚基硬脂酸甘油酯、二十二烷酸甘油酯、硬脂醯反丁烯二酸鈉、膠態二氧化矽及滑石。

【0266】 崩解劑之實例包括但不限於澱粉、纖維素、交聯PVP、羥基乙酸澱粉鈉、交聯羧甲纖維素鈉及其類似物。填充劑(亦稱為增積劑或稀釋劑)之實例包括但不限於澱粉、麥芽糊精、多元醇(諸如乳糖)及纖維素。黏合劑之實例包括但不限於交聯PVP、HPMC、微晶纖維素、蔗糖、澱粉及其類似物。

【0267】 在一些實施例中, 本文所揭示之錠劑包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及選自由以下組成之群之一或多種醫藥學上可接受之賦形劑: 基質形成劑、界面活性劑、填充劑、崩解劑及潤滑劑。在一些實施例中, 錠劑包含約1 w/w%至約10 w/w%基質形成劑。在一些實施例中, 基質形成劑包含共聚維酮。在一些實施例中, 錠劑包含約

0.01 w/w%至約10 w/w%界面活性劑。在一些實施例中，界面活性劑包含泊洛沙姆407。在一些實施例中，錠劑包含約25-85 w/w%一或多種填充劑。在一些實施例中，一或多種填充劑包含微晶纖維素及/或甘露糖醇。在一些實施例中，錠劑包含約1 w/w%至約30 w/w%崩解劑。在一些實施例中，崩解劑包含交聯羧甲纖維素鈉。在一些實施例中，錠劑包含約0.01 w/w%至約10 w/w%潤滑劑。在一些實施例中，潤滑劑包含硬脂酸鎂。

【0268】 本文所揭示之錠劑可未包覆包衣或包覆包衣(在該情況下，其包括外膜包衣)。儘管可使用無包衣錠劑，但更常見的為提供包衣錠劑，在該情況下，可使用習知非腸溶包衣。膜包衣為此項技術中已知的，且可由親水性聚合物質構成，但不限於諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、甲基纖維素、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、聚(乙烯醇-共-乙二醇)及其他水溶性聚合物的多醣物質。儘管包括於錠劑之膜包衣中之水溶性物質可包括單一聚合物質，但其亦可使用超過一種聚合物之混合物來形成。包衣可為白色或彩色的。合適包衣包括但不限於聚合膜包衣，諸如包含聚乙二醇之聚合膜包衣，例如『Opadry® II』(其包括經部分水解之PVA、二氧化鈦、聚乙二醇3350及滑石以及諸如氧化鐵或靛藍胭脂紅或黃色氧化鐵或6號FD&C黃之視情況選用之著色劑)。包衣之量一般將在無包衣錠劑之重量之約1-8%之間。

【0269】 在一些實施例中，本文所揭示之錠劑包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑係選自由以下組成之群：共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂。在一些實施例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含共聚維酮。

在一些實施例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含泊洛沙姆407。在一些實施例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含微晶纖維素。在一些實施例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含甘露糖醇。在一些實施例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含交聯羧甲纖維素鈉。在一些實施例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含硬脂酸鎂。在一些實施例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含共聚維酮及泊洛沙姆407。在一些實施例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含共聚維酮、泊洛沙姆407及微晶纖維素。在一些實施例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素及甘露糖醇。在一些實施例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇及交聯羧甲纖維素鈉。在一些實施例中，一或多種醫藥學上可接受之賦形劑包含共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂。

【0270】 在一些實施例中，本文所揭示之錠劑包含式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂。在一些實施例中，錠劑包含式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂。在一些實施例中，錠劑包含式(Ia)化合物、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂。在一些實施例中，錠劑包含式(Ib)化合物、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂。

【0271】 在一些實施例中，本文所揭示之錠劑包含式(Ia)化合物之

鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約5 mg至約500 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約25 mg至約500 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約25 mg至約400 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約25 mg至約300 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約50 mg至約300 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約5 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約10 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約20 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為

約25 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約30 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約40 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約50 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約75 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約100 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約125 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約150 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約175 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約200 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬

脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約225 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約250 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約275 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約300 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約325 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約350 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約375 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約400 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約425 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約450 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維

維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約475 mg。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之量為約500 mg。

【0272】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約5 w/w%至約45 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約10 w/w%至約40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約15 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約15 w/w%至約25 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約20.46 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之式(Ia)化合物之鈉鹽之量為約20.5 w/w%。

【0273】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之共聚維酮之量為約1 w/w%至約10 w/w%。在一些實施例中，包

含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之共聚維酮之量為約2 w/w%至約10 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之共聚維酮之量為約3 w/w%至約8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之共聚維酮之量為約3 w/w%至約6 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之共聚維酮之量為約4.88 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之共聚維酮之量為約4.9 w/w%。

【0274】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之泊洛沙姆407之量為約0.01 w/w%至約10 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之泊洛沙姆407之量為約0.05 w/w%至約8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之泊洛沙姆407之量為約0.5 w/w%至約4 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之泊洛沙姆407之量為約0.5 w/w%至約3.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合

物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之泊洛沙姆407之量為約1.3 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之泊洛沙姆407之量為約1.33 w/w%。

【0275】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之微晶纖維素之量為約5 w/w%至約45 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之微晶纖維素之量為約10 w/w%至約40 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之微晶纖維素之量為約15 w/w%至約35 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之微晶纖維素之量為約18 w/w%至約30 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之微晶纖維素之量為約21.28 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之微晶纖維素之量為約21.3 w/w%。

【0276】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之

錠劑中之甘露糖醇之量為約15 w/w%至約70 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之甘露糖醇之量為約20 w/w%至約60 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之甘露糖醇之量為約30 w/w%至約55 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之甘露糖醇之量為約40 w/w%至約50 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之甘露糖醇之量為約42.55 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之甘露糖醇之量為約42.6 w/w%。

【0277】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之交聯羧甲纖維素鈉之量為約1 w/w%至約30 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之交聯羧甲纖維素鈉之量為約1 w/w%至約20 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之交聯羧甲纖維素鈉之量為約4 w/w%至約16 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中

之交聯羧甲纖維素鈉之量為約6 w/w%至約10 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之交聯羧甲纖維素鈉之量為約8.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之交聯羧甲纖維素鈉之量為約8.00 w/w%。

【0278】 在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之硬脂酸鎂之量為約0.01 w/w%至約10 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之硬脂酸鎂之量為約0.05 w/w%至約8 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之硬脂酸鎂之量為約0.5 w/w%至約4 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之硬脂酸鎂之量為約1.0 w/w%至約3.0 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之硬脂酸鎂之量為約1.5 w/w%。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑中之硬脂酸鎂之量為約1.50 w/w%。

【0279】 在一些實施例中，本文所揭示之錠劑包含約5 w/w%至約

45 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽、約1 w/w%至約10 w/w%共聚維酮、約0.01 w/w%至約10 w/w%泊洛沙姆407、約5 w/w%至約45 w/w%微晶纖維素、約15 w/w%至約70 w/w%甘露糖醇、約1 w/w%至約30 w/w%交聯羧甲纖維素鈉及約0.01 w/w%至約10 w/w%硬脂酸鎂。在一些實施例中，錠劑包含約10 w/w%至約40 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約2 w/w%至約10 w/w%共聚維酮、約0.05 w/w%至約8 w/w%泊洛沙姆407、約10 w/w%至約40 w/w%微晶纖維素、約20 w/w%至約60 w/w%甘露糖醇、約1 w/w%至約20 w/w%交聯羧甲纖維素鈉及約0.05 w/w%至約8 w/w%硬脂酸鎂。在一些實施例中，錠劑包含約15 w/w%至約35 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約3 w/w%至約8 w/w%共聚維酮、約0.5 w/w%至約4 w/w%泊洛沙姆407、約15 w/w%至約35 w/w%微晶纖維素、約30 w/w%至約55 w/w%甘露糖醇、約4 w/w%至約16 w/w%交聯羧甲纖維素鈉及約0.5 w/w%至約4 w/w%硬脂酸鎂。在一些實施例中，錠劑包含約15 w/w%至約25 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約3 w/w%至約6 w/w%共聚維酮、約0.5 w/w%至約3.0 w/w%泊洛沙姆407、約18 w/w%至約30 w/w%微晶纖維素、約40 w/w%至約50 w/w%甘露糖醇、約6 w/w%至約10 w/w%交聯羧甲纖維素鈉及約1.0 w/w%至約3.0 w/w%硬脂酸鎂。在一些實施例中，錠劑包含約20.5 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約4.9 w/w%共聚維酮、約1.3 w/w%泊洛沙姆407、約21.3 w/w%微晶纖維素、約42.6 w/w%甘露糖醇、約8.0 w/w%交聯羧甲纖維素鈉及約1.5 w/w%硬脂酸鎂。在一些實施例中，錠劑包含約20.46 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約4.88 w/w%共聚維酮、約1.33 w/w%泊洛沙姆407、約21.28 w/w%微晶纖維素、約42.55 w/w%甘露糖醇、約8.00 w/w%交聯羧甲纖維素鈉及約1.50 w/w%硬脂酸鎂。

【0280】 在一些實施例中，本文所揭示之錠劑進一步包含外膜包衣。在一些實施例中，包含式(Ia)化合物之鈉鹽、共聚維酮、泊洛沙姆407、微晶纖維素、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂之錠劑進一步包含外膜包衣。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約1%至約8%重量增加。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約2%至約6%重量增加。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約2%至約4%重量增加。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約4%至約6%重量增加。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%或約8%重量增加。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約1%重量增加。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約2%重量增加。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約3%重量增加。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約4%重量增加。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約5%重量增加。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約6%重量增加。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約7%重量增加。在一些實施例中，以無包衣錠劑計，外膜包衣提供約8%重量增加。在一些實施例中，外膜包衣包含Opadry® II。在一些實施例中，外膜包衣包含Opadry® II White。在一些實施例中，外膜包衣包含Opadry® II White 85F18422。

【0281】 在一些實施例中，外膜包衣包含Opadry® II Green。在一些實施例中，外膜包衣包含Opadry® II Green 85F110187。在一些實施例中，外膜包衣包含Opadry® II Green 85F110186。

【0282】 在一些實施例中，錠劑包含約20.5 w/w%式(Ia)化合物之

鈉鹽、約4.9 w/w%共聚維酮、約1.3 w/w%泊洛沙姆407、約21.3 w/w%微晶纖維素、約42.6 w/w%甘露糖醇、約8.0 w/w%交聯羧甲纖維素鈉、約1.5 w/w%硬脂酸鎂及約3% Opadry® II White 85F18422重量增加，其中重量增加係以無包衣錠劑計。在一些實施例中，錠劑包含約20.46 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約4.88 w/w%共聚維酮、約1.33 w/w%泊洛沙姆407、約21.28 w/w%微晶纖維素、約42.55 w/w%甘露糖醇、約8.00 w/w%交聯羧甲纖維素鈉、約1.50 w/w%硬脂酸鎂及約3.0% Opadry® II White 85F18422重量增加，其中重量增加係以無包衣錠劑計。

【0283】 在一些實施例中，錠劑包含約20.5 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約4.9 w/w%共聚維酮、約1.3 w/w%泊洛沙姆407、約21.3 w/w%微晶纖維素、約42.6 w/w%甘露糖醇、約8.0 w/w%交聯羧甲纖維素鈉、約1.5 w/w%硬脂酸鎂及約4% Opadry® II Green 85F110187重量增加，其中重量增加係以無包衣錠劑計。在一些實施例中，錠劑包含約20.46 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約4.88 w/w%共聚維酮、約1.33 w/w%泊洛沙姆407、約21.28 w/w%微晶纖維素、約42.55 w/w%甘露糖醇、約8.00 w/w%交聯羧甲纖維素鈉、約1.50 w/w%硬脂酸鎂及約4.0% Opadry® II Green 85F110187重量增加，其中重量增加係以無包衣錠劑計。

【0284】 在一些實施例中，錠劑包含約20.5 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約4.9 w/w%共聚維酮、約1.3 w/w%泊洛沙姆407、約21.3 w/w%微晶纖維素、約42.6 w/w%甘露糖醇、約8.0 w/w%交聯羧甲纖維素鈉、約1.5 w/w%硬脂酸鎂及約4% Opadry® II Green 85F110186重量增加，其中重量增加係以無包衣錠劑計。在一些實施例中，錠劑包含約20.46 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、約4.88 w/w%共聚維酮、約1.33 w/w%泊洛沙姆

407、約21.28 w/w%微晶纖維素、約42.55 w/w%甘露糖醇、約8.00 w/w%交聯羧甲纖維素鈉、約1.50 w/w%硬脂酸鎂及約4.0% Opadry® II Green 85F110186重量增加，其中重量增加係以無包衣錠劑計。

【0285】 本文所揭示之醫藥組合物亦可藉由醫藥技術中已知之其他方法來製備。舉例而言，在某些實施例中，意欲藉由注射來投與之醫藥組合物可藉由組合式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與無菌蒸餾水以便形成溶液來製備。在一些實施例中，添加界面活性劑以促進形成均勻溶液或懸浮液。界面活性劑為與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽非共價相互作用以便促進該化合物在水性遞送系統中溶解或均勻懸浮之化合物。

【0286】 如本文所描述，術語「有效量」或「治療有效量」係指式(Ia)或式(Ib)化合物或其他抗HIV劑或其醫藥學上可接受之鹽在投與至有需要之個體時足以實現預防HIV感染或降低罹患HIV感染之風險的量。此類量足以引發組織系統或研究人員或臨床醫師所尋求之個體之生物學或醫學反應。式(Ia)或式(Ib)化合物或其他抗HIV劑之構成治療有效量之量將視諸如以下之因素而變化：用於投與之化合物、鹽或組合物、投與時間、投與途徑、化合物排泄速率、治療持續時間、所治療之疾病狀態或病症之類型及其嚴重程度、與式(Ia)或式(Ib)化合物組合或同時使用之藥物以及個體年齡、體重、一般健康、性別及膳食。此類治療有效量可常規地由一般熟習此項技術者關於其自身知識、目前先進技術及本發明來確定。

【0287】 術語「個體」意圖指需要諸如HIV感染之病毒感染之治療性或預防性治療的人類或其他哺乳動物，諸如實驗室動物及家養寵物(例如貓、犬、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔)及非家畜(諸如非人類靈長類動

物、哺乳野生動物及其類似動物)。在本文所提供之方法之一些實施例中，個體為人類。

### 組合療法

【0288】 一或多種額外治療劑可與本發明之化合物、鹽及組合物組合使用以預防個體(例如人類個體)之HIV感染。在一些實施例中，本發明之組合物包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種額外治療劑。

【0289】 在一些實施例中，本發明之組合物包含式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一至三種額外治療劑(例如一至三種抗HIV劑)。在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包含向個體投與一至三種額外治療劑。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一至三種額外治療劑係同時投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一至三種額外治療劑係以單位劑型投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一至三種額外治療劑係以固定劑量組合錠劑形式投與。在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一至三種額外治療劑係依序投與。

【0290】 在上文實施例中，一至三種額外治療劑可為抗HIV劑。舉例而言，在一些實施例中，額外治療劑中之各者獨立地選自由以下組成之群：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、進入抑制劑(例如CCR5抑制劑、gp41抑制劑(亦即融合抑制劑)及CD4連接抑制劑)、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、

G6PD及NADH氧化酶抑制劑、靶向HIV蛋白殼之化合物(「蛋白殼抑制劑」；例如蛋白殼聚合抑制劑或蛋白殼破裂化合物，諸如以下中所揭示之蛋白殼聚合抑制劑或蛋白殼破裂化合物：WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania) 及 WO 2013/006792 (Pharma Resources))、藥物動力學增強劑及其他用於治療HIV之藥物以及其組合。在一些實施例中，額外治療劑中之各者獨立地選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、廣泛中和抗體(例如抗HIV)、雙特異性抗體(例如抗HIV)、HIV疫苗及HIV蛋白殼抑制劑或其任何組合。在一些實施例中，抗HIV劑為HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷酸逆轉錄酶抑制劑、藥物動力學增強劑、廣泛中和抗HIV抗體、雙特異性抗HIV抗體、HIV疫苗或其組合。在一些實施例中，抗HIV劑為HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷酸逆轉錄酶抑制劑或其組合。在一些實施例中，一或多種額外治療劑中之各者為抗HIV劑。

【0291】 在另外實施例中，額外治療劑係選自以下中之一或多者：

(1) HIV蛋白酶抑制劑，其選自由以下組成之群：安普那韋(amprenavir)、阿紮那韋(atazanavir)、夫沙那韋(fosamprenavir)、茆地那韋(indinavir)、咯匹那韋(lopinavir)、利托那韋(ritonavir)、奈非那韋(nelfinavir)、沙奎那韋(saquinavir)、替拉那韋(tipranavir)、貝卡那韋(brecanavir)、達盧那韋(darunavir)、TMC-126、TMC-114、莫澤那韋(mozenavir) (DMP-450)、JE-2147 (AG1776)、L-756423、

RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35、AG 1859及美國專利申請公開案第US20180258097號中所揭示之化合物；

(2) HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑，其選自由以下組成之群：利匹韋林(rilpivirine)、多拉韋林(doravirine)、卡普韋林(capravirine)、乙米韋林(emivirine)、地拉夫定(delaviridine)、依法韋侖(efavirenz)、奈韋拉平(nevirapine)、(+)-四環香豆素A、依曲韋林(etravirine)、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、利普韋侖(rilpivirene)、BILR 355 BS、VRX 840773、樂司韋林(lersivirine) (UK-453061)、RDEA806、KM023及MK-1439；

(3) HIV核苷逆轉錄酶抑制劑，其選自由以下組成之群：齊多夫定(zidovudine)、安卓西他賓(emtricitabine)、地達諾新(didanosine)、司他夫定(stavudine)、紮西他濱(zalcitabine)、拉米夫定(lamivudine)、阿巴卡韋(abacavir)、安多索韋(amdoxovir)、艾夫他濱(elvucitabine)、阿洛夫定(alovudine)、MIV-210、±-FTC、D-d4FC、疊氮磷、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、阿瑞替濱(apricitibine) (AVX754)、KP-1461、GS-9131 (Gilead Sciences)、MK-8591及氟沙定替酯(fosaltivudine tidoxil) (先前為HDP 99.0003)；

(4) HIV核苷酸逆轉錄酶抑制劑，其選自由以下組成之群：田諾弗、反丁烯二酸田諾弗地索普西、田諾弗艾拉酚胺(Gilead Sciences)、GS-7340 (Gilead Sciences)、GS-9148 (Gilead Sciences)、阿丹弗(adeфовir)、阿丹弗迪皮夕(adeфовir dipivoxil)、CMX-001 (Chimerix)或CMX-157 (Chimerix)；

(5) HIV 整合酶抑制劑，其選自由以下組成之群：拉替拉韋 (raltegravir)、埃替拉韋(elvitegravir)、多替拉韋(dolutegravir)、比替拉韋、卡伯拉韋(cabotegravir)、薑黃素、薑黃素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸衍生物、金黃三羧酸、金黃三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)、酪胺酸磷酸化抑制劑衍生物、槲皮素、槲皮素衍生物、S-1360、AR-177、L-870812 及 L-870810、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、BA 011 及 GSK-744；

(6) HIV 非催化位點或異位整合酶抑制劑(NCINI)，其包括但不限於 BI-224436、CX0516、CX05045、CX14442；以下中所揭示之化合物：WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences)，該等案中之各者以全文引用之方式併入本文中；

(7) gp41 抑制劑，其選自由以下組成之群：恩夫韋他(enfuvirtide)、西夫韋他(sifuvirtide)、艾博韋他(albuvirtide)、FB006M 及 TRI-1144；

(8) CXCR4 抑制劑 AMD-070；

(9) 進入抑制劑 SP01A；

(10) gp120 抑制劑，其包括 BMS-488043；

(11) G6PD 及 NADH 氧化酶抑制劑免疫素；

(12) CCR5 抑制劑，其選自由以下組成之群：阿普維若(aplaviroc)、維克維若(vicriviroc)、馬拉維若(maraviroc)、森尼維若(cenicriviroc)、

PRO-140、INCB15050、PF-232798 (Pfizer)及CCR5mAb004；

(13) CD4連接抑制劑，其包括伊巴珠單抗(ibalizumab) (TMB-355)及BMS-068 (BMS-663068)；

(14)藥物動力學增強劑，其選自由以下組成之群：利托那韋、考比西他(cobicistat)及SPI-452；

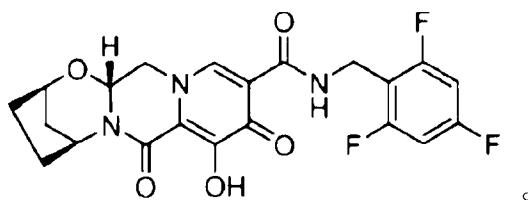
(15) 其他用於治療HIV之藥物，其選自由以下組成之群：BAS-100、SPI-452、REP 9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457 (貝韋瑞特(bevirimat))、HRG214、VGX-410、KD-247、AMZ 0026、CYT 99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY 50-4798、MDX010 (伊匹單抗(ipilimumab))、PBS 119、ALG 889及PA-1050040 (PA-040)；

