



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119173261 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 20

(21) 申请号 202380039672.0

(22) 申请日 2023.05.01

(30) 优先权数据

63/341074 2022.05.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2023/054527 2023.05.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/218285 EN 2023.11.16

(71) 申请人 杨森制药公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 O·阿克特 T·巴盖 C·巴尔曼

N·戈伊瓦茨

G·埃雷拉-塔拉塞纳

D·亨特詹斯 F·拉舍尔特

B·施罗恩 I·萨默斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 于淼 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

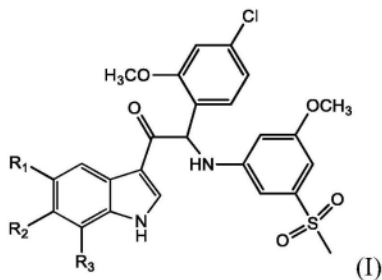
权利要求书3页 说明书99页 附图9页

(54) 发明名称

登革热病毒感染的