(16)美國專利申請公開案第US20180258097號中所揭示之化合物之醫藥學上可接受之鹽；

(17)美國專利第9,730,936號中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；

及其組合。

【0292】 如本文所使用之「比替拉韋」或「BIC」各自指由以下所示之結構表示之整合酶抑制劑藥物化合物(2R,5S,13aR)-8-羥基-7,9-二側氧基-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氫-2,5-甲橋吡啶并[1',2':4,5]吡啶并[2,1-b][1,3]嘔氮呋-10-甲醯胺(IUPAC名稱)：

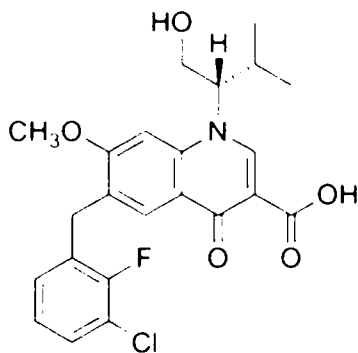


【0293】 比替拉韋描述於美國專利第9,216,996號中，該案之揭示內

第 159 頁(發明說明書)

容以全文引用之方式併入本文中。術語替拉韋進一步包括其醫藥學上可接受之鹽，包括例如其單鈉鹽。

【0294】 如本文所使用之「埃替拉韋」或「EVG」各自指由以下所示之結構表示之整合酶抑制劑藥物化合物6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(2S)-1-羥基-3-甲基丁-2-基]-7-甲氧基-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸：

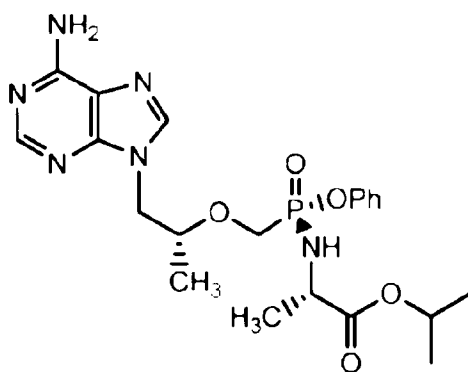


【0295】 埃替拉韋描述於美國專利第9,216,996號中，該案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。術語埃替拉韋進一步包括其醫藥學上可接受之鹽，包括例如其單鈉鹽。

【0296】 在一些實施例中，埃替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約1 mg至約200 mg，例如約1 mg、約5 mg、約10 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg或約200 mg之劑量投與至個體。當每天投與時，劑量可為約1 mg/天至約200 mg/天，例如約1 mg/天、約5 mg/天、約10 mg/天、約25 mg/天、約50 mg/天、約75 mg/天、約100 mg/天、約125 mg/天、約150 mg/天、約175 mg/天或約200 mg/天。在一些實施例中，埃替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約200 mg之劑量投與至個體。在一些實施例中，埃替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約125 mg至約175 mg之劑量投與。在一些實施例中，埃替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約150 mg至約

160 mg之劑量投與。在一些實施例中，埃替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約150 mg之劑量投與。在一些實施例中，埃替拉韋為埃替拉韋之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，埃替拉韋為埃替拉韋鈉鹽。在一些實施例中，埃替拉韋係以約157 mg之劑量以鈉鹽形式投與。

【0297】 如本文所使用之「田諾弗艾拉酚胺」或「TAF」各自指具有以下所示之結構之核苷類似物逆轉錄酶抑制劑藥物化合物{9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(異丙氧基羰基)乙基]胺基]苯氧基氧磷基]-甲氧基]丙基]腺嘌呤}。



【0298】 TAF可能與諸如單反丁烯二酸鹽及半反丁烯二酸鹽或共晶體(共形成物)之反丁烯二酸鹽相關。參見例如美國專利第7,390,791號、第7,803,788號及第8,754,065號，該等案中之各者特此以全文引用之方式併入。應理解，對「TAF」之提及可包括諸如反丁烯二酸鹽之共形成物。在一些實施例中，田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽為半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺。TAF為Vemlidy®中之活性醫藥成分且為錠劑Bictarvy®、Genvoya®、Descovy®、Odefsey®及Symtuza®之組分。

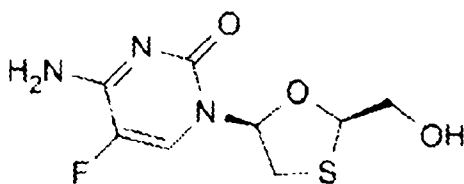
【0299】 在對田諾弗艾拉酚胺之特定醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物不存在具體提及之情況下，無論以毫克為單位或以重量%形式表示之任何劑量均應理解為對田諾弗艾拉酚胺游離鹼之量的提及。舉例而言，對25 mg田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之提及係指

提供與25 mg田諾弗艾拉酚胺游離鹼相同量之田諾弗艾拉酚胺的田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的量。在一些實施例中，參考25 mg田諾弗艾拉酚胺之劑量含有約28 mg半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺。

【0300】如本文所使用之「田諾弗地索普西」或「TD」各自指化合物9-[(R)-2-[[雙[(異丙氧基羰基)氧基]甲氧基]氧磷基]甲氧基]丙基]腺嘌呤。作為田諾弗前驅藥之TD可能與諸如單反丁烯二酸鹽之反丁烯二酸鹽相關。參見例如美國專利第5,922,695號、第5,935,946號及第5,977,089號，該等案中之各者特此以全文引用之方式併入。反丁烯二酸田諾弗地索普西稱為「TDF」且為Viread®中之活性醫藥成分。

【0301】在對田諾弗地索普西之特定醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物不存在具體提及之情況下，無論以毫克為單位或以重量%形式表示之任何劑量均應視為對田諾弗地索普西游離鹼之量的提及。舉例而言，對245 mg田諾弗地索普西或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之提及係指提供與245 mg田諾弗地索普西游離鹼相同量之田諾弗地索普西的田諾弗地索普西或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的量。在一些實施例中，參考245 mg田諾弗地索普西之劑量含有約300 mg反丁烯二酸田諾弗地索普西。

【0302】如本文所使用之「安卓西他賓」或「FTC」各自指具有以下結構之化合物4-胺基-5-氟-1-[(2R,5S)-2-(羥甲基)-1,3-氧雜硫代戊環-5-基]-1,2-二氫嘧啶-2-酮。



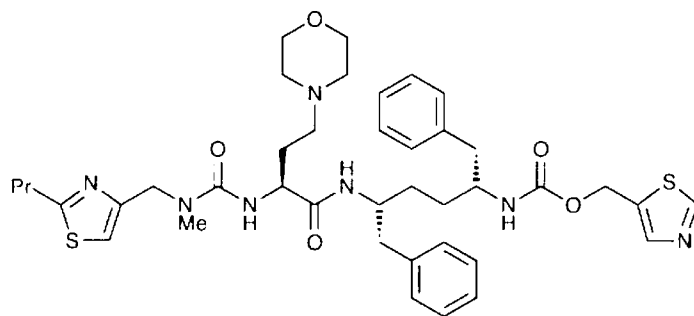
第 162 頁(發明說明書)

【0303】 安卓西他賓可以游離鹼形式或以醫藥學上可接受之鹽形式存在於劑型中。另外，安卓西他賓可以溶劑化或非溶劑化形式存在於劑型中。安卓西他賓通常以游離鹼形式存在。

【0304】 本發明進一步規定，如本文所描述，對於本文所提供之實施例中之任一個，安卓西他賓或其醫藥學上可接受之鹽可經呈任何適當劑量(例如10 mg至300 mg；100 mg至200 mg；150 mg及其類似劑量)之拉米夫定(亦即3TC)或其醫藥學上可接受之鹽置換，或與包括式(Ia)及式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的其他額外治療劑組合。

【0305】 在對安卓西他賓之特定醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物不存在具體提及之情況下，無論以毫克為單位或以重量%形式表示之任何劑量均應視為對安卓西他賓游離鹼之量的提及。舉例而言，對200 mg安卓西他賓或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之提及係指提供與200 mg安卓西他賓游離鹼相同量之安卓西他賓的安卓西他賓或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的量。

【0306】 如本文所使用之「考比西他」或「cobi」各自指具有以下結構之化合物2,7,10,12-四氮雜十三烷酸，12-甲基-13-[2-(1-甲乙基)-4-噻唑基]-9-[2-(4-咪唑基)乙基]-8,11-二側氧基-3,6-雙(苯甲基)-，5-噻唑基甲酯，(3R,6R,9S)-。



【0307】 考比西他可以游離鹼形式或以醫藥學上可接受之鹽形式存

在於劑型中。另外，考比西他可以溶劑化或非溶劑化形式存在於劑型中。考比西他通常以游離鹼形式存在。在某些實施例中，考比西他以及埃替拉韋存在於醫藥組合物中。

**【0308】** 在對考比西他之特定醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物不存在具體提及之情況下，無論以毫克為單位或以重量%形式表示之任何劑量均應視為對考比西他游離鹼之量的提及。舉例而言，對200 mg考比西他或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之提及係指提供與200 mg考比西他游離鹼相同量之考比西他的考比西他或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的量。

**【0309】** 在一些實施例中，考比西他或其醫藥學上可接受之鹽係以約1 mg至約200 mg，例如約1 mg、約5 mg、約10 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg或約200 mg之劑量投與至個體。當每天投與時，劑量可為約1 mg/天至約200 mg/天，例如約1 mg/天、約5 mg/天、約10 mg/天、約25 mg/天、約50 mg/天、約75 mg/天、約100 mg/天、約125 mg/天、約150 mg/天、約175 mg/天或約200 mg/天。在一些實施例中，考比西他或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約200 mg之劑量投與至個體。在一些實施例中，考比西他或其醫藥學上可接受之鹽係以約125 mg至約175 mg之劑量投與。在一些實施例中，考比西他或其醫藥學上可接受之鹽係以約150 mg至約160 mg之劑量投與。在一些實施例中，考比西他或其醫藥學上可接受之鹽係以約150 mg之劑量投與。

**【0310】** 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一種、兩種、三種或更多種額外治療劑組合。一種、兩種、三

種或更多種額外治療劑可為選自相同類別之治療劑之不同治療劑，或其可選自不同類別之治療劑。在一具體實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷酸或核苷逆轉錄酶抑制劑及HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑組合。在另一具體實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷酸或核苷逆轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另一實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷酸或核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另一實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與HIV核苷酸或核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。

【0311】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與作為比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽之額外治療劑組合投與。

【0312】 在一些實施例中，額外治療劑為比替拉韋鈉(亦即比替拉韋鈉鹽)。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約1 mg至約2000 mg，例如約1 mg、約5 mg、約10 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg、約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700 mg、約725 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950 mg、約975 mg、約1000 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1100

mg、約1125 mg、約1150 mg、約1175 mg、約1200 mg、約1225 mg、約1250 mg、約1275 mg、約1300 mg、約1325 mg、約1350 mg、約1375 mg、約1400 mg、約1425 mg、約1450 mg、約1475 mg、約1500 mg、約1525 mg、約1550 mg、約1575 mg、約1600 mg、約1625 mg、約1650 mg、約1675 mg、約1700 mg、約1725 mg、約1750 mg、約1775 mg、約1800 mg、約1825 mg、約1850 mg、約1900 mg、約1925 mg、約1950 mg、約1975 mg或約2000 mg之劑量投與至個體。當每天投與時，劑量可為約1 mg/天至約200 mg/天，例如約1 mg/天、約5 mg/天、約10 mg/天、約25 mg/天、約50 mg/天、約75 mg/天、約100 mg/天、約125 mg/天、約150 mg/天、約175 mg/天、約200 mg/天、約225 mg/天、約250 mg/天、約275 mg/天、約300 mg/天、約325 mg/天、約350 mg/天、約375 mg/天、約400 mg/天、約425 mg/天、約450 mg/天、約475 mg/天或約500 mg/天。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg至約2000 mg之劑量投與至個體。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg至約200 mg之劑量投與至個體。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg至約2000 mg之劑量投與至個體。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg至約200 mg之劑量投與至個體。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg至約1000 mg之劑量投與至個體。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg至約100 mg之劑量投與至個體。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg至約100 mg之劑量投與。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg至約600 mg之劑量(例如以約50

mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg或約600 mg之劑量)投與。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg至約150 mg之劑量投與。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg之劑量投與。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約75 mg之劑量投與。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約45 mg至約55 mg之劑量投與。在一些實施例中，比替拉韋或其醫藥學上可接受之鹽係以約50 mg之劑量投與。在一些實施例中，比替拉韋為比替拉韋之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，比替拉韋為比替拉韋鈉鹽。在一些實施例中，比替拉韋係以約52 mg (例如52.5 mg)之劑量以鈉鹽形式投與。在一些實施例中，比替拉韋係以約104 mg (例如105 mg)之劑量以鈉鹽形式投與。在一些實施例中，比替拉韋係皮下投與(例如以約50 mg至約2000 mg之劑量；以約100 mg至約600 mg之劑量；以約100 mg至約500 mg之劑量；以約400 mg之劑量；以約500 mg之劑量；或以約600 mg之劑量)。在一些實施例中，比替拉韋係經口投與(例如以約50 mg至約200 mg之劑量；以約50 mg之劑量；或以約100 mg之劑量)。在一些實施例中，比替拉韋係以長效(或持續釋放)劑型投與。

**【0313】** 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與作為安卓西他賓或其醫藥學上可接受之鹽之額外治療劑組合投與。在一些實施例中，額外治療劑為安卓西他賓。

**【0314】** 在一些實施例中，安卓西他賓或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg至約500 mg，例如約10 mg、約50 mg、約100 mg、約150

mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg或約500 mg之劑量投與。當每天投與時，劑量可為約10 mg/天至約500 mg/天，例如約10 mg/天、約50 mg/天、約100 mg/天、約150 mg/天、約200 mg/天、約250 mg/天、約300 mg/天、約350 mg/天、約400 mg/天、約450 mg/天或約500 mg/天。在一些實施例中，安卓西他賓或其醫藥學上可接受之鹽係以約100 mg至約300 mg之劑量投與。在一些實施例中，安卓西他賓或其醫藥學上可接受之鹽係以約175 mg至約225 mg之劑量投與。在一些實施例中，安卓西他賓或其醫藥學上可接受之鹽係以約190 mg至約210 mg之劑量投與。在一些實施例中，安卓西他賓或其醫藥學上可接受之鹽係以約200 mg之劑量投與。

【0315】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與選自田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽及田諾弗地索普西或其醫藥學上可接受之鹽的額外治療劑組合投與。

【0316】 在一些實施例中，額外治療劑為田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽係以1 mg至約100 mg，例如約1 mg、約10 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg或約100 mg之劑量投與。當每天投與時，劑量可為約1 mg/天至約100 mg/天，例如約1 mg/天、約10 mg/天、約25 mg/天、約50 mg/天、約75 mg/天或約100 mg/天。在一些實施例中，田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg至約50 mg之劑量投與。在一些實施例中，田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽係以約20 mg至約30 mg之劑量投與。在一些實施例中，田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽係以約25 mg之劑量投與。在一些實施例中，田諾弗艾拉酚胺為半反丁烯二

酸田諾弗艾拉酚胺。在一些實施例中，半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺係以約28 mg之劑量投與。

【0317】 在一些實施例中，額外治療劑為田諾弗地索普西或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，田諾弗地索普西或其醫藥學上可接受之鹽係以約1 mg至約500 mg，例如約1 mg、約10 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg或約500 mg之劑量投與。當每天投與時，劑量可為約1 mg/天至約500 mg/天，例如約1 mg/天、約10 mg/天、約25 mg/天、約50 mg/天、約75 mg/天、約100 mg/天、約150 mg/天、約200 mg/天、約250 mg/天、約300 mg/天、約350 mg/天、約400 mg/天、約450 mg/天或約500 mg/天。在一些實施例中，田諾弗地索普西或其醫藥學上可接受之鹽係以約123 mg、約163 mg、約204 mg或約245 mg之劑量投與。在一些實施例中，田諾弗地索普西或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg至約500 mg之劑量投與。在一些實施例中，田諾弗地索普西或其醫藥學上可接受之鹽係以約20 mg至約300 mg之劑量投與。在一些實施例中，田諾弗地索普西或其醫藥學上可接受之鹽係以約10 mg至約50 mg之劑量投與。在一些實施例中，田諾弗地索普西或其醫藥學上可接受之鹽係以約20 mg至約30 mg之劑量投與。在一些實施例中，田諾弗地索普西或其醫藥學上可接受之鹽係以約25 mg之劑量投與。在一些實施例中，田諾弗地索普西為反丁烯二酸田諾弗地索普西。在一些實施例中，反丁烯二酸田諾弗地索普西係以約150 mg、約200 mg、約250 mg或約300 mg之劑量投與。

【0318】 在一些實施例中，本文所提供之方法包含投與作為比替拉

韋或其醫藥學上可接受之鹽之第一額外治療劑及作為田諾弗艾拉酚胺或其醫藥學上可接受之鹽之第二額外治療劑。在一些實施例中，本文所提供之方法包含投與作為比替拉韋鈉鹽之第一額外治療劑及作為半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺之第二額外治療劑。

【0319】 在一些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽係作為單一療法投與。

【0320】 本發明進一步提供用於降低患HIV（例如HIV-1及/或HIV-2）之風險之方法，該等方法包含向個體投與如本文所描述之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種額外治療劑。舉例而言，用於降低患HIV（例如HIV-1及/或HIV-2）之風險之方法包含投與如本文所揭示之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一種、兩種或三種額外治療劑。

【0321】 在某些實施例中，患HIV之風險降低至少約40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。在某些實施例中，患HIV之風險降低約80%、85%或90%。在某些實施例中，患HIV之風險降低至少約75%。在某些實施例中，患HIV之風險降低至少約80%。在某些實施例中，患HIV之風險降低至少約85%。在某些實施例中，患HIV之風險降低至少約90%。

【0322】 在某些實施例中，當式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與如上文所描述之一或多種額外治療劑組合時，組合物之組分係作為同時或依序方案投與。當依序投與時，組合可在兩次或更多次投與中投與。

【0323】 在某些實施例中，式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可

接受之鹽係與一或多種額外治療劑組合成單位劑型，例如呈用於經口投與之固體劑型(例如固定劑量組合錠劑)同時投與至個體。

【0324】 式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種額外治療劑之共同投與一般指式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種額外治療劑之同時或依序投與，以使得治療有效量之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種額外治療劑均存在於個體身體中。

【0325】 共同投與法包括在投與單位劑量之一或多種額外治療劑之前或之後投與單位劑量之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，可在投與一或多種額外治療劑之數秒、數分鐘或數小時內投與式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。舉例而言，在一些實施例中，首先投與單位劑量之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，接著在數秒或數分鐘內投與單位劑量之一或多種額外治療劑。或者，在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種額外治療劑，接著在數秒或數分鐘內投與單位劑量之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，首先投與單位劑量之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，接著在數小時(例如1-12小時)時段之後投與單位劑量之一或多種額外治療劑。在其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種額外治療劑，接著在數小時(例如1-12小時)時段之後投與單位劑量之式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0326】 本發明將藉助於具體實例得到更詳細描述。以下實例係出於說明之目的提供，且不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將容易地辨識可經改變或修改以產生基本上相同結果之各種非關鍵參數。

實例

實例1.於非人類靈長類動物模型中評估用於PrEP之蛋白殼抑制劑(例如式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)

【0327】 將使用非人類靈長類動物(NHP)動物模型執行此研究以確立用於HIV PrEP之式(Ia)及(Ib)蛋白殼抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽的最低有效給藥方案。

【0328】 印度起源之恆河獼猴為經最佳表徵且最常用之HIV傳染非人類靈長類動物模型(參見例如 Hatzioannou 及 Evans. *Nature Rev Microbiol*, 2012)。此等動物之SHIV感染係重演HIV-1發病機制之標誌(Del Prete及Lifson. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017)。SHIV為攜帶R5熱帶HIV-1外膜之嵌合病毒，易於使獼猴感染且類似於人類群體中之經天然地傳染之病毒。

【0329】 建議研究概述於表1及圖1中。如研究組略圖(圖1)中詳述，式(1b)化合物將藉由皮下注射來給藥以麻醉動物。血漿病毒負荷將藉由用於確認感染之以1週或2週間隔進行之標準qPCR分析來量測。在最後一次攻擊之後將監測動物達總計至少60天。相對於安慰劑而言之所引起之保護率將確定式(Ia)及(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在PrEP中之功效且亦充當用於確定最低有效給藥方案的起點。

表1.

|             |                                |
|-------------|--------------------------------|
| 物種          | 印度恆河獼猴(雄性、雌性或雄性與雌性混合體)         |
| 數目/組        | N = 6 (+/-1)                   |
| 接種途徑        | 經直腸(或若個體為雌性，則經陰道)              |
| 病毒株         | SHIV SF162P3                   |
| 總暴露/動物      | Q14D × 8次攻擊                    |
| 病毒劑量        | 10-50 TCID <sub>50</sub>       |
| 藥物投與途徑及給藥時程 | ● SC F/TDF：每天SC給藥，在第1次攻擊之前1週開始 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <ul style="list-style-type: none"><li>● 化合物(Ib)*：SC給藥(例如300 mg/mL或50 mg/mL溶液)，在第1次攻擊之前1週，劑量為100 mg/kg (=經研究過程之總計1次SC給藥)</li><li>● 化合物(Ib) SC投與，在第1次攻擊之前1週及在第一次化合物(Ib)投與之後9週(=經研究過程之總計2次SC給藥)</li></ul>                                                             |
| 替代性給藥時程 | <ul style="list-style-type: none"><li>● 化合物(Ib) SC投與，在第1次攻擊之前1週及在第一次化合物(Ib)投與之後6週及12週(=經研究過程之總計3次SC給藥)</li><li>● 化合物(Ib) SC投與，在第1次攻擊之前1週及在第一次化合物(Ib)投與之後4週、8週及10週(=經研究過程之總計4次SC給藥)</li><li>● 化合物(Ib) SC投與，在第1次攻擊之前1週及在第一次化合物(Ib)投與之後12週(=經研究過程之總計2次SC給藥)</li></ul> |

\*化合物(Ib)係指式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

**實例2.進一步評估非人類靈長類動物模型中用於PrEP之蛋白殼抑制劑(例如式(Ia)或式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)**

【0330】 將使用重複低劑量(10 TCID<sub>50</sub>)雄性直腸內(IR)攻擊模型評估式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在恆河猴中的PrEP功效。

【0331】 此研究亦將使用相對於安慰劑之式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之單次高劑量投與、接著為多次每週IR攻擊直至發生感染為止來確立暴露與保護之間的相關性。在此研究中，多次攻擊將與臨床上相關之藥物含量一致。將在直腸組織含量遠低於血漿含量之情況下評估用於使保護達到最大且達成概念驗證之超治療IQ (抑制商數)。將評估較低劑量之式(Ia)或(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以捕獲臨床上相關之暴露時的更多攻擊、減少IR攻擊之數目且有助於藥物清除期。清除期將持續至少20、21、22、23或25週。在一些實施例中，清除期將持續20-25週。此等研究之清除期對以下至關重要：使得所投與之藥物濃度能夠充分下降低於期望為具臨床上抑制性之藥物濃度以便確認在研究中保持無病

毒血症之動物確有此舉，此係因為該等動物相對於在病毒攻擊中之一或多次之後經感染、但保持受血漿及/或組織區室中長效藥物之長期治療性濃度抑制而言受到保護免遭感染。

【0332】圖2為使用式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽進行之建議研究之示意圖。圖2部分A顯示針對八個個體( $n = 8$ )之研究之未經治療對照組。在此情境下，預期大部分個體將在3至4次攻擊(或至多6至8次攻擊)內經感染。圖2部分B顯示用於確立暴露對保護相關性(同時在直腸組織含量為次最佳之情況下確保概念驗證)之建議研究設計。此研究組將包括八個個體( $n = 8$ )，各個體待投與單次高劑量之式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如經由皮下注射300 mg/kg)。此研究組將需要多次攻擊及較長清除期。圖2部分C顯示第三建議研究組，其中個體( $n = 8$ )將接受單次較低劑量之式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如經由皮下注射150 mg/kg)。與圖2部分B中所示之研究組相比，此研究組將具有較少感染前攻擊及較短清除期。在部分B及C兩者中，加下劃線之值為高於或低於期望臨床範圍之抑制商數(IQ)；剩餘IQ係在期望臨床範圍內。

【0333】類似研究可在雌性NHP中經由使用較高劑量(10-100 TCID<sub>50</sub>)之SHIV162-P3進行之陰道內攻擊用式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽來執行。

**實例3.另外評估非人類靈長類動物模型中用於PrEP之蛋白殼抑制劑(例如式(Ib)化合物).**

【0334】使用重複直腸內(IR)攻擊模型評估式(Ib)化合物在恆河猴中之PrEP功效。

【0335】此研究亦使用相對於安慰劑之式(Ib)化合物之單次高劑量

投與、接著為多次每週IR攻擊直至發生感染為止確立暴露與保護之間的相關性。在此研究中，多次攻擊與臨床上相關之藥物含量一致。在直腸組織含量遠低於血漿含量之情況下評估用於使保護達到最大且達成概念驗證之超治療IQ（抑制商數）。評估較低劑量之式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以捕獲臨床上相關之暴露時的更多攻擊、減少IR攻擊之數目且有助於藥物清除期。清除期持續至少20週。在一些實施例中，清除期持續20-25週。此等研究之清除期對以下至關重要：使得所投與之藥物濃度能夠充分下降低於期望為具臨床上抑制性之藥物濃度以便確認在研究中保持無病毒血症之動物確有此舉，此係因為該等動物相對於在病毒攻擊中之一或多次之後經感染、但保持受血漿及/或組織區室中長效藥物之長期治療性濃度抑制而言受到保護免遭感染。

【0336】圖3為在成年恆河獼猴(1:1雄性/雌性比)中使用式(Ib)化合物進行之研究之示意圖。八個動物/組在第0週經單次劑量之安慰劑對照、150 mg/kg式(Ib)化合物(「化合物1b」)或300 mg/kg式(Ib)化合物(「化合物1b」)治療且使其隨時間推移經清除。所有動物皆在第1週開始每週經SHIV直腸內攻擊直至病毒血症可偵測或達到最多15次攻擊為止。如所描繪，SHIV攻擊力價經第15週隨時間推移自10 TCID<sub>50</sub>增加至100 TCID<sub>50</sub>。動物SHIV感染率係藉由經研究第20週利用qRT-PCR進行每週血漿病毒負荷監測來評估。式(Ib)化合物(「化合物1b」)之保護功效係藉由使用Cox比例風險模型分析與在安慰劑對照組中觀測到之感染率進行比較來確立。

【0337】類似研究可在雌性NHP中經由使用SHIV162-P3進行之陰道內攻擊用式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽來執行。

【0338】 表2顯示在第0天皮下給藥式(Ib)化合物(「化合物Ib」)之後1週開始，經SHIV攻擊之雄性/雌性恆河動物(n = 8/組)中式(Ib)化合物(「化合物Ib」)之血漿濃度及經計算抑制商數(IQ，等於恆河猴血漿蛋白質結合調整EC<sub>95</sub>值之指定倍數)對時間概況。其中既定動物顯示可偵測血漿病毒(> 200個複本/毫升)之第一時間點為陰影灰色，其中彼等動物中之對應化合物Ib血漿濃度及IQ加粗。在第一可偵測血漿病毒之前1週或2週動物中之化合物Ib之平均IQ分別為 $0.78 \pm 0.36$ 及 $0.85 \pm 0.33$ 。

表2.

|                               |        |    | 以nM為單位之血漿化合物Ib濃度(抑制商數) |               |               |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |
|-------------------------------|--------|----|------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| SHIV劑量(× TCID <sub>50</sub> ) |        |    | 10                     | 10            | 10            | 10           | 10           | 10           | 10           | 10           | 33           | 33           | 100          | 100          | 100          | 100          | 100          | N/A          | N/A          |
| 研究週數                          |        |    | 1                      | 2             | 3             | 4            | 5            | 6            | 7            | 8            | 9            | 10           | 11           | 12           | 13           | 14           | 15           | 16           | 17           |
| 群組                            | NHP ID | 性別 |                        |               |               |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |
| 300 mg/kg 化合物Ib               | 12-041 | 雌性 | 6745<br>(223)          | 5021<br>(166) | 1254<br>(42)  | 743<br>(25)  | 556<br>(18)  | 396<br>(13)  | 343<br>(11)  | 287<br>(9.5) | 147<br>(4.9) | 131<br>(4.3) | 96<br>(3.2)  | 83<br>(2.8)  | 66<br>(2.2)  | 63<br>(2.1)  | 45<br>(1.5)  | 26<br>(0.9)  | 23<br>(0.8)  |
|                               | 12-056 | 雄性 | 5528<br>(183)          | 1944<br>(64)  | 942<br>(31)   | 863<br>(29)  | 402<br>(13)  | 370<br>(12)  | 180<br>(6.0) | 209<br>(6.9) | 127<br>(4.2) | 73<br>(2.4)  | 32<br>(1.0)  | 53<br>(1.7)  | 32<br>(1.1)  | 40<br>(1.3)  | 32<br>(1.1)  | 22<br>(0.7)  | 17<br>(0.5)  |
|                               | DGE2   | 雄性 | 3174<br>(105)          | 2466<br>(82)  | 1003<br>(33)  | 664<br>(22)  | 487<br>(16)  | 282<br>(9.4) | 261<br>(8.6) | 240<br>(7.9) | 131<br>(4.4) | 70<br>(2.3)  | 50<br>(1.7)  | 93<br>(3.1)  | 74<br>(2.4)  | 83<br>(2.7)  | 48<br>(1.6)  | 28<br>(0.9)  | 28<br>(0.9)  |
|                               | J928   | 雄性 | 2251<br>(75)           | 1332<br>(44)  | 894<br>(30)   | 530<br>(18)  | 395<br>(13)  | 382<br>(13)  | 339<br>(11)  | 319<br>(11)  | 83<br>(2.7)  | 55<br>(1.8)  | 50<br>(1.7)  | 85<br>(2.8)  | 74<br>(2.5)  | 94<br>(3.1)  | 47<br>(1.6)  | 24<br>(0.8)  | 26<br>(0.9)  |
|                               | K486   | 雌性 | 1572<br>(52)           | 2066<br>(68)  | 508<br>(17)   | 359<br>(12)  | 266<br>(8.8) | 161<br>(5.3) | 180<br>(6.0) | 140<br>(4.7) | 88<br>(2.9)  | 98<br>(3.2)  | 60<br>(2.0)  | 66<br>(2.2)  | 43<br>(1.4)  | 45<br>(1.5)  | 47<br>(1.6)  | 20<br>(0.7)  | 21<br>(0.7)  |
|                               | K488   | 雌性 | 7818<br>(259)          | 3983<br>(132) | 1654<br>(55)  | 725<br>(24)  | 523<br>(17)  | 242<br>(8.0) | 132<br>(4.4) | 378<br>(13)  | 177<br>(5.9) | 117<br>(3.9) | 94<br>(3.1)  | 84<br>(2.8)  | 66<br>(2.2)  | 85<br>(2.8)  | 46<br>(1.5)  | 34<br>(1.1)  | 24<br>(0.8)  |
|                               | K621   | 雌性 | 2215<br>(73)           | 1949<br>(65)  | 632<br>(21)   | 416<br>(14)  | 268<br>(8.9) | 273<br>(9.0) | 158<br>(5.2) | 155<br>(5.1) | 104<br>(3.4) | 106<br>(3.5) | 52<br>(1.7)  | 75<br>(2.5)  | 47<br>(1.5)  | 41<br>(1.4)  | 29<br>(1.0)  | 15<br>(0.5)  | 13<br>(0.4)  |
|                               | K637   | 雄性 | 1944<br>(64)           | 1830<br>(61)  | 742<br>(25)   | 362<br>(12)  | 377<br>(13)  | 350<br>(12)  | 307<br>(10)  | 226<br>(7.5) | 122<br>(4.0) | 114<br>(3.8) | 72<br>(2.4)  | 101<br>(3.4) | 77<br>(2.5)  | 86<br>(2.9)  | 50<br>(1.7)  | 30<br>(1.0)  | 38<br>(1.3)  |
| 150 mg/kg 化合物Ib               | 12-077 | 雌性 | 3112<br>(103)          | 2108<br>(70)  | 751<br>(25)   | 538<br>(18)  | 333<br>(11)  | 164<br>(5.4) | 139<br>(4.6) | 118<br>(3.9) | 54<br>(1.8)  | 51<br>(1.7)  | 345<br>(1.1) | 44<br>(1.5)  | 37<br>(1.2)  | 33<br>(1.1)  | 26<br>(0.8)  | 11<br>(0.4)  | 12<br>(0.4)  |
|                               | 12-120 | 雄性 | 2516<br>(83)           | 2027<br>(67)  | 1371<br>(45)  | 448<br>(15)  | 449<br>(15)  | 313<br>(10)  | 250<br>(8.3) | 160<br>(5.3) | 140<br>(4.6) | 157<br>(5.2) | 41<br>(1.4)  | 112<br>(3.7) | 51<br>(1.7)  | 84<br>(2.8)  | 39<br>(1.3)  | 28<br>(0.9)  | 21<br>(0.7)  |
|                               | K212   | 雄性 | 762<br>(25)            | 1059<br>(35)  | 334<br>(11.1) | 225<br>(7.5) | 141<br>(4.7) | 82<br>(2.7)  | 69<br>(2.3)  | 80<br>(2.7)  | 58<br>(1.9)  | 35<br>(1.2)  | 18<br>(0.6)  | 35<br>(1.1)  | 41<br>(1.3)  | 22<br>(0.7)  | 19<br>(0.6)  | 13<br>(0.4)  | 14<br>(0.5)  |
|                               | K289   | 雌性 | 882<br>(29)            | 1219<br>(40)  | 209<br>(6.9)  | 165<br>(5.5) | 113<br>(3.8) | 78<br>(2.6)  | 46<br>(1.5)  | 56<br>(1.8)  | 14<br>(0.5)  | 37<br>(1.2)  | 14<br>(0.5)  | 13<br>(0.4)  | 7.3<br>(0.2) | 5.2<br>(0.2) | 3.2<br>(0.1) | 1.6<br>(0.1) | 1.2<br>(0.0) |
|                               | K342   | 雄性 | 688<br>(23)            | 773<br>(26)   | 197<br>(6.5)  | 68<br>(2.2)  | 95<br>(3.2)  | 94<br>(3.1)  | 65<br>(2.1)  | 82<br>(2.7)  | 25<br>(0.8)  | 31<br>(1.0)  | 15<br>(0.5)  | 19<br>(0.6)  | 13<br>(0.4)  | 13<br>(0.4)  | 8.9<br>(0.3) | 6.1<br>(0.2) | 5.1<br>(0.2) |
|                               | K394   | 雄性 | 900<br>(30)            | 1189<br>(39)  | 498<br>(16.5) | 153<br>(5.1) | 181<br>(6.0) | 239<br>(7.9) | 104<br>(3.4) | 126<br>(4.2) | 66<br>(2.2)  | 47<br>(1.5)  | 26<br>(0.9)  | 47<br>(1.6)  | 44<br>(1.5)  | 34<br>(1.1)  | 16<br>(0.5)  | 13<br>(0.4)  | 17<br>(0.5)  |
|                               | K653   | 雌性 | 682<br>(23)            | 785<br>(26)   | 269<br>(8.9)  | 237<br>(7.8) | 87<br>(2.9)  | 84<br>(2.8)  | 58<br>(1.9)  | 152<br>(5.0) | 41<br>(1.4)  | 61<br>(2.0)  | 16<br>(0.5)  | 59<br>(2.0)  | 61<br>(2.0)  | 31<br>(1.0)  | 32<br>(1.1)  | 18<br>(0.6)  | 21<br>(0.7)  |
|                               | K734   | 雌性 | 607<br>(20)            | 1097<br>(36)  | 334<br>(11.1) | 181<br>(6.0) | 203<br>(6.7) | 202<br>(6.7) | 136<br>(4.5) | 171<br>(5.6) | 79<br>(2.6)  | 87<br>(2.9)  | 52<br>(1.7)  | 58<br>(1.9)  | 42<br>(1.4)  | 40<br>(1.3)  | 22<br>(0.7)  | 12<br>(0.4)  | 14<br>(0.5)  |

【0339】 表3顯示個別雄性/雌性恆河猴在已在第0天接受媒劑或式**(Ib)**化合物(「化合物**Ib**」)之單次皮下投與、接著為每週直腸內遞增SHIV劑量攻擊(研究第1-15週)之後的血漿SHIV病毒負荷值。在各SHIV攻擊之後一週使用定量RT-PCR分析評分病毒感染。經感染動物定義為具有> 200個複本/毫升血漿之病毒負荷且對應血漿病毒負荷值加粗。其中既定動物顯示可偵測血漿病毒之第一時間點為具有彼既定動物之第一加粗血漿病毒負荷值之時間點且為陰影灰色。

表3.

|                               |        |    | 血漿SHIV (複本/毫升) |       |          |         |        |        |       |          |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
|-------------------------------|--------|----|----------------|-------|----------|---------|--------|--------|-------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| SHIV劑量(× TCID <sub>50</sub> ) |        |    | 10             | 10    | 10       | 10      | 10     | 10     | 10    | 10       | 33      | 33      | 100     | 100     | 100     | 100     | 100     | N/A     | N/A     | N/A     | N/A     |
| 研究週數                          |        |    | 1              | 2     | 3        | 4       | 5      | 6      | 7     | 8        | 9       | 10      | 11      | 12      | 13      | 14      | 15      | 16      | 17      | 18      | 19      |
| 群組                            | NHP ID | 性別 | 1              | 2     | 3        | 4       | 5      | 6      | 7     | 8        | 9       | 10      | 11      | 12      | 13      | 14      | 15      | 16      | 17      | 18      | 19      |
| 媒劑                            | 12-158 | 雄性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | 2759968 | 344896  | 48735   | 72239   | 115509  | 29821   | 16927   |
|                               | 12-172 | 雄性 | <200           | 13873 | 1632119  | 81207   | 26307  | 13188  | 16637 | 3622     | 2883    | 3095    | 297     | <200    | <200    | 425     | <200    | 283     | <200    | <200    | <200    |
|                               | BC53   | 雌性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | 296     | 4069812 | 815223  | 816205  | 213008  |
|                               | BD74   | 雌性 | <200           | 29315 | 37364758 | 1783106 | 483765 | 281187 | 16637 | 553396   | 269413  | 178663  | 44474   | 66257   | 187210  | 107525  | 24932   | 58464   | 31321   | 56191   | 30838   |
|                               | H71A   | 雄性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | 1170389 | 8666473 | 1053090 | 76010   | 123554  | 44625   |
|                               | K871   | 雌性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | 76022 | 12704729 | 3340841 | 2515944 | 1057665 | 2478517 | 5011319 | 3429659 | 1156044 | 2086495 | 2218364 | 2389443 | 1032416 |
|                               | K940   | 雄性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | 229      | 2100477 | 888762  | 224614  | 108109  | 40333   | 2103    | <200    | 2243    | 18279   | <200    | <200    |
|                               | TM1    | 雌性 | <200           | 670   | 3813187  | 94473   | 150816 | 6408   | 2611  | 208      | <200    | <200    | 339     | <200    | 266     | <200    | 515     | 405     | <200    | <200    | <200    |
| 300 mg/kg<br>化合物Ib            | 12-041 | 雌性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | 9063    | <200    | <200    |
|                               | 12-056 | 雄性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | 13193   | 6116    | <200    |
|                               | DGE2   | 雌性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | 200     |
|                               | J928   | 雄性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | 200     |
|                               | K486   | 雌性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | 200     |
|                               | K488   | 雌性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | 200     |
|                               | K621   | 雌性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | 13143   | 1633235 | 123639  |
|                               | K637   | 雄性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    |
| 150 mg/kg<br>化合物Ib            | 12-077 | 雌性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | 43433   | 28104   | 8535    | 2197    |
|                               | 12-120 | 雄性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    |
|                               | K212   | 雄性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | 144532  | 128422  | 144695  | 23783   |
|                               | K289   | 雌性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | 4495324 | 192698  | 1636073 | 37186   | 4020    | 18625   | 733     |
|                               | K342   | 雄性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | 2317    | 1251253 | 15543   | 302527  | 41252   | 15508   | 5872    | 13017   | 4607    |
|                               | K394   | 雄性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | 200     | 14481   | 436449  | 62513   | 1974    | 2250    | 1586    |
|                               | K653   | 雌性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    |
|                               | K734   | 雌性 | <200           | <200  | <200     | <200    | <200   | <200   | <200  | <200     | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | <200    | 76901   | 14905   | 872     |

【0340】 圖4顯示在第0天皮下給藥化合物**Ib**之後1週開始，經SHIV攻擊之雄性/雌性恆河動物( $n = 8/\text{組}$ )中式(**Ib**)化合物(「化合物**Ib**」)之藥物動力學(血漿濃度對時間)概況。顯示平均值 $\pm$ 標準差值。顯示指代1 (30 nM)、4 (121 nM)及9 (272 nM)之對應於抑制商數(IQ)之化合物**Ib**濃度的虛線。圖中之陰影區域表示式(**Ia**)化合物(「化合物**Ia**」)之臨床上相關之抑制商數值。

【0341】 PK分析細節：將恆河猴血漿樣品冷凍儲存於 $-80^{\circ}\text{C}$ 下且使用正向模式中之高解析質譜法(HRMS)及電噴霧電離加以分析。分別使用式(**Ib**)化合物(「化合物**Ib**」)之958.1853及內標準品之758.3270準確質量( $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ )執行定量。此生物分析方法中化合物**Ib**之定量下限及上限分別為1 nM及10,000 nM。

【0342】 在感染SHIV-162P3之恆河猴周邊血液單核細胞(PBMC)中使用7天抗病毒分析(p24 ELISA端點)測定式(**Ib**)化合物(「化合物**Ib**」)之 $1.91 \pm 0.16$  nM平均95%有效濃度( $\text{EC}_{95}$ )。使用競爭性平衡滲析分析以定量恆河猴血漿蛋白質與化合物**Ib**之結合，得到等於化合物**Ib**血漿濃度除以平均恆河猴血漿蛋白質結合調整 $\text{EC}_{95}$  ( $\text{paEC}_{95}$ )值之 $30.2 \pm 2.5$  nM抑制商數(IQ)。因為臨床中式(**Ia**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之目標平均IQ為約4至約9，故以在恆河動物中准許在大於1之IQ下之重複SHIV攻擊及在4 (121 nM)至9 (272 nM)之用於此蛋白殼抑制劑之目標臨床上相關IQ範圍內之至少攻擊子組的含量給藥式(**Ib**)化合物(「化合物**Ib**」)。

【0343】 平衡滲析位移(EQDS)分析細節：藉由競爭性平衡滲析來測定恆河猴血漿蛋白質與式(**Ib**)化合物(「化合物**Ib**」)之結合。恆河猴血漿(10%)外加有化合物**Ib** (2  $\mu\text{M}$ )，且將含有2%胎牛血清之空白RPMI細胞

培養基(CCM)置放至經裝配滲析細胞之對邊中，且重複三次執行培育。在37°C下之24-h平衡期之後，針對基質效應對樣品加以校正，淬滅，且藉由正向模式中之液相層析串聯質譜法(LC-MS/MS)及電噴霧電離以及多反應監測(MRM)進行定量。隨後，在校正基質中之樣品稀釋因數及游離溶離份%之後使用血漿/CCM比計算100%恆河猴血漿中之變化倍數值。

【0344】 圖5顯示在第0天單次皮下投與媒劑或式(Ib)化合物(「化合物Ib」)、接著為每週直腸內遞增SHIV劑量攻擊之後雄性/雌性恆河猴中隨時間推移之感染率。數值指示在15次每週SHIV直腸內攻擊之後變得經感染之各恆河猴組中之動物分數。

【0345】 圖6A-C顯示個別雄性/雌性恆河猴在已在第0天接受媒劑、150 mg/kg式(Ib)化合物(「化合物Ib」)或300 mg/kg式(Ib)化合物(「化合物Ib」)之單次皮下投與、接著為重複每週直腸內遞增SHIV劑量攻擊之後的隨時間推移的血漿SHIV病毒負荷(複本/毫升)。圖6B及圖6C中之點線指代最近研究週數，其中彼組內之所有動物皆具有 $\geq 1$ 之IQ，表明僅在充分地低於4至9之臨床IQ暴露範圍之化合物Ib血漿暴露時投與病毒攻擊之後動物變得經感染。

【0346】 病毒負荷量測細節：使用QIAcube HT及QIAcube 96 Cador病原體HT套組(Qiagen)自血漿提取RNA。使用AmpliCapMax™ T7高產量訊息製造機套組(Cell Script)生成Gag RNA標準品且用RNA清潔及濃縮器套組(Zymo Research)將其純化。在各分析運作之情況下包括Log RNA稀釋。使用Superscript III VILO (Invitrogen)執行標準品及樣品兩者之逆轉錄。使用Quantstudio 6 Flex系統及TaqMan™快速高級主混合物(Applied Biosystems)執行定量PCR。引子序列為F-

GTCTGCGTCATCTGGTGCATTC (SEQ ID NO. 1) 及 R-CACTAGGTGTCTCTGCACTATCTGTTTTG (SEQ ID NO. 2)。探針序列為CTTCCTCAGTGTGTTTCACTTTCTCTTCTGCG (SEQ ID NO. 3)，且探針經FAM及BHQ (Biosearch Technologies)標記。病毒負荷經計算為gag複本/毫升。

#### 實例4：調配物

【0347】 含有式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之調配物係以溶液形式製備且視情況皮下或肌內投與至大鼠、兔及/或犬。

**A. 28.43 w/w% 水、60.90 w/w% PEG 300、9.03 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及1.64 w/w% 泊洛沙姆188溶液(約100 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0348】 製備具有28.43 w/w% 水、60.90 w/w% PEG 300、9.03 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及1.64 w/w% 泊洛沙姆188之約100 mg/ml式(Ia)化合物溶液。

**B. 27.61 w/w% 水、59.13 w/w% PEG 300、11.22 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及2.04 w/w% 泊洛沙姆188溶液(約125 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0349】 製備具有27.61 w/w% 水、59.13 w/w% PEG 300、11.22 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及2.04 w/w% 泊洛沙姆188之約125 mg/ml式(Ia)化合物溶液。

**C. 26.79 w/w% 水、57.38 w/w% PEG 300、13.39 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及2.44 w/w% 泊洛沙姆188溶液(約150 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0350】 製備具有26.79 w/w% 水、57.38 w/w% PEG 300、13.39

w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及2.44 w/w% 泊洛沙姆188之約150 mg/ml式(Ia)化合物溶液。

**D. 23.22 w/w% 水、49.73 w/w% PEG 300、25.87 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及1.18 w/w% 泊洛沙姆188溶液(約300 mg/mL式(Ia)化合物)**

**【0351】** 製備具有23.22 w/w% 水、49.73 w/w% PEG 300、25.87 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及1.18 w/w% 泊洛沙姆188之約300 mg/ml式(Ia)化合物溶液。

**E. 22.85 w/w% 水、48.94 w/w% PEG 300、25.85 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及2.36 w/w% 泊洛沙姆188溶液(約300 mg/mL式(Ia)化合物)**

**【0352】** 製備具有22.85 w/w% 水、48.94 w/w% PEG 300、25.85 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及2.36 w/w% 泊洛沙姆188之約300 mg/ml式(Ia)化合物溶液。

**F. 22.48 w/w% 水、48.13 w/w% PEG 300、25.85 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及3.54 w/w% 泊洛沙姆188溶液(300 mg/mL式(Ia)化合物)**

**【0353】** 製備具有22.48 w/w% 水、48.13 w/w% PEG 300、25.85 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及3.54 w/w% 泊洛沙姆188之約300 mg/ml式(Ia)化合物溶液。

**G. 22.10 w/w% 水、47.33 w/w% PEG 300、25.85 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及4.72 w/w% 泊洛沙姆188溶液(約300 mg/mL式(Ia)化合物)**

**【0354】** 製備具有22.10 w/w% 水、47.33 w/w% PEG 300、25.85

w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及4.72 w/w%泊洛沙姆188之約300 mg/ml式(Ia)化合物溶液。

**H. 21.13 w/w%水、45.25 w/w% PEG 300及33.61 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽溶液(約400 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0355】製備具有21.13 w/w%水、45.25 w/w% PEG 300及33.61 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽之約400 mg/ml式(Ia)化合物溶液。將溶液以約100 mg/kg之劑量肌內投與至威斯達漢大鼠(Wistar Han rat)且以約30 mg/kg之劑量肌內投與至米格魯犬(beagle dog)。大鼠之藥物動力學資料係報導於以下表與表中。

**表4.在單次IM給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 4)**

|                               |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                   | 400                           |
| 給藥體積(mL/kg)                   | 0.25                          |
| 劑量(mg/kg)                     | 100                           |
| 媒劑                            | 31.85 w/w%水及68.2 w/w% PEG 300 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)  | 7.59 ± 2.93                   |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h) | 77.7 ± 26.1                   |

**表5.在肌內投與100 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 4)**

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |     |      |     | 平均值 | 標準差 |
|-------|----------|-----|------|-----|-----|-----|
|       | 1號       | 2號  | 3號   | 4號  |     |     |
| 0     | BLQ      | BLQ | BLQ  | BLQ | NC  | NC  |
| 1.00  | 104      | 205 | 76.2 | 213 | 150 | 70  |
| 3.00  | 179      | 314 | 168  | 320 | 245 | 83  |
| 8.00  | 216      | 380 | 164  | 380 | 285 | 112 |
| 24.0  | 340      | 473 | 265  | 677 | 439 | 181 |
| 48.0  | 354      | 586 | 346  | 596 | 471 | 139 |
| 72.0  | 343      | 400 | 281  | 564 | 397 | 121 |
| 96.0  | 415      | 534 | 305  | 655 | 477 | 151 |
| 168   | 599      | 547 | 314  | 892 | 588 | 238 |

**I. 20.16 w/w%水、43.17 w/w% PEG 300、33.61 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及3.06 w/w%泊洛沙姆188溶液(約400 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0356】 製備具有20.16 w/w%水、43.17 w/w% PEG 300、33.61 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及3.06 w/w%泊洛沙姆188之約400 mg/ml式(Ia)化合物溶液。

**J.19.18 w/w %水、41.09 w/w % PEG 300、33.61 w/w %式(Ia)化合物之鈉鹽及6.12 w/w %泊洛沙姆188溶液(約400 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0357】 製備具有19.18 w/w%水、41.09 w/w% PEG 300、33.61 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及6.12 w/w%泊洛沙姆188之約400 mg/ml式(Ia)化合物溶液。將溶液以約100 mg/kg之劑量肌內投與至威斯達漢大鼠且以約30 mg/kg之劑量肌內投與至米格魯犬。大鼠之藥物動力學資料係報導於以下表與表中。

**表6.在單次IM給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 4)**

|                               |                                          |
|-------------------------------|------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                   | 400                                      |
| 給藥體積(mL/kg)                   | 0.25                                     |
| 劑量(mg/kg)                     | 100                                      |
| 媒劑                            | 28.9 %w/w水、61.9 %w/w PEG 300、9.2%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)  | 12.1 ± 1.9                               |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h) | 82.5 ± 8.7                               |

**表7.在肌內投與100 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 4)**

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |     |     |     | 平均值 | 標準差  |
|-------|----------|-----|-----|-----|-----|------|
|       | 1號       | 2號  | 3號  | 4號  |     |      |
| 0     | BLQ      | BLQ | BLQ | BLQ | NC  | NC   |
| 1.00  | 230      | 199 | 149 | 418 | 249 | 118  |
| 3.00  | 463      | 450 | 312 | 554 | 445 | 99.9 |
| 8.00  | 510      | 539 | 426 | 555 | 507 | 57.4 |
| 24.0  | 761      | 514 | 475 | 669 | 605 | 134  |
| 48.0  | 716      | 421 | 535 | 558 | 558 | 121  |
| 72.0  | 526      | 380 | 458 | 442 | 452 | 60.0 |
| 96.0  | 506      | 398 | 474 | 466 | 461 | 45.4 |
| 168   | 481      | 526 | 409 | 450 | 467 | 49.4 |

**K. 16.93 w/w % 水、36.22 w/w % PEG 300、41.85 w/w % 式(Ia) 化合物之鈉鹽及5.00 % 乙醇溶液(約500 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0358】製備具有16.93 w/w % 水、36.22 w/w % PEG 300、41.85 w/w % 式(Ia) 化合物之鈉鹽及5.00 % 乙醇之約500 mg/ml式(Ia) 化合物溶液。將溶液以約100 mg/kg之劑量肌內投與至威斯達漢大鼠且以約30 mg/kg之劑量肌內投與至米格魯犬。大鼠之藥物動力學資料係報導於以下表與表中。

**表8.在單次IM給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參數 (平均值±標準差，n = 4)**

|                               |                                              |
|-------------------------------|----------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                   | 500                                          |
| 給藥體積(mL/kg)                   | 0.2                                          |
| 劑量(mg/kg)                     | 100                                          |
| 媒劑                            | 29.1 w/w % 水、8.6 w/w % 乙醇及62.3 w/w % PEG 300 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)  | 6.13 ± 1.70                                  |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h) | 67.4 ± 15.7                                  |

**表9.在肌內投與100 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 4)**

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |     |     | 平均值 | 標準差  |
|-------|----------|------|-----|-----|-----|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號  | 4號  |     |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ | BLQ | NC  | NC   |
| 1.00  | 214      | 61.9 | 173 | 135 | 146 | 64.7 |
| 3.00  | 261      | 127  | 207 | 240 | 209 | 58.9 |
| 8.00  | 297      | 126  | 231 | 219 | 218 | 70.4 |
| 24.0  | 438      | 245  | 416 | 345 | 361 | 86.9 |
| 48.0  | 439      | 282  | 436 | 347 | 376 | 75.8 |
| 72.0  | 516      | 403  | 495 | 319 | 433 | 90.6 |
| 96.0  | 537      | 337  | 427 | 301 | 401 | 105  |
| 168   | 640      | 422  | 609 | 359 | 507 | 138  |

**L. 15.71 w/w % 水、33.63 w/w % PEG 300、41.85 w/w % 式(Ia) 化合物之鈉鹽、5.00 % 乙醇及3.81 w/w % 泊洛沙姆188溶液(約500 mg/mL 式(Ia)化合物)**

【0359】 製備具有15.71 w/w%水、33.63 w/w% PEG 300、41.85 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、5.00%乙醇及3.81 w/w%泊洛沙姆188之約500 mg/ml式(Ia)化合物溶液。

M. 14.50 w/w%水、31.04 w/w% PEG 300、41.85 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、5.00%乙醇及7.61 w/w%泊洛沙姆188溶液(約500 mg/mL式(Ia)化合物)

【0360】 製備具有14.50 w/w%水、31.04 w/w% PEG 300、41.85 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、5.00%乙醇及7.61 w/w%泊洛沙姆188之約500 mg/ml式(Ia)化合物溶液。將溶液以約100 mg/kg之劑量肌內投與至威斯達漢大鼠且以約30 mg/kg之劑量肌內投與至米格魯犬。大鼠之藥物動力學資料係報導於以下表與表中。

表10.在單次IM給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 4)

|                               |                                                          |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                   | 500                                                      |
| 給藥體積(mL/kg)                   | 0.2                                                      |
| 劑量(mg/kg)                     | 100                                                      |
| 媒劑                            | 24.9 w/w%水、8.6 w/w%乙醇、13.1 w/w%泊洛沙姆188及55.4 w/w% PEG 300 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)  | 13.4 ± 2.4                                               |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h) | 92.9 ± 9.6                                               |

表11.在肌內投與100 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 4)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |     |     |     | 平均值 | 標準差  |
|-------|----------|-----|-----|-----|-----|------|
|       | 1號       | 2號  | 3號  | 4號  |     |      |
| 0     | BLQ      | BLQ | BLQ | BLQ | NC  | NC   |
| 1.00  | 177      | 166 | 159 | 233 | 184 | 33.7 |
| 3.00  | 304      | 432 | 353 | 530 | 405 | 98.8 |
| 8.00  | 443      | 563 | 478 | 692 | 544 | 111  |
| 24.0  | 737      | 824 | 573 | 865 | 750 | 129  |
| 48.0  | 623      | 599 | 575 | 689 | 622 | 49.1 |
| 72.0  | 179      | 519 | 480 | 527 | 426 | 166  |
| 96.0  | 593      | 485 | 464 | 561 | 526 | 61.2 |
| 168   | 504      | 433 | 626 | 676 | 560 | 111  |

**N. 13 w/w% 水、10 w/w% 乙醇及77 w/w% PEG 200溶液及1當量氫氧化鈉(約200 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0361】藉由將式(Ia)化合物溶解於具有13 w/w% 水、10 w/w% 乙醇及77 w/w% PEG 200以及1莫耳當量氫氧化鈉之媒劑中來製備約200 mg/mL式(Ia)化合物溶液。將溶液皮下投與至二十四隻雄性紐西蘭白兔(New Zealand white rabbit)；各動物接受0.5 mL (約100 mg)或1.0 mL (約200 mg)固定劑量之單次注射。

**O. 13 w/w% 水、10 w/w% 乙醇及77 w/w% PEG 200溶液(約200 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0362】藉由將式(Ia)化合物溶解於具有10%乙醇、13%水及77% PEG 200之媒劑中來製備約200 mg/mL式(Ia)化合物溶液。將溶液皮下投與至二十四隻雄性紐西蘭白兔；各動物接受0.5 mL (約100 mg)或1.0 mL (約200 mg)固定劑量之單次注射。

**P. 13 w/w% 水、10 w/w% 乙醇及77 w/w% PEG 200溶液(約400 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0363】藉由將式(Ia)化合物溶解於具有13 w/w% 水、10 w/w% 乙醇及77 w/w% PEG 200之媒劑中來製備約400 mg/mL式(Ia)化合物溶液。將溶液皮下投與至二十四隻雄性紐西蘭白兔；各動物接受0.5 mL (約200 mg)或1.0 mL (約400 mg)固定劑量之單次注射。

**Q. 14.04 w/w% 水、30.07 w/w% PEG 300、43.06 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽、5.00 w/w% 乙醇及7.83 w/w% 泊洛沙姆188溶液(約500 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0364】製備具有14.04 w/w% 水、30.07 w/w% PEG 300、43.06

w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、5.00 w/w%乙醇及7.83 w/w%泊洛沙姆188之約500 mg/ml式(Ia)化合物溶液。將溶液皮下投與至六隻雄性紐西蘭白兔；各動物接受0.6 mL (約300 mg)固定劑量之單次注射。

**R. 19.14 w/w% 水、40.66 w/w% PEG 300、35.20 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽及5.00 %乙醇溶液(約400 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0365】製備具有19.14 w/w%水、40.66 w/w% PEG 300、35.20 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及5.00%乙醇之約400 mg/mL式(Ia)化合物溶液。將溶液以約50 mg/kg之劑量位準及0.125 mL/kg之劑量體積皮下投與至雄性威斯達漢大鼠，且測定藥物動力學(PK)概況。結果概述於以下表與表中。

表12.在單次SC給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 3)

|                                |                                            |
|--------------------------------|--------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 400                                        |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.125                                      |
| 劑量(mg/kg)                      | 50                                         |
| 媒劑                             | 29.53 w/w%水、62.75 w/w% PEG 300及7.72 w/w%乙醇 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 3.02 ± 0.65                                |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 25.2 ± 5.3                                 |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 60.6 ± 8.3                                 |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 170 ± 5.4                                  |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 287 ± 32                                   |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 402 ± 58                                   |
| AUC <sub>0-1680 h</sub> (μM•h) | 504 ± 80                                   |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 649 ± 95                                   |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 752 ± 92                                   |
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 825 ± 80                                   |
| AUC <sub>0-4704 h</sub> (μM•h) | 915 ± 44                                   |
| AUC <sub>0-5376 h</sub> (μM•h) | 958 ± 21                                   |
| AUC <sub>0-6048 h</sub> (μM•h) | 988 ± 4                                    |
| AUC <sub>0-6720 h</sub> (μM•h) | 1007 ± 8                                   |
| AUC <sub>0-7392 h</sub> (μM•h) | 1021 ± 18                                  |
| AUC <sub>0-8064 h</sub> (μM•h) | 1031 ± 25                                  |
| t <sub>1/2</sub> (天)           | NA                                         |
| C <sub>max</sub> (nM)          | 370 ± 65                                   |
| T <sub>max</sub> (h)           | 616 ± 194                                  |

表13.在皮下投與50 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 67.6     | 59.3 | 42.4 | 56.4 | 12.8 |
| 3.00  | 128      | 164  | 104  | 132  | 30.2 |
| 8.00  | 120      | 131  | 84.1 | 112  | 25   |
| 24.0  | 167      | 194  | 125  | 162  | 35   |
| 48.0  | 184      | 162  | 107  | 151  | 40   |
| 72.0  | 168      | 154  | 123  | 148  | 23   |
| 96.0  | 181      | 162  | 112  | 152  | 36   |
| 168   | 191      | 166  | 124  | 160  | 34   |
| 336   | 251      | 275  | 256  | 261  | 13   |
| 504   | 348      | 319  | 393  | 353  | 37   |
| 672   | 290      | 286  | 442  | 339  | 89   |
| 840   | 295      | 313  | 443  | 350  | 80   |
| 1008  | 303      | 318  | 442  | 354  | 76   |
| 1334  | 296      | 266  | 421  | 328  | 82   |
| 1680  | 271      | 233  | 328  | 277  | 48   |
| 2016  | 199      | 181  | 227  | 202  | 23   |
| 2352  | 183      | 182  | 182  | 182  | 0.6  |
| 2688  | 168      | 146  | 147  | 154  | 12   |
| 3024  | 136      | 118  | 111  | 122  | 13   |
| 3360  | 132      | 116  | 84.7 | 111  | 24.1 |
| 3696  | 117      | 109  | 58.4 | 94.8 | 31.8 |
| 4032  | 109      | 136  | 59.5 | 102  | 38.8 |
| 4704  | 84.4     | 92.7 | 29.9 | 69.0 | 34.1 |
| 5376  | 62.6     | 90.4 | 20.9 | 58.0 | 35.0 |
| 6048  | 27.4     | 48.6 | 14.6 | 30.2 | 17.2 |
| 6720  | 22.7     | 45.8 | 10.4 | 26.3 | 18.0 |
| 7392  | 13.5     | 28.6 | 7.43 | 16.5 | 10.9 |
| 8064  | 8.39     | 24.1 | 4.52 | 12.3 | 10.4 |

S.16.64 w/w % 水、35.36 w/w % PEG 300、43.00 w/w % 式(Ia)化合物之鈉鹽及5.00 % 乙醇溶液(約500 mg/mL式(Ia)化合物)

【0366】 製備具有16.64 w/w % 水、35.36 w/w % PEG 300、43.00 w/w % 式(Ia)化合物之鈉鹽及5.00 % 乙醇之約500 mg/mL式(Ia)化合物溶液。將溶液以約50 mg/kg之劑量位準及0.1 mL/kg之劑量體積皮下投與至雄性威斯達漢大鼠，且測定藥物動力學(PK)概況。結果概述於以下表與表

中。

表14.在單次SC給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 3)

|                                |                                             |
|--------------------------------|---------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 500                                         |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.1                                         |
| 劑量(mg/kg)                      | 50                                          |
| 媒劑                             | 29.19 w/w%水、 62.04 w/w% PEG 300及8.77 w/w%乙醇 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 2.47 ± 0.39                                 |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 19.7 ± 3.1                                  |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 44.2 ± 7.5                                  |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 133 ± 40                                    |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 233 ± 79                                    |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 334 ± 120                                   |
| AUC <sub>0-1680 h</sub> (μM•h) | 426 ± 148                                   |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 554 ± 185                                   |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 652 ± 203                                   |
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 722 ± 216                                   |
| AUC <sub>0-4704 h</sub> (μM•h) | 817 ± 224                                   |
| AUC <sub>0-5376 h</sub> (μM•h) | 861 ± 226                                   |
| AUC <sub>0-6048 h</sub> (μM•h) | 896 ± 220                                   |
| AUC <sub>0-6720 h</sub> (μM•h) | 923 ± 229                                   |
| AUC <sub>0-7392 h</sub> (μM•h) | 945 ± 229                                   |
| AUC <sub>0-8064 h</sub> (μM•h) | 964 ± 228                                   |
| t <sub>1/2</sub> (天)           | NA                                          |
| C <sub>max</sub> (nM)          | 328 ± 131                                   |
| T <sub>max</sub> (h)           | 840 ± 168                                   |

表15.在皮下投與50 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 37.7     | 33.8 | 76.1 | 49.2 | 23.4 |
| 3.00  | 87.6     | 72.7 | 118  | 92.8 | 23.1 |
| 8.00  | 92.0     | 82.0 | 127  | 100  | 23.6 |
| 24.0  | 111      | 138  | 133  | 127  | 14.4 |
| 48.0  | 92.6     | 158  | 119  | 123  | 32.9 |
| 72.0  | 95.8     | 166  | 120  | 127  | 35.7 |
| 96.0  | 105      | 149  | 107  | 120  | 24.8 |
| 168   | 123      | 121  | 82.3 | 109  | 22.9 |
| 336   | 277      | 140  | 131  | 183  | 81.8 |
| 504   | 415      | 211  | 235  | 287  | 111  |
| 672   | 407      | 254  | 227  | 296  | 97   |

|      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|
| 840  | 429  | 221  | 250  | 300  | 113  |
| 1008 | 479  | 207  | 215  | 300  | 155  |
| 1334 | 398  | 254  | 248  | 300  | 85   |
| 1680 | 342  | 216  | 189  | 249  | 82   |
| 2016 | 221  | 158  | 133  | 171  | 45   |
| 2352 | 231  | 170  | 119  | 173  | 56   |
| 2688 | 171  | 148  | 126  | 148  | 23   |
| 3024 | 125  | 116  | 81.8 | 108  | 23   |
| 3360 | 135  | 118  | 77.5 | 110  | 30   |
| 3696 | 102  | 105  | 69.1 | 92.0 | 19.9 |
| 4032 | 118  | 133  | 78.3 | 110  | 28.3 |
| 4704 | 62.9 | 96.4 | 55.2 | 71.5 | 21.9 |
| 5376 | 59.7 | 78.6 | 38.1 | 58.8 | 20.3 |
| 6048 | 32.6 | 75.5 | 27.0 | 45.0 | 26.5 |
| 6720 | 24.0 | 64.9 | 22.0 | 37.0 | 24.2 |
| 7392 | 13.8 | 56.8 | 17.5 | 29.4 | 23.8 |
| 8064 | 10.4 | 49.5 | 14.5 | 24.8 | 21.5 |

**T. 17.00 w/w % 水、36.40 w/w % PEG 300、35.20 w/w % 式(Ia) 化合物之鈉鹽、5.00 w/w % 乙醇及6.40 w/w % 泊洛沙姆188溶液(約400 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0367】 製備具有17.00 w/w % 水、36.40 w/w % PEG 300、35.20 w/w % 式(Ia)化合物之鈉鹽、5.00 w/w % 乙醇及6.40 w/w % 泊洛沙姆188之約400 mg/mL式(Ia)化合物溶液。將溶液以約12 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性米格魯犬且以約50 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性威斯達漢大鼠。測定藥物動力學概況，且犬之結果概述於表與表中，而大鼠之結果概述於以下表與表中。

**表16.在單次SC給藥之後雄性米格魯犬中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 3)**

|                               |                                                                |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                   | 400                                                            |
| 給藥體積(mL/kg)                   | 0.03                                                           |
| 劑量(mg/kg)                     | 12                                                             |
| 媒劑                            | 26.2 w/w % 水、56.2 w/w % PEG 300、7.7 w/w % 乙醇及9.9 w/w % 泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)  | 2.64 ± 0.50                                                    |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h) | 36.0 ± 26.2                                                    |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h) | 76.1 ± 46.7                                                    |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h) | 148 ± 51                                                       |

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| AUC <sub>0-1334 h</sub> (μM•h) | 197 ± 48   |
| AUC <sub>0-2016 h</sub> (μM•h) | 213 ± 53   |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 216 ± 54   |
| AUC <sub>inf</sub> (μM•h)      | 219 ± 54   |
| t <sub>1/2</sub> (天)           | 14.7 ± 2.6 |
| C <sub>max</sub> (nM)          | 353 ± 148  |
| T <sub>max</sub> (h)           | 312 ± 205  |

表17.在皮下投與12 mg/kg劑量之後米格魯犬中式(Ia)化合物之血漿

濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 10.5     | 4.75 | 2.96 | 6.07 | 3.94 |
| 3.00  | 26.1     | 18.6 | 9.64 | 18.1 | 8.24 |
| 8.00  | 83.9     | 84.5 | 50.3 | 72.9 | 19.6 |
| 24.0  | 233      | 254  | 187  | 224  | 34.3 |
| 48.0  | 166      | 380  | 179  | 241  | 120  |
| 72.0  | 105      | 452  | 112  | 223  | 198  |
| 96.0  | 89.8     | 523  | 83.8 | 232  | 251  |
| 168   | 105      | 408  | 151  | 221  | 163  |
| 336   | 179      | 353  | 250  | 261  | 87.5 |
| 504   | 286      | 229  | 199  | 238  | 44.2 |
| 672   | 150      | 106  | 90.6 | 116  | 30.8 |
| 840   | 139      | 69.8 | 63.7 | 90.8 | 41.8 |
| 1008  | 75.5     | 71.1 | 74.2 | 73.6 | 2.3  |
| 1344  | 42.5     | 35.6 | 30.6 | 36.2 | 6.0  |
| 1680  | 19.9     | 34.6 | 17.3 | 23.9 | 9.3  |
| 2016  | 7.9      | 19.6 | 7.9  | 11.8 | 6.8  |
| 2352  | 4.8      | 7.6  | 5.7  | 6.0  | 1.4  |

表18.在單次SC給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參

數(平均值±標準差，n = 5)

|                                |                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 400                                                     |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.125                                                   |
| 劑量(mg/kg)                      | 50                                                      |
| 媒劑                             | 26.2 w/w%水、56.2 w/w% PEG 300、7.7 w/w%乙醇及9.9 w/w%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 5.49 ± 1.6                                              |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 40.6 ± 15.3                                             |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 76.4 ± 25.3                                             |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 173 ± 75.6                                              |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 313 ± 157                                               |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 394 ± 185                                               |
| AUC <sub>0-1680 h</sub> (μM•h) | 485 ± 195                                               |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 581 ± 146                                               |

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 655 ± 112 |
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 679 ± 103 |
| AUC <sub>0-4704 h</sub> (μM•h) | 718 ± 88  |
| AUC <sub>0-5376 h</sub> (μM•h) | 745 ± 76  |
| AUC <sub>0-6048 h</sub> (μM•h) | 766 ± 66  |
| AUC <sub>0-6720 h</sub> (μM•h) | 783 ± 59  |
| t <sub>1/2</sub> (天)           | NA        |
| C <sub>max</sub> (nM)          | 450 ± 155 |
| T <sub>max</sub> (h)           | 451 ± 420 |

表19.在皮下投與50 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之  
血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 5)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   | 4號   | 5號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 32.9     | 54.4 | 38.0 | 67.5 | 89.1 | 56.4 | 22.8 |
| 3.00  | 128      | 113  | 129  | 156  | 149  | 135  | 17.4 |
| 8.00  | 294      | 173  | 232  | 171  | 185  | 211  | 053  |
| 24.0  | 548      | 250  | 444  | 233  | 221  | 339  | 148  |
| 48.0  | 562      | 212  | 398  | 172  | 190  | 307  | 169  |
| 72.0  | 353      | 204  | 319  | 181  | 178  | 247  | 83   |
| 96.0  | 366      | 228  | 294  | 177  | 134  | 240  | 92   |
| 168   | 214      | 231  | 203  | 125  | 89.9 | 173  | 62   |
| 336   | 205      | 529  | 195  | 241  | 102  | 254  | 161  |
| 504   | 168      | 627  | 178  | 345  | 187  | 301  | 196  |
| 672   | 123      | 603  | 149  | 387  | 229  | 298  | 199  |
| 840   | 101      | 441  | 93.2 | 251  | 189  | 215  | 142  |
| 1008  | 69.5     | 426  | 77.2 | 230  | 231  | 207  | 146  |
| 1344  | 74.9     | 262  | 58.9 | 211  | 189  | 159  | 89   |
| 1680  | NS       | 161  | 52.9 | 172  | 193  | 145  | 63   |
| 2016  | NS       | 110  | 63.7 | 194  | 194  | 140  | 65   |
| 2352  | NS       | 90.5 | 66.8 | 161  | 150  | 117  | 46   |
| 2688  | NS       | 49.6 | 372  | 151  | 77.2 | 162  | 146  |
| 3024  | NS       | 44.3 | 261  | 138  | 78.8 | 131  | 95   |
| 3360  | NS       | 38.5 | 227  | 119  | 85.4 | 117  | 80.1 |
| 3696  | NS       | 27.1 | 126  | 72.8 | 68.7 | 73.7 | 40.6 |
| 4032  | NS       | 30.4 | 124  | 63.6 | 68.0 | 71.5 | 38.8 |
| 4704  | NS       | 15.9 | 71.3 | 31.7 | 58.1 | 44.3 | 25.1 |
| 5376  | NS       | 12.7 | 57.9 | 21.5 | 45.6 | 34.4 | 20.9 |
| 6048  | NS       | 14.9 | 40.8 | 16.9 | 43.4 | 29.0 | 15.2 |
| 6720  | NS       | 10.5 | 33.3 | 8.92 | 33.4 | 21.5 | 13.7 |

U. 14.06 w/w % 水、30.12 w/w % PEG 300、35.20 w/w % 式(Ia)  
化合物之鈉鹽、5.00 w/w % 乙醇及6.40 w/w % 泊洛沙姆188溶液(約500  
mg/mL式(Ia)化合物)

【0368】 製備具有14.06 w/w%水、30.12 w/w% PEG 300、35.20 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽、5.00 w/w%乙醇及6.40 w/w%泊洛沙姆188之約500 mg/mL式(Ia)化合物溶液。將溶液以約12 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性米格魯犬且以約50 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性威斯達漢大鼠。測定藥物動力學概況，且犬之結果概述於表與表中，而大鼠之結果概述於以下表與表中。

表20.在單次SC給藥之後雄性米格魯犬中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 3)

|                                |                                                        |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 500                                                    |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.024                                                  |
| 劑量(mg/kg)                      | 12                                                     |
| 媒劑                             | 24.6 w/w%水、52.7 w/w% PEG 300、8.7 w/w%乙醇及14 w/w%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 1.80 ± 0.85                                            |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 12.9 ± 5.1                                             |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 33.9 ± 14.2                                            |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 78.5 ± 11.4                                            |
| AUC <sub>0-1334 h</sub> (μM•h) | 118 ± 6                                                |
| AUC <sub>0-2016 h</sub> (μM•h) | 133 ± 11                                               |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 136 ± 12                                               |
| AUC <sub>inf</sub> (μM•h)      | 141 ± 14                                               |
| t <sub>1/2</sub> (天)           | 18.3 ± 1.0                                             |
| C <sub>max</sub> (nM)          | 175 ± 29                                               |
| T <sub>max</sub> (h)           | 344 ± 277                                              |

表21.在皮下投與12 mg/kg劑量之後米格魯犬中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 4.85     | 2.05 | 9.86 | 5.59 | 3.96 |
| 3.00  | 22.9     | 7.00 | 36.1 | 22.0 | 14.6 |
| 8.00  | 68.7     | 26.4 | 88.4 | 61.2 | 31.7 |
| 24.0  | 101      | 92.7 | 207  | 134  | 63.7 |
| 48.0  | 72.8     | 94.1 | 94.8 | 87.2 | 12.5 |
| 72.0  | 49.4     | 62.3 | 64.0 | 58.6 | 7.98 |
| 96.0  | 49.0     | 45.7 | 62.6 | 52.4 | 8.96 |
| 168   | 55.9     | 49.6 | 187  | 97.5 | 77.6 |
| 336   | 114      | 155  | 187  | 152  | 36.6 |

|      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|
| 504  | 151  | 166  | 129  | 149  | 18.6 |
| 672  | 106  | 101  | 38.7 | 81.9 | 37.5 |
| 840  | 107  | 69.7 | 41.2 | 72.6 | 33.0 |
| 1008 | 83.5 | 61.1 | 30.4 | 58.3 | 26.7 |
| 1344 | 43.3 | 38.5 | 22.5 | 34.8 | 10.9 |
| 1680 | 25.7 | 27.7 | 10.5 | 21.3 | 9.4  |
| 2016 | 10.7 | 13.8 | 6.40 | 10.3 | 3.7  |
| 2352 | 8.8  | 10.2 | 3.45 | 7.5  | 3.6  |

表22.在單次SC給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 5)

|                                |                                                        |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 500                                                    |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.1                                                    |
| 劑量(mg/kg)                      | 50                                                     |
| 媒劑                             | 24.6 w/w%水、52.7 w/w% PEG 300、8.7 w/w%乙醇及14 w/w%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 3.74 ± 0.78                                            |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 29.8 ± 7.5                                             |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 63.2 ± 20.7                                            |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 159 ± 77                                               |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 338 ± 141                                              |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 409 ± 159                                              |
| AUC <sub>0-1680 h</sub> (μM•h) | 529 ± 194                                              |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 610 ± 215                                              |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 669 ± 233                                              |
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 692 ± 233                                              |
| AUC <sub>0-4704 h</sub> (μM•h) | 728 ± 249                                              |
| AUC <sub>0-5376 h</sub> (μM•h) | 756 ± 256                                              |
| AUC <sub>0-6048 h</sub> (μM•h) | 781 ± 261                                              |
| AUC <sub>0-6720 h</sub> (μM•h) | 802 ± 266                                              |
| t <sub>1/2</sub> (天)           | NA                                                     |
| C <sub>max</sub> (nM)          | 362 ± 147                                              |
| T <sub>max</sub> (h)           | 710 ± 501                                              |

表23.在皮下投與50 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 5)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   | 4號   | 5號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 42.6     | 53.6 | 48.0 | 66.8 | 41.7 | 50.5 | 10.3 |
| 3.00  | 123      | 74.2 | 81.3 | 164  | 108  | 110  | 36.0 |
| 8.00  | 176      | 106  | 107  | 168  | 154  | 142  | 33.5 |
| 24.0  | 300      | 178  | 196  | 214  | 230  | 224  | 46.9 |
| 48.0  | 279      | 172  | 138  | 218  | 246  | 211  | 56.5 |
| 72.0  | 298      | 157  | 138  | 181  | 210  | 197  | 62.7 |
| 96.0  | 230      | 137  | 130  | 169  | 170  | 167  | 39.5 |

|      |      |      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 168  | 195  | 139  | 75.3 | 187  | 175  | 154  | 49.1 |
| 336  | 185  | 211  | 63.2 | 474  | 285  | 244  | 151  |
| 504  | 231  | 288  | 96.8 | 592  | 307  | 303  | 181  |
| 672  | 203  | 256  | 114  | 614  | 292  | 296  | 190  |
| 840  | 132  | 316  | 171  | 431  | 254  | 261  | 119  |
| 1008 | 118  | 358  | 230  | 419  | 295  | 284  | 117  |
| 1344 | 84.8 | 256  | 231  | 289  | 270  | 226  | 82   |
| 1680 | 69.2 | 293  | 199  | 254  | 177  | 198  | 85   |
| 2016 | 54.7 | 255  | 177  | 212  | 171  | 174  | 75   |
| 2352 | 64.0 | 171  | 207  | 223  | 168  | 167  | 62   |
| 2688 | 42.3 | 142  | 125  | 115  | 118  | 108  | 38   |
| 3024 | 39.5 | 148  | 97.7 | 113  | 113  | 102  | 40   |
| 3360 | 32.2 | 135  | 79.2 | 93.6 | 100  | 88.0 | 37.3 |
| 3696 | 34.7 | 98.8 | 73.3 | 75.1 | 70.7 | 70.5 | 23.0 |
| 4032 | 33.9 | 112  | 58.5 | 61.8 | 62.1 | 65.7 | 28.4 |
| 4704 | 25.7 | 69.8 | 30.2 | 48.8 | 41.2 | 43.1 | 17.5 |
| 5376 | 30.0 | 66.5 | 26.3 | 33.2 | 38.7 | 38.9 | 16.1 |
| 6048 | 30.8 | 60.0 | 18.5 | 30.4 | 41.5 | 36.2 | 15.6 |
| 6720 | 22.7 | 49.9 | 13.5 | 22.8 | 23.8 | 26.5 | 13.7 |

**V. 23.33 w/w % 水、48.99 w/w % PEG 300、26.47 w/w % 式(Ia) 化合物之鈉鹽及1.21 w/w % 泊洛沙姆188溶液(約300 mg/mL式(Ia)化合物)**

**【0369】** 製備具有23.33 w/w%水、48.99 w/w% PEG 300、26.47 w/w%式(Ia)化合物之鈉鹽及1.21 w/w%泊洛沙姆188之約300 mg/mL式(Ia)化合物溶液。將溶液以約6 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性米格魯犬且以約50 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性威斯達漢大鼠。測定藥物動力學概況，且犬之結果概述於表與表中，而大鼠之結果概述於以下表與表中。

表24.在單次SC給藥之後雄性米格魯犬中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 3)

|                                |                                              |
|--------------------------------|----------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 300                                          |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.02                                         |
| 劑量(mg/kg)                      | 6                                            |
| 媒劑                             | 31.7 w/w%水、66.7 w/w% PEG 300及1.6 w/w%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 0.304 ± 0.028                                |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 5.07 ± 0.50                                  |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 65.6 ± 9.9                                   |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 97.4 ± 12.7                                  |
| AUC <sub>0-1680 h</sub> (μM•h) | 103 ± 12                                     |
| AUC <sub>0-2016 h</sub> (μM•h) | 107 ± 12                                     |
| AUC <sub>0-2253 h</sub> (μM•h) | 109 ± 12                                     |
| AUC <sub>0-2688 h</sub> (μM•h) | 110 ± 12                                     |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 111 ± 13                                     |
| AUC <sub>0-4032 h</sub> (μM•h) | 112 ± 13                                     |
| AUC <sub>0-4368 h</sub> (μM•h) | 112 ± 13                                     |
| AUC <sub>inf</sub> (μM•h)      | 113 ± 12                                     |
| t <sub>1/2</sub> (天)           | 25.5 ± 5.5                                   |
| C <sub>max</sub> (nM)          | 155 ± 30                                     |
| T <sub>max</sub> (h)           | 448 ± 97                                     |

表25.在皮下投與6 mg/kg劑量之後米格魯犬中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 3.00  | 2.26     | BLQ  | 3.25 | 2.75 | 2.26 |
| 8.00  | 8.26     | 11.6 | 11.4 | 10.4 | 1.9  |
| 24.0  | 22.3     | 25.7 | 22.6 | 23.5 | 1.9  |
| 48.0  | 37.1     | 27.9 | 29.4 | 31.5 | 4.9  |
| 72.0  | 32.8     | 29.6 | 31.5 | 31.3 | 1.6  |
| 96.0  | 39.5     | 28.8 | 29.6 | 32.6 | 6.0  |
| 168   | 41.8     | 34.5 | 41.4 | 39.2 | 4.1  |
| 336   | 99.2     | 125  | 164  | 129  | 32.6 |
| 504   | 122      | 179  | 151  | 151  | 28.5 |
| 672   | 95.3     | 135  | 135  | 122  | 22.9 |
| 840   | 53.3     | 51.7 | 71.6 | 58.9 | 11.1 |
| 1008  | 29.1     | 32.0 | 29.6 | 30.2 | 1.6  |
| 1344  | 26.9     | 22.1 | 22.5 | 23.8 | 2.7  |
| 1680  | 13.7     | 9.9  | 13.4 | 12.3 | 2.1  |
| 2016  | 8.9      | 5.4  | 11.1 | 8.5  | 2.9  |
| 2352  | 4.5      | 4.2  | 5.4  | 4.7  | 0.6  |

|      |     |     |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 2688 | 2.1 | 2.0 | 4.0 | 2.7 | 1.1 |
| 3024 | 2.5 | 1.6 | 2.9 | 2.3 | 0.7 |
| 3360 | 1.5 | 1.3 | 1.2 | 1.3 | 0.2 |
| 3696 | BLQ | BLQ | BLQ | NC  | NC  |
| 4032 | BLQ | BLQ | BLQ | NC  | NC  |

表26.在單次SC給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 3)

|                                |                                              |
|--------------------------------|----------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 300                                          |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.167                                        |
| 劑量(mg/kg)                      | 50                                           |
| 媒劑                             | 31.7 w/w%水、66.7 w/w% PEG 300及1.6 w/w%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 3.66 ± 4.29                                  |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 24.5 ± 5.4                                   |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 50.1 ± 9.2                                   |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 137 ± 27                                     |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 237 ± 52                                     |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 331 ± 85                                     |
| AUC <sub>0-1680 h</sub> (μM•h) | 423 ± 96                                     |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 554 ± 113                                    |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 646 ± 121                                    |
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 700 ± 121                                    |
| AUC <sub>0-4704 h</sub> (μM•h) | 720 ± 120                                    |

表27.在皮下投與50 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差 |
|-------|----------|------|------|------|-----|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |     |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC  |
| 1.00  | 51.4     | 48.4 | 54.4 | 51.4 | 3.0 |
| 3.00  | 141      | 109  | 97.1 | 116  | 23  |
| 8.00  | 170      | 142  | 153  | 155  | 14  |
| 24.0  | 222      | 169  | 189  | 193  | 27  |
| 48.0  | 265      | 138  | 187  | 197  | 64  |
| 72.0  | 187      | 116  | 142  | 148  | 36  |
| 96.0  | 164      | 90.1 | 155  | 136  | 40  |
| 168   | 100      | 80.1 | 132  | 104  | 26  |
| 336   | 194      | 170  | 238  | 201  | 35  |
| 504   | 241      | 210  | 343  | 265  | 70  |
| 672   | 274      | 275  | 375  | 308  | 58  |
| 840   | 285      | 278  | 362  | 308  | 47  |
| 1008  | 221      | 126  | 427  | 258  | 154 |
| 1344  | 272      | 282  | 350  | 301  | 42  |
| 1680  | 221      | 246  | 284  | 250  | 32  |
| 2016  | 138      | 191  | 213  | 181  | 39  |

|      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|
| 2352 | 122  | 176  | 197  | 165  | 38   |
| 2688 | 113  | 155  | 156  | 141  | 25   |
| 3024 | 81.4 | 121  | 94.9 | 99.1 | 20.1 |
| 3360 | 81.1 | 74.6 | 76.5 | 77.4 | 3.3  |
| 3696 | 72.2 | 62.3 | 70.7 | 68.4 | 5.3  |
| 4032 | 56.6 | 55.8 | 44.5 | 52.3 | 6.8  |
| 4704 | 35.9 | 31.3 | 23.4 | 30.2 | 6.3  |

W. 18.80 w/w% 水、40.25 w/w% PEG 300、34.38 w/w% 式(Ia) 化合物之鈉鹽、5.00 w/w% 乙醇及1.57 w/w% 泊洛沙姆188溶液(約400 mg/mL式(Ia)化合物)

【0370】 製備具有18.80 w/w% 水、40.25 w/w% PEG 300、34.38 w/w% 式(Ia) 化合物之鈉鹽、5.00 w/w% 乙醇及1.57 w/w% 泊洛沙姆188之約400 mg/mL式(Ia) 化合物溶液。將溶液以約12 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性米格魯犬且以約50 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性威斯達漢大鼠。測定藥物動力學概況，且犬之結果概述於表與表中，而大鼠之結果概述於以下表與表中。

表28.在單次SC給藥之後雄性米格魯犬中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 3)

|                                |                                                            |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 400                                                        |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.03                                                       |
| 劑量(mg/kg)                      | 12                                                         |
| 媒劑                             | 28.7 w/w% 水、61.3 w/w% PEG 300、7.6 w/w% 乙醇及2.4 w/w% 泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 0.505 ± 0.194                                              |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 6.82 ± 3.38                                                |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 65.1 ± 43.1                                                |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 123 ± 54                                                   |
| AUC <sub>0-1680 h</sub> (μM•h) | 142 ± 50                                                   |
| AUC <sub>0-2016 h</sub> (μM•h) | 154 ± 47                                                   |
| AUC <sub>0-2253 h</sub> (μM•h) | 164 ± 44                                                   |
| AUC <sub>0-2688 h</sub> (μM•h) | 170 ± 42                                                   |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 174 ± 41                                                   |
| AUC <sub>0-4032 h</sub> (μM•h) | 181 ± 39                                                   |
| AUC <sub>0-4368 h</sub> (μM•h) | 182 ± 38                                                   |
| AUC <sub>inf</sub> (μM•h)      | NA                                                         |
| t <sub>1/2</sub> (天)           | NA                                                         |
| C <sub>max</sub> (nM)          | 200 ± 90                                                   |
| T <sub>max</sub> (h)           | 784 ± 513                                                  |

表29.在皮下投與12 mg/kg劑量之後米格魯犬中式(Ia)化合物之血漿

濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 3.00  | 3.45     | 2.80 | 5.26 | 3.84 | 1.27 |
| 8.00  | 16.6     | 10.0 | 27.4 | 18.0 | 8.78 |
| 24.0  | 35.4     | 27.0 | 50.9 | 37.8 | 12.1 |
| 48.0  | 40.2     | 31.7 | 72.7 | 48.2 | 21.6 |
| 72.0  | 36.8     | 25.8 | 83.3 | 48.6 | 30.5 |
| 96.0  | 31.8     | 23.1 | 75.7 | 43.5 | 28.2 |
| 168   | 53.2     | 18.5 | 49.3 | 40.3 | 19.0 |
| 336   | 284      | 33.1 | 82.4 | 133  | 133  |
| 504   | 187      | 26.4 | 150  | 121  | 84.1 |
| 672   | 179      | 46.3 | 210  | 145  | 87.0 |
| 840   | 90.9     | 46.3 | 110  | 82.4 | 32.7 |
| 1008  | 80.7     | 55.3 | 79.1 | 71.7 | 14.2 |
| 1344  | 72.3     | 105  | 64.9 | 80.7 | 21.3 |
| 1680  | 28.8     | 42.5 | 33.3 | 34.9 | 7.0  |
| 2016  | 25.8     | 46.8 | 33.3 | 35.3 | 10.6 |
| 2352  | 16.8     | 29.2 | 19.7 | 21.9 | 6.5  |
| 2688  | 9.87     | 18.3 | 11.6 | 13.3 | 4.5  |
| 3024  | 10.5     | 14.8 | 8.8  | 11.4 | 3.1  |
| 3360  | 6.7      | 10.0 | 5.4  | 7.4  | 2.4  |
| 3696  | 4.1      | 6.9  | 3.3  | 4.7  | 1.9  |
| 4032  | 4.3      | 9.0  | 3.6  | 5.6  | 2.9  |
| 4368  | 4.0      | 10.1 | 3.0  | 5.7  | 3.8  |

表30.在單次SC給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參

數(平均值±標準差，n = 3)

|                                |                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 400                                                     |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.125                                                   |
| 劑量(mg/kg)                      | 50                                                      |
| 媒劑                             | 28.7 w/w%水、61.3 w/w% PEG 300、7.6 w/w%乙醇及2.4 w/w%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 2.00 ± 0.58                                             |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 21.6 ± 4.5                                              |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 45.9 ± 11.9                                             |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 124 ± 32                                                |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 215 ± 45                                                |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 306 ± 65                                                |
| AUC <sub>0-1680 h</sub> (μM•h) | 401 ± 86                                                |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 540 ± 114                                               |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 647 ± 126                                               |

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 730 ± 131 |
| AUC <sub>0-4704 h</sub> (μM•h) | 765 ± 131 |

表31.在皮下投與50 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 46.2     | 18.8 | 26.7 | 30.6 | 14.1 |
| 3.00  | 73.8     | 36.4 | 50.0 | 53.4 | 18.9 |
| 8.00  | 109      | 45.9 | 75.8 | 76.9 | 31.6 |
| 24.0  | 127      | 90.1 | 144  | 120  | 28   |
| 48.0  | 128      | 127  | 201  | 152  | 42   |
| 72.0  | 112      | 169  | 176  | 152  | 35   |
| 96.0  | 98.6     | 150  | 164  | 138  | 34   |
| 168   | 80.0     | 121  | 154  | 118  | 37   |
| 336   | 123      | 166  | 224  | 171  | 51   |
| 504   | 194      | 228  | 321  | 248  | 66   |
| 672   | 217      | 239  | 328  | 261  | 59   |
| 840   | 273      | 283  | 313  | 290  | 21   |
| 1008  | 176      | 239  | 302  | 239  | 63   |
| 1344  | 260      | 284  | 370  | 305  | 58   |
| 1680  | 206      | 242  | 335  | 261  | 67   |
| 2016  | 163      | 193  | 247  | 201  | 43   |
| 2352  | 164      | 144  | 179  | 162  | 18   |
| 2688  | 170      | 135  | 214  | 173  | 40   |
| 3024  | 145      | 106  | 143  | 131  | 22   |
| 3360  | 151      | 90.5 | 144  | 129  | 33   |
| 3696  | 133      | 76.3 | 112  | 107  | 29   |
| 4032  | 147      | 55.5 | 90.0 | 97.5 | 46.2 |
| 4704  | 84.2     | 34.6 | 54.8 | 57.9 | 24.9 |

X. 16.29 w/w % 水、34.88 w/w % PEG 300、41.92 w/w % 式(Ia) 化合物之鈉鹽、5.00 w/w % 乙醇及1.91 w/w % 泊洛沙姆188溶液(約500 mg/mL式(Ia)化合物)

【0371】 製備具有16.29 w/w % 水、34.88 w/w % PEG 300、41.92 w/w % 式(Ia) 化合物之鈉鹽、5.00 w/w % 乙醇及1.91 w/w % 泊洛沙姆188之約500 mg/mL式(Ia) 化合物溶液。將溶液以約12 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性米格魯犬且以約50 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性威斯達漢大鼠。測定藥物動力學概況，且犬之結果概述於表與表中，而大鼠之結果概

述於以下表與表中。

表32.在單次SC給藥之後雄性米格魯犬中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 3)

|                                |                                                        |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 500                                                    |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.024                                                  |
| 劑量(mg/kg)                      | 12                                                     |
| 媒劑                             | 28 w/w%水、60.1 w/w% PEG 300、8.6 w/w% 乙醇及3.3 w/w%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 0.663 ± 0.157                                          |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 6.01 ± 1.87                                            |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 46.1± 32.5                                             |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 90.8 ± 60                                              |
| AUC <sub>0-1680 h</sub> (μM•h) | 106 ± 68                                               |
| AUC <sub>0-2016 h</sub> (μM•h) | 116 ± 75                                               |
| AUC <sub>0-2253 h</sub> (μM•h) | 124 ± 44                                               |
| AUC <sub>0-2688 h</sub> (μM•h) | 130 ± 83                                               |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 135 ± 86                                               |
| AUC <sub>0-4032 h</sub> (μM•h) | 145 ± 90                                               |
| AUC <sub>0-4368 h</sub> (μM•h) | 148 ± 91                                               |
| AUC <sub>inf</sub> (μM•h)      | NA                                                     |
| t <sub>1/2</sub> (天)           | NA                                                     |
| C <sub>max</sub> (nM)          | 125 ± 95                                               |
| T <sub>max</sub> (h)           | 560 ± 97                                               |

表33.在皮下投與12 mg/kg劑量之後米格魯犬中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |      |
| 1.00  | 18.3     | 11.9 | 6.00 | 12.1 | 6.15 |
| 3.00  | 19.4     | 16.3 | 9.86 | 15.2 | 4.87 |
| 8.00  | 22.3     | 34.2 | 21.8 | 26.1 | 7.02 |
| 24.0  | 32.8     | 51.1 | 35.2 | 39.7 | 9.95 |
| 48.0  | 39.8     | 59.5 | 34.8 | 44.7 | 13.1 |
| 72.0  | 33.0     | 54.0 | 22.6 | 36.5 | 16.0 |
| 96.0  | 40.3     | 34.6 | 19.2 | 31.4 | 10.9 |
| 168   | 37.9     | 56.3 | 23.5 | 39.2 | 16.4 |
| 336   | 40.1     | 90.4 | 20.5 | 50.3 | 36.1 |
| 504   | 78.8     | 225  | 36.8 | 114  | 98.8 |
| 672   | 114      | 191  | 25.6 | 110  | 82.8 |
| 840   | 89.6     | 82.3 | 12.4 | 61.4 | 42.6 |
| 1008  | 98.7     | 93.8 | 12.5 | 68.3 | 48.4 |
| 1344  | 77.2     | 58.0 | 10.2 | 48.5 | 34.5 |
| 1680  | 56.5     | 48.5 | 8.2  | 37.7 | 25.9 |
| 2016  | 37.2     | 27.9 | 5.1  | 23.4 | 16.5 |

|      |      |      |     |      |      |
|------|------|------|-----|------|------|
| 2352 | 41.2 | 26.5 | 5.3 | 24.3 | 18.1 |
| 2688 | 19.0 | 19.5 | 5.2 | 14.6 | 8.1  |
| 3024 | 19.9 | 17.3 | 6.7 | 14.6 | 7.0  |
| 3360 | 12.3 | 11.8 | 4.6 | 9.6  | 4.3  |
| 3696 | 8.3  | 13.1 | 4.2 | 8.6  | 4.4  |
| 4032 | 8.5  | 12.3 | 4.0 | 8.3  | 4.2  |
| 4368 | 8.0  | 7.9  | 3.3 | 6.4  | 2.7  |

表34.在單次SC給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 3)

|                                |                                                       |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 500                                                   |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.1                                                   |
| 劑量(mg/kg)                      | 50                                                    |
| 媒劑                             | 28 w/w%水、60.1 w/w% PEG 300、8.6 w/w%乙醇及3.3 w/w%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 2.82 ± 0.53                                           |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 30.1 ± 5.1                                            |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 64.5 ± 11.4                                           |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 152 ± 23                                              |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 244 ± 29                                              |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 329 ± 35                                              |
| AUC <sub>0-1680 h</sub> (μM•h) | 416 ± 47                                              |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 549 ± 64                                              |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 659 ± 80                                              |
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 761 ± 84                                              |
| AUC <sub>0-4704 h</sub> (μM•h) | 806 ± 83                                              |

表35.在皮下投與50 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 62.6     | 30.6 | 47.1 | 46.8 | 16.0 |
| 3.00  | 89.0     | 57.8 | 86.0 | 77.6 | 17.2 |
| 8.00  | 115      | 75.9 | 97.7 | 96.2 | 19.6 |
| 24.0  | 164      | 151  | 237  | 184  | 46   |
| 48.0  | 209      | 165  | 254  | 209  | 45   |
| 72.0  | 207      | 153  | 237  | 199  | 43   |
| 96.0  | 193      | 166  | 201  | 187  | 18   |
| 168   | 204      | 134  | 189  | 176  | 37   |
| 336   | 269      | 185  | 246  | 233  | 43   |
| 504   | 311      | 239  | 261  | 270  | 37   |
| 672   | 312      | 246  | 252  | 270  | 37   |
| 840   | 361      | 282  | 239  | 294  | 62   |
| 1008  | 209      | 312  | 183  | 235  | 68   |
| 1344  | 314      | 321  | 182  | 272  | 78   |

|      |      |      |     |      |      |
|------|------|------|-----|------|------|
| 1680 | 206  | 310  | 224 | 247  | 56   |
| 2016 | 161  | 248  | 169 | 193  | 48   |
| 2352 | 111  | 222  | 141 | 158  | 57   |
| 2688 | 141  | 205  | 157 | 168  | 33   |
| 3024 | 127  | 187  | 168 | 161  | 31   |
| 3360 | 122  | 171  | 178 | 157  | 31   |
| 3696 | 121  | 138  | 144 | 134  | 12   |
| 4032 | 97.5 | 132  | 175 | 135  | 39   |
| 4704 | 79.4 | 68.0 | 119 | 88.8 | 26.8 |

**Y. 20.90 w/w% 水、44.72 w/w% PEG 300及34.38 w/w% 式(Ia)**

**化合物之鈉鹽溶液(約400 mg/mL式(Ia)化合物)**

【0372】 製備具有20.90 w/w% 水、44.72 w/w% PEG 300及34.38 w/w% 式(Ia)化合物之鈉鹽之約400 mg/mL式(Ia)化合物溶液。將溶液以約12 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性米格魯犬且以約50 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性威斯達漢大鼠。測定藥物動力學概況，且犬之結果概述於表與表中，而大鼠之結果概述於以下表與表中。

**表36.在單次SC給藥之後雄性米格魯犬中式(Ia)化合物之PK參數(平**

**均值±標準差，n = 3)**

|                                |                                 |
|--------------------------------|---------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 400                             |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.03                            |
| 劑量(mg/kg)                      | 12                              |
| 媒劑                             | 31.85 w/w% 水、68.15 w/w% PEG 300 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 0.996 ± 0.513                   |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 9.61 ± 2.6                      |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 27.4 ± 1.9                      |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 100 ± 7.2                       |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 146 ± 11                        |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 172 ± 16                        |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 200 ± 19                        |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 207 ± 19                        |
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 210 ± 18                        |

表37.在皮下投與12 mg/kg劑量之後米格魯犬中式(Ia)化合物之血漿

濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |      |
| 1.00  | 19.2     | 6.79 | 2.84 | 9.61 | 8.54 |
| 3.00  | 31.9     | 14.3 | 7.45 | 17.9 | 12.6 |
| 8.00  | 52.5     | 30.0 | 19.1 | 33.9 | 17.0 |
| 24.0  | 109      | 56.1 | 44.7 | 69.9 | 34.3 |
| 48.0  | 109      | 72.8 | 49.4 | 77.1 | 30.0 |
| 72.0  | 73.6     | 60.2 | 41.7 | 58.5 | 16.0 |
| 96.0  | 73.8     | 61.3 | 40.0 | 58.4 | 17.1 |
| 168   | 41.2     | 49.2 | 53.1 | 47.8 | 6.07 |
| 336   | 163      | 145  | 185  | 164  | 20.0 |
| 504   | 247      | 230  | 267  | 248  | 18.5 |
| 672   | 229      | 182  | 204  | 205  | 23.5 |
| 840   | 136      | 116  | 118  | 123  | 11.0 |
| 1008  | 119      | 83.6 | 84.7 | 95.8 | 20.1 |
| 1334  | 70.5     | 49.0 | 55.0 | 58.2 | 11.1 |
| 1680  | 27.2     | 26.1 | 32.0 | 28.4 | 3.1  |
| 2016  | 17.7     | 16.0 | 22.2 | 18.6 | 3.2  |
| 2352  | 18.1     | 14.0 | 14.0 | 15.4 | 2.4  |
| 2688  | 8.23     | 10.3 | 9.88 | 9.47 | 1.09 |
| 3024  | 5.55     | 6.06 | 6.84 | 6.15 | 0.65 |
| 3360  | 3.54     | 7.18 | 4.62 | 5.11 | 1.87 |
| 3696  | 2.18     | 5.38 | 3.71 | 3.76 | 1.60 |

表38.在單次SC給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參

數(平均值±標準差，n = 4)

|                                |                                |
|--------------------------------|--------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 400                            |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.125                          |
| 劑量(mg/kg)                      | 50                             |
| 媒劑                             | 31.85 w/w%水、68.15 w/w% PEG 300 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 1.66 ± 0.32                    |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 15.7 ± 4.7                     |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 31.6 ± 10.9                    |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 74.9 ± 33.7                    |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 128 ± 64                       |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 182 ± 100                      |
| AUC <sub>0-1680 h</sub> (μM•h) | 230 ± 132                      |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 312 ± 181                      |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 389 ± 229                      |
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 454 ± 255                      |

**表39.在皮下投與50 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 4)**

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   | 4號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 28.7     | 22.1 | 39.4 | 24.1 | 28.6 | 7.73 |
| 3.00  | 51.3     | 39.2 | 68.9 | 49.5 | 52.2 | 12.3 |
| 8.00  | 62.1     | 66.8 | 80.4 | 53.7 | 65.8 | 11.2 |
| 24.0  | 72.1     | 110  | 116  | 74.5 | 93.2 | 23.1 |
| 48.0  | 83.0     | 113  | 154  | 88.9 | 110  | 32.2 |
| 72.0  | 87.1     | 126  | 149  | 75.4 | 109  | 34.1 |
| 96.0  | 81.8     | 109  | 129  | 61.5 | 95.3 | 29.7 |
| 168   | 67.9     | 102  | 120  | 52.8 | 85.7 | 30.8 |
| 336   | 81.5     | 116  | 159  | 56.9 | 103  | 44.3 |
| 504   | 97.0     | 151  | 214  | 60.5 | 131  | 66.9 |
| 672   | 94.7     | 147  | 289  | 73.9 | 151  | 96.9 |
| 840   | 102      | 184  | 266  | 78.0 | 158  | 85.4 |
| 1008  | 88.4     | 185  | 295  | 80.2 | 162  | 101  |
| 1344  | 89.4     | 175  | 314  | 57.7 | 159  | 115  |
| 1680  | 71.7     | 161  | 226  | 68.3 | 132  | 76.1 |
| 2016  | 58.4     | 130  | 217  | 63.8 | 117  | 74.0 |
| 2352  | 57.5     | 130  | 209  | 74.0 | 118  | 68.4 |
| 2688  | 57.2     | 122  | 233  | 62.0 | 119  | 81.8 |
| 3024  | 49.5     | 122  | 178  | 71.9 | 105  | 57.1 |
| 3360  | 45.1     | 107  | 146  | 82.8 | 95.2 | 42.4 |
| 3696  | 46.7     | 84.9 | 120  | 110  | 90.4 | 32.7 |

**Z. 19.90 w/w % 水、42.59 w/w % PEG 300、34.38 w/w % 式(Ia) 化合物之鈉鹽及3.13 w/w % 泊洛沙姆188溶液(約400 mg/mL式(Ia)化合物)**

**【0373】** 製備具有19.90 w/w % 水、42.59 w/w % PEG 300、34.38 w/w % 式(Ia) 化合物之鈉鹽及3.13 w/w % 泊洛沙姆188之約400 mg/mL式(Ia) 化合物溶液。將溶液以約12 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性米格魯犬且以約50 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性威斯達漢大鼠。測定藥物動力學概況，且犬之結果概述於表與表中，而大鼠之結果概述於以下表與表中。

表40.在單次SC給藥之後雄性米格魯犬中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 3)

|                                |                                                 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 400                                             |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.03                                            |
| 劑量(mg/kg)                      | 12                                              |
| 媒劑                             | 30.33 w/w%水、64.91 w/w% PEG 300、4.76 w/w%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 1.02 ± 0.58                                     |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 10.6 ± 4.9                                      |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 30.1 ± 14.8                                     |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 92.7 ± 31.0                                     |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 125 ± 31                                        |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 147 ± 32                                        |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 170 ± 33                                        |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 175 ± 32                                        |
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 177 ± 31                                        |

表41.在皮下投與12 mg/kg劑量之後米格魯犬中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 1.66     | BLQ  | 1.50 | 1.58 | NC   |
| 3.00  | 8.73     | 2.95 | 5.82 | 5.83 | 2.89 |
| 8.00  | 57.8     | 16.2 | 28.1 | 34.0 | 21.4 |
| 24.0  | 124      | 38.2 | 79.2 | 80.5 | 42.9 |
| 48.0  | 88.2     | 37.9 | 58.7 | 61.6 | 25.3 |
| 72.0  | 89.8     | 46.5 | 59.0 | 65.1 | 22.3 |
| 96.0  | 91.9     | 36.2 | 83.7 | 70.6 | 30.1 |
| 168   | 75.5     | 10.5 | 95.8 | 60.6 | 44.6 |
| 336   | 211      | 84.0 | 220  | 172  | 76.1 |
| 504   | 301      | 162  | 221  | 228  | 69.8 |
| 672   | 144      | 133  | 75.2 | 117  | 37.0 |
| 840   | 107      | 112  | 68.2 | 95.7 | 24.0 |
| 1008  | 93.3     | 83.7 | 62.8 | 79.9 | 15.6 |
| 1334  | 51.6     | 52.8 | 46.1 | 50.2 | 3.57 |
| 1680  | 29.7     | 29.2 | 13.8 | 24.2 | 9.0  |
| 2016  | 20.4     | 15.4 | 9.67 | 15.2 | 5.4  |
| 2352  | 7.04     | 14.4 | 5.12 | 8.85 | 4.9  |
| 2688  | 4.59     | 9.89 | 3.70 | 6.06 | 3.35 |
| 3024  | 3.65     | 6.54 | 6.65 | 5.61 | 1.70 |
| 3360  | 2.04     | 5.86 | 2.32 | 3.41 | 2.13 |
| 3696  | 1.20     | 2.94 | 1.12 | 1.75 | 1.03 |

表42.在單次SC給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 4)

|                                |                                                 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 400                                             |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.125                                           |
| 劑量(mg/kg)                      | 50                                              |
| 媒劑                             | 30.33 w/w%水、64.91 w/w% PEG 300、4.76 w/w%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 2.37 ± 1.60                                     |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 23.9 ± 12.4                                     |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 49.4 ± 25.4                                     |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 106 ± 49                                        |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 163 ± 68                                        |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 214 ± 85                                        |
| AUC <sub>0-1680 h</sub> (μM•h) | 259 ± 99                                        |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 344 ± 117                                       |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 435 ± 129                                       |
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 544 ± 156                                       |

表43.在皮下投與50 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 4)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   | 4號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 43.8     | 17.5 | 21.7 | 83.6 | 41.7 | 30.3 |
| 3.00  | 70.7     | 41.0 | 36.7 | 133  | 70.3 | 44.4 |
| 8.00  | 71.8     | 45.9 | 48.0 | 178  | 85.9 | 62.5 |
| 24.0  | 130      | 84.5 | 82.4 | 281  | 144  | 93.6 |
| 48.0  | 176      | 127  | 84.5 | 271  | 165  | 80.2 |
| 72.0  | 140      | 127  | 90.0 | 295  | 163  | 90.5 |
| 96.0  | 138      | 123  | 83.1 | 245  | 147  | 69.1 |
| 168   | 130      | 122  | 65.0 | 222  | 135  | 65.0 |
| 336   | 152      | 140  | 86.4 | 299  | 169  | 91.0 |
| 504   | 152      | 140  | 98.2 | 275  | 166  | 076  |
| 672   | 163      | 155  | 136  | 235  | 172  | 43.3 |
| 840   | 156      | 144  | 128  | 267  | 174  | 63.2 |
| 1008  | 137      | 136  | 139  | 244  | 164  | 53.3 |
| 1344  | 113      | 110  | 110  | 220  | 138  | 54.5 |
| 1680  | 108      | 115  | 116  | 169  | 127  | 28.2 |
| 2016  | 111      | 137  | 93.8 | 165  | 127  | 31.1 |
| 2352  | 101      | 117  | 122  | 167  | 127  | 28.3 |
| 2688  | 118      | 117  | 158  | 172  | 141  | 28.0 |
| 3024  | 110      | 115  | 151  | 154  | 133  | 23.2 |
| 3360  | 109      | NS   | 158  | 133  | 133  | 24.5 |
| 3696  | 91.2     | NS   | 163  | 150  | 135  | 38.3 |

AA. 18.91 w/w% 水、40.46 w/w% PEG 300、34.38 w/w% 式(Ia) 化合物之鈉鹽及6.25 w/w% 泊洛沙姆188溶液(約400 mg/mL式(Ia)化合物)

【0374】 製備具有18.91 w/w% 水、40.46 w/w% PEG 300、34.38 w/w% 式(Ia) 化合物之鈉鹽及6.25 w/w% 泊洛沙姆188之約400 mg/mL式(Ia)化合物溶液。將溶液以約12 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性米格魯犬且以約50 mg/kg之劑量位準皮下投與至雄性威斯達漢大鼠。測定藥物動力學概況，且犬之結果概述於表與表中，而大鼠之結果概述於以下表與表中。

表44.在單次SC給藥之後雄性米格魯犬中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 3)

|                                |                                                 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 400                                             |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.03                                            |
| 劑量(mg/kg)                      | 12                                              |
| 媒劑                             | 28.81 w/w%水、61.66 w/w% PEG 300、9.53 w/w%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 1.57 ± 0.56                                     |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 22.2 ± 7.0                                      |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 46.3 ± 9.4                                      |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 108 ± 26                                        |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 149 ± 31                                        |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 171 ± 33                                        |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 195 ± 35                                        |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 200 ± 35                                        |
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 208 ± 47                                        |

表45.在皮下投與12 mg/kg劑量之後米格魯犬中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 3)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 3.54     | 2.52 | 5.95 | 4.00 | 1.76 |
| 3.00  | 12.6     | 7.87 | 21.0 | 13.8 | 6.65 |
| 8.00  | 45.1     | 24.8 | 57.0 | 42.3 | 16.3 |
| 24.0  | 118      | 98.3 | 187  | 134  | 46.6 |

|      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|
| 48.0 | 102  | 148  | 194  | 148  | 46.0 |
| 72.0 | 97.2 | 102  | 207  | 135  | 62.1 |
| 96.0 | 140  | 141  | 258  | 180  | 67.8 |
| 168  | 106  | 88.7 | 108  | 101  | 10.6 |
| 336  | 204  | 147  | 204  | 185  | 32.9 |
| 504  | 202  | 105  | 239  | 182  | 69.2 |
| 672  | 157  | 161  | 232  | 183  | 42.2 |
| 840  | 103  | 99.7 | 124  | 109  | 13.2 |
| 1008 | 77.6 | 84.5 | 94.2 | 85.4 | 8.34 |
| 1334 | 35.8 | 54.6 | 52.4 | 47.6 | 10.3 |
| 1680 | 24.0 | 26.5 | 33.5 | 28.0 | 4.9  |
| 2016 | 10.2 | 18.6 | 17.4 | 15.4 | 4.5  |
| 2352 | 6.79 | 10.8 | 13.8 | 10.5 | 3.5  |
| 2688 | 3.21 | 7.11 | 6.09 | 5.47 | 2.02 |
| 3024 | 1.90 | 4.39 | 4.33 | 3.54 | 1.42 |
| 3360 | 1.23 | 2.57 | 2.10 | 1.97 | 0.68 |
| 3696 | BLQ  | 1.63 | 1.49 | 1.56 | NC   |

表46.在單次SC給藥之後雄性威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之PK參數(平均值±標準差，n = 4)

|                                |                                                 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|
| 給藥濃度(mg/mL)                    | 400                                             |
| 給藥體積(mL/kg)                    | 0.125                                           |
| 劑量(mg/kg)                      | 50                                              |
| 媒劑                             | 28.81 w/w%水、61.66 w/w% PEG 300、9.53 w/w%泊洛沙姆188 |
| AUC <sub>0-24 h</sub> (μM•h)   | 3.44 ± 0.69                                     |
| AUC <sub>0-168 h</sub> (μM•h)  | 32.4 ± 7.6                                      |
| AUC <sub>0-336 h</sub> (μM•h)  | 55.2 ± 16.3                                     |
| AUC <sub>0-672 h</sub> (μM•h)  | 98.0 ± 30.4                                     |
| AUC <sub>0-1008 h</sub> (μM•h) | 136 ± 36                                        |
| AUC <sub>0-1344 h</sub> (μM•h) | 167 ± 41                                        |
| AUC <sub>0-2352 h</sub> (μM•h) | 190 ± 45                                        |
| AUC <sub>0-3024 h</sub> (μM•h) | 240 ± 59                                        |
| AUC <sub>0-3696 h</sub> (μM•h) | 289 ± 76                                        |

表47.在皮下投與50 mg/kg劑量之後威斯達漢大鼠中式(Ia)化合物之血漿濃度-時間資料(平均值±標準差，n = 4)

| 時間(h) | 血漿濃度(nM) |      |      |      | 平均值  | 標準差  |
|-------|----------|------|------|------|------|------|
|       | 1號       | 2號   | 3號   | 4號   |      |      |
| 0     | BLQ      | BLQ  | BLQ  | BLQ  | NC   | NC   |
| 1.00  | 29.0     | 36.7 | 45.6 | 32.4 | 35.9 | 7.18 |
| 3.00  | 67.9     | 61.1 | 94.5 | 54.3 | 69.5 | 17.6 |
| 8.00  | 109      | 102  | 159  | 119  | 122  | 25.5 |
| 24.0  | 259      | 163  | 281  | 228  | 233  | 51.3 |
| 48.0  | 272      | 174  | 310  | 246  | 251  | 57.4 |
| 72.0  | 231      | 144  | 267  | 265  | 227  | 57.6 |

|      |      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|------|
| 96.0 | 211  | 130  | 238  | 226  | 201  | 48.8 |
| 168  | 131  | 86.2 | 178  | 168  | 141  | 41.6 |
| 336  | 95.2 | 70.2 | 235  | 120  | 130  | 72.8 |
| 504  | 136  | 91.2 | 192  | 105  | 131  | 44.7 |
| 672  | 130  | 93.1 | 141  | 105  | 117  | 22.1 |
| 840  | 170  | 92.9 | 122  | 87.7 | 118  | 37.7 |
| 1008 | 134  | 92.1 | 120  | 67.1 | 103  | 29.8 |
| 1344 | 93.0 | 79.3 | 88.8 | 47.2 | 77.1 | 20.7 |
| 1680 | 77.7 | 61.2 | 78.1 | 38.2 | 63.8 | 18.8 |
| 2016 | 111  | 80.1 | 83.2 | 38.5 | 78.2 | 29.9 |
| 2352 | 96.8 | 65.9 | 103  | 36.0 | 75.4 | 30.9 |
| 2688 | 107  | 63.3 | 89.6 | 38.5 | 74.6 | 30.0 |
| 3024 | 81.7 | 70.5 | 89.5 | 37.6 | 69.8 | 22.9 |
| 3360 | 85.4 | 53.7 | 78.7 | 38.4 | 64.1 | 21.9 |
| 3696 | 81.4 | 52.8 | 92.7 | 35.9 | 65.7 | 26.0 |

【0375】 應瞭解，為了清楚起見而在單獨實施例之情形下描述之本發明之某些特點亦可組合地提供於單一實施例中。相反地，為了簡便起見而在單一實施例之情形下描述之本發明之各種特點亦可單獨地或以任何合適亞組合形式提供。

【0376】 包括公開案、專利及專利文獻之所有參考文獻皆以引用之方式併入本文中，如同個別地以引用之方式併入一般。本發明提供對各種實施例及技術之提及。然而，應理解，可作出許多變化及修改，同時該等變化及修改保持在本發明之精神及範疇內。

【序列表】

<110> 美商基利科學股份有限公司(Gilead Sciences, Inc.)

<120> 預防HIV之蛋白殼抑制劑

<150> US 63/028,804

<151> 2020-05-22

<150> US 62/940,535

<151> 2019-11-26

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 22

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 1

gtctgcgtca tctggtgcat tc 22

<210> 2

<211> 29

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 2

cactaggtgt ctctgcacta tctgttttg 29

<210> 3

<211> 32

<212> DNA

<213> 人工

<220>

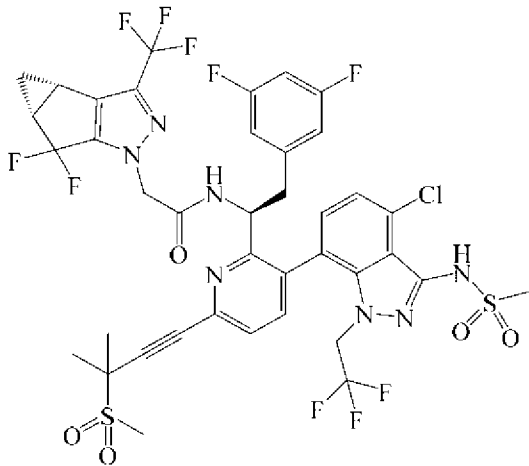
<223> 合成寡核苷酸

<400> 3

cttcctcagt gtgtttcact ttctcttctg cg

【請求項1】

一種式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，



**(Ia)**

其係用於製備預防個體之HIV感染之醫藥品，其中：

該醫藥品係用於以約309 mg/mL之濃度皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或

其中該醫藥品係用於以約400 mg/mL之濃度皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或

其中該醫藥品係用於以約500 mg/mL之濃度皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或

該醫藥品係用於以約400 mg/mL至約500 mg/mL之濃度肌內投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於以約309 mg/mL之濃度皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於以約400 mg/mL至約500 mg/mL之濃度肌內投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於以約400 mg/mL之濃度肌內投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於以約500 mg/mL之濃度肌內投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項6】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於以約400 mg/mL之濃度皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項7】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於以約500 mg/mL之濃度皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項8】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於以約2000 mg或約2500 mg之劑量肌內投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項9】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於作為單一療法。

【請求項10】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於向該個體事件驅動性(event driven)投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項11】

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於暴露前預防(PrEP)。

**【請求項12】**

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於暴露後預防(PEP)。

**【請求項13】**

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於暴露前預防(PrEP)及暴露後預防(PEP)。

**【請求項14】**

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於在該個體暴露於該HIV之前投與。

**【請求項15】**

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於在該個體暴露於該HIV之前約14天至約一天投與一次。

**【請求項16】**

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於在該個體暴露於該HIV之前約72小時至約1小時投與一次。

**【請求項17】**

如請求項11之用途，其中該暴露前預防(PrEP)包含連續PrEP。

**【請求項18】**

如請求項17之用途，其中該連續PrEP包含在該個體暴露於該HIV之前約14天至約1小時每天投與該醫藥品。

**【請求項19】**

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於在該個體暴露於該HIV之時段期間投與。

**【請求項20】**

如請求項19之方法，其中該醫藥品係用於在該個體暴露於該HIV之時段期間約每7天、約每14天、約每21天、約每28天、約每35天或約每42天投與一次。

**【請求項21】**

如請求項19之用途，其中該醫藥品係用於在該個體暴露於該HIV之時段期間約每月、約每2個月、約每3個月、約每6個月或約每12個月投與一次。

**【請求項22】**

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於在該個體最終暴露於該HIV之後投與。

**【請求項23】**

如請求項22之用途，其中該醫藥品係用於在該個體最終暴露於該HIV之後約1小時至約14天投與一次。

**【請求項24】**

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於包含以下之治療：

(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每7天、14天、21天、28天、35天或42天投與一次該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項25】**

如請求項1之用途，其中該醫藥品係用於包含以下之治療：

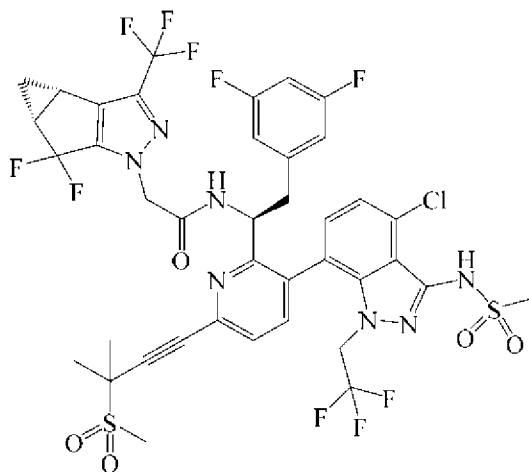
(i) 在該個體暴露於該HIV之前約7天時投與該式(Ia)化合物或其醫

藥學上可接受之鹽；及

(ii) 在暴露於該HIV之時段期間每1個月、2個月、3個月、6個月或12個月投與一次該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項26】

一種式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，



(Ia)

其係用於製備降低個體罹患HIV之風險之醫藥品，其中：

該醫藥品係用於以約309 mg/mL之濃度皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或

其中該醫藥品係用於以約400 mg/mL之濃度皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或

其中該醫藥品係用於以約500 mg/mL之濃度皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；或

該醫藥品係用於以約400 mg/mL至約500 mg/mL之濃度肌內投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項27】

如請求項26之用途，其中該醫藥品係用於以約309 mg/mL之濃度皮

下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項28】

如請求項26之用途，其中該醫藥品係用於以約400 mg/mL至約500 mg/mL之濃度肌內投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項29】

如請求項26之用途，其中該醫藥品係用於以約400 mg/mL之濃度肌內投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項30】

如請求項26之用途，其中該醫藥品係用於以約500 mg/mL之濃度肌內投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項31】

如請求項26之用途，其中該醫藥品係用於以約400 mg/mL之濃度皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項32】

如請求項26之用途，其中該醫藥品係用於以約500 mg/mL之濃度皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項33】

如請求項26之用途，其中該個體罹患HIV之風險比未投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之個體降低至少約75%。

【請求項34】

如請求項1之用途，其中該個體已經判別為處於HIV之性傳染風險下之個體。

【請求項35】

如請求項1之用途，其中該個體為人類。

【請求項36】

如請求項26之用途，其中該個體為人類。

【請求項37】

如請求項1之用途，其中該HIV為HIV-1或HIV-2。

【請求項38】

如請求項26之用途，其中該HIV為HIV-1或HIV-2。

【請求項39】

如請求項1至38中任一項之用途，其中該式(Ia)化合物之該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。

【請求項40】

如請求項1、2、6、7、9至27及31至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以皮下投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液包含約20 w/w%至約30 w/w%水、約48 w/w%至約60 w/w% PEG 300及約11 w/w%至約28 w/w%該式(Ia)化合物之鈉鹽。

【請求項41】

如請求項1、2、6、7、9至27及31至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以皮下投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液包含約23.41 w/w%水、約50.13 w/w% PEG 300及約26.46 w/w%該式(Ia)化合物之鈉鹽。

【請求項42】

如請求項1、2、6、7、9至27及31至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的治療

中，該治療包含每6個月一次投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項43】

如請求項42之用途，其中該治療包含每6個月一次皮下投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該每6個月一次皮下投與係以每次約309 mg/mL之濃度投與該醫藥品2次。

【請求項44】

如請求項1、3至5、8至26、28至30及33至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以肌內投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的治療中，該治療包含每年一次投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項45】

如請求項44之用途，其中該治療包含每年一次肌內投與該式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該每年一次肌內投與係以每次約400 mg/mL至約500 mg/mL之濃度投與該醫藥品2次。

【請求項46】

如請求項1、3至5、8至26、28至30及33至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以肌內投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液包含約10 w/w%至約30 w/w%水、約35 w/w%至約65 w/w% PEG 300及約5 w/w%至約45 w/w%該式(Ia)化合物之鈉鹽。

【請求項47】

如請求項1、3至5、8至26、28至30及33至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以肌內投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液

包含約21.13 w/w%水、約45.25 w/w% PEG 300及約33.61 w/w%該式(Ia)化合物之鈉鹽。

【請求項48】

如請求項1、3至5、8至26、28至30及33至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以肌內投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液包含約10 w/w%至約20 w/w%水、約30 w/w%至約40 w/w% PEG 300、約37 w/w%至約45 w/w%該式(Ia)化合物之鈉鹽及約3 w/w%至約8 w/w%乙醇。

【請求項49】

如請求項1、3至5、8至26、28至30及33至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以肌內投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液包含約16.93 w/w%水、約36.22 w/w% PEG 300、約41.85 w/w%該式(Ia)化合物之鈉鹽及約5.00%乙醇。

【請求項50】

如請求項1、3至5、8至26、28至30及33至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以肌內投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液包含約15 w/w%至約35 w/w%水、約35 w/w%至約75 w/w% PEG 300、約1 w/w%至約35 w/w%該式(Ia)化合物之鈉鹽及約0.3 w/w%至約8 w/w%泊洛沙姆(poloxamer) 188。

【請求項51】

如請求項1、3至5、8至26、28至30及33至38中任一項或24之用途，其中該醫藥品係用於以肌內投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液包含約20.16 w/w%水、約43.17 w/w% PEG 300、約33.61 w/w%該

式(Ia)化合物之鈉鹽及約3.06 w/w%泊洛沙姆188。

【請求項52】

如請求項1、3至5、8至26、28至30及33至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以肌內投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液包含約19.18 w/w%水、約41.09 w/w% PEG 300、約33.61 w/w%該式(Ia)化合物之鈉鹽及約6.12 w/w%泊洛沙姆188。

【請求項53】

如請求項1、3至5、8至26、28至30及33至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以肌內投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液包含約10 w/w%至約20 w/w%水、約25 w/w%至約35 w/w% PEG 300、約37 w/w%至約45 w/w%該式(Ia)化合物之鈉鹽及約3 w/w%至約8 w/w%乙醇。

【請求項54】

如請求項1、3至5、8至26、28至30及33至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以肌內投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液包含約15.71 w/w%水、約33.63 w/w% PEG 300、約41.85 w/w%該式(Ia)化合物之鈉鹽、約5.00 w/w%乙醇及約3.81 w/w%泊洛沙姆188。

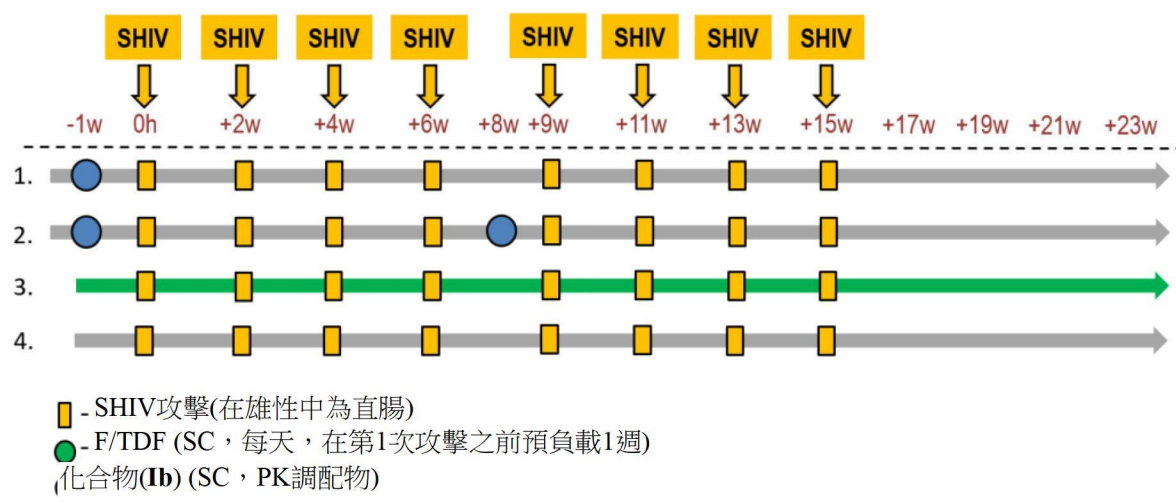
【請求項55】

如請求項1、3至5、8至26、28至30及33至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以肌內投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液包含約14.57 w/w%水、約31.21 w/w% PEG 300、約41.64 w/w%該式(Ia)化合物之鈉鹽、約7.58 w/w%泊洛沙姆188及約5.00 w/w%乙醇。

【請求項56】

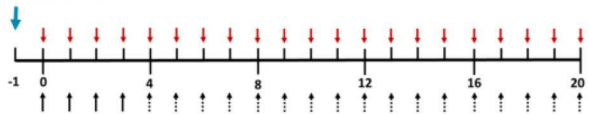
如請求項1、3至5、8至26、28至30及33至38中任一項之用途，其中該醫藥品係用於以肌內投與該式(Ia)化合物之鈉鹽之溶液，且其中該溶液包含約14.50 w/w%水、約31.04 w/w% PEG 300、約41.85 w/w%該式(Ia)化合物之鈉鹽、約5.00 w/w%乙醇及約7.61 w/w%泊洛沙姆188。

【發明圖式】

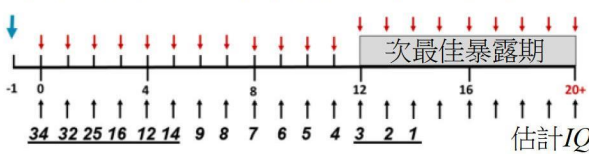


【圖1】

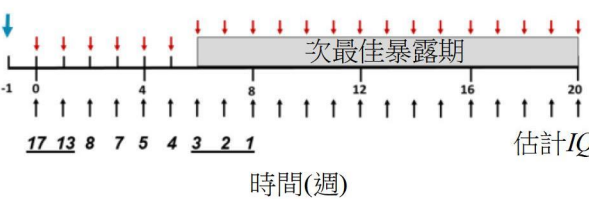
A. 僅媒劑



B. 化合物(Ib) , 300 mg/kg (在300 mg/mL下為4 × 0.25 mL/kg)

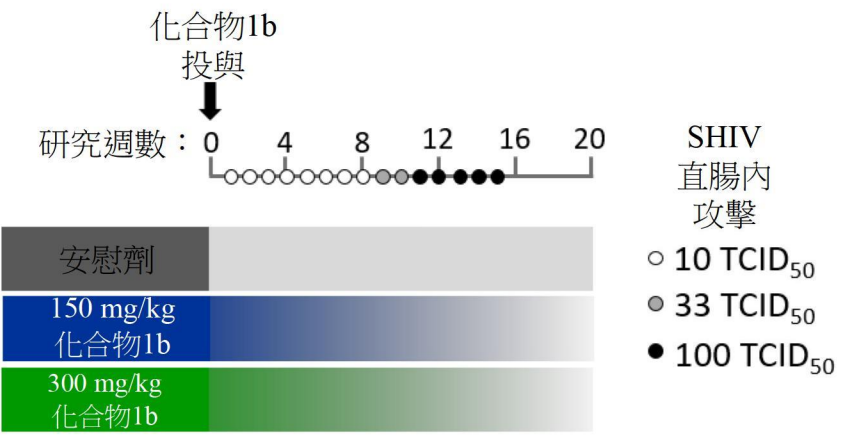


C. 化合物(Ib) , 150 mg/kg (在300 mg/mL下為2 × 0.25 mL/kg)

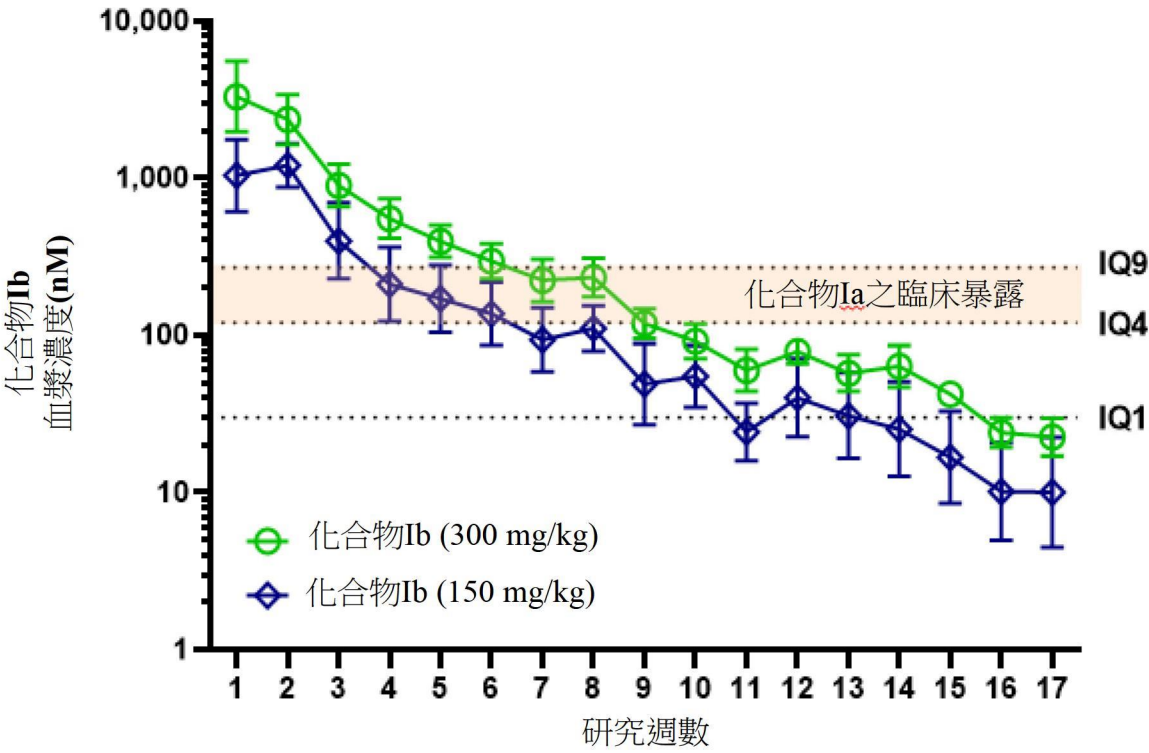


- ↑ =每週低劑量( $10 \times TCID_{50}$ ) SHIV162-P3 IR攻擊直至觀測到感染為止
- ↓ =每週收集10 mL全血持續時間：
1. 血漿：
    - 化合物(Ib) PK
    - HIV-1 RNA病毒負荷(無病毒血症%)
    - 病毒血症中之基因型vRNA
  2. PBMC：
    - 一旦vRNA+，則測試1-2個先前DNA樣品(藉由IPDA)以確認陰性且確立導致保護喪失之攻擊之次數
- 在最近時間點抽查無病毒血症以確認未經感染NHP相對於低於治療劑量之化合物(Ib)下之持久抑制

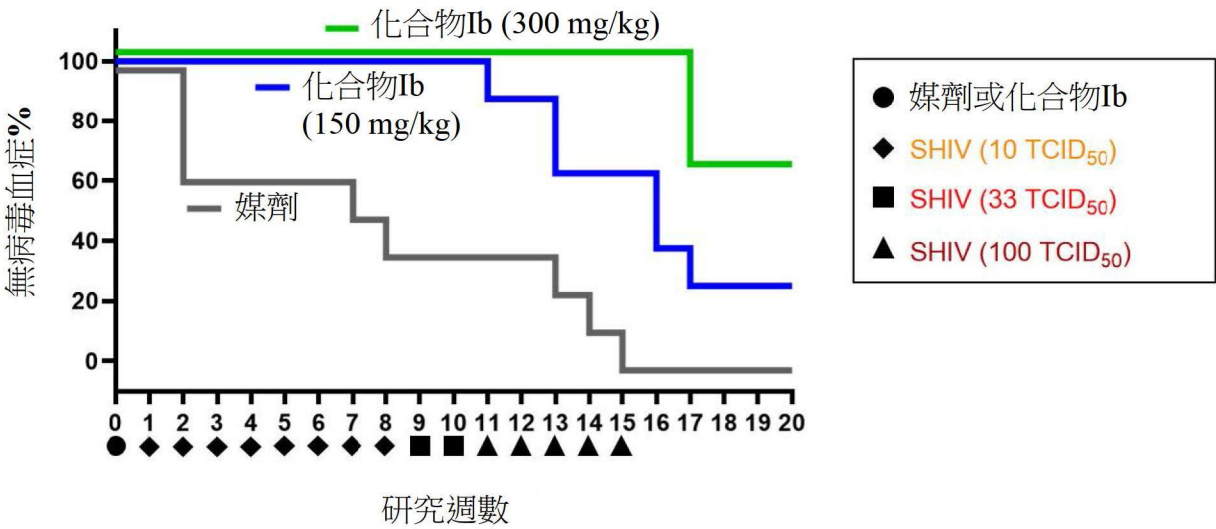
【圖2】



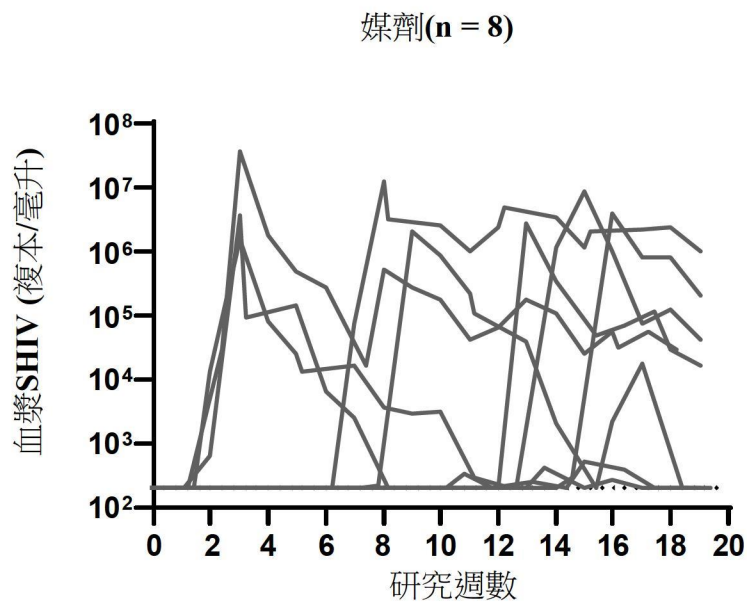
【圖3】



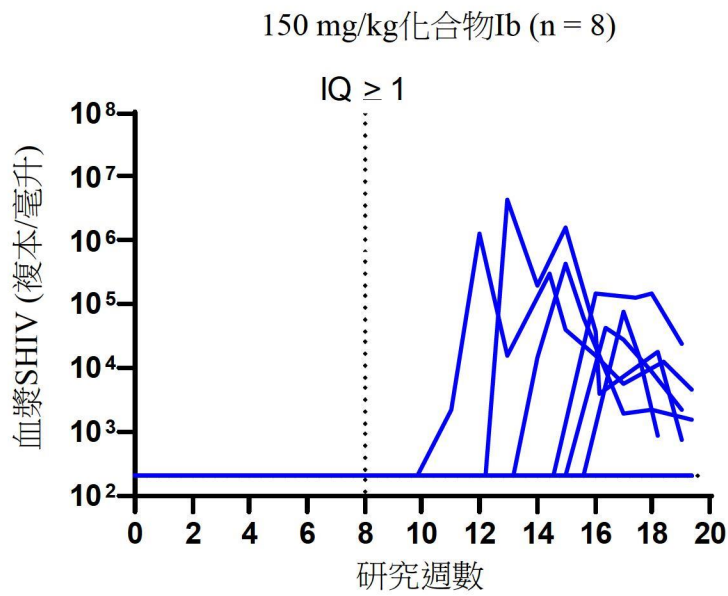
【圖4】



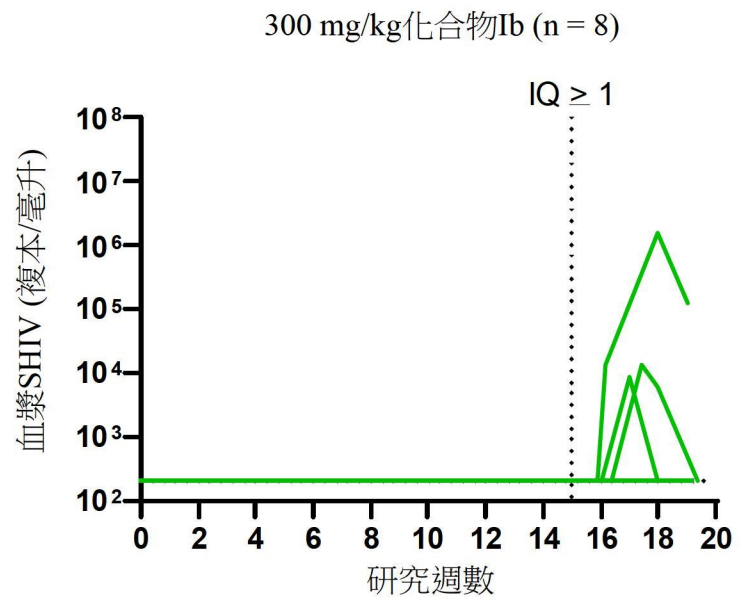
【圖5】



【圖6A】



【圖6B】



【圖6C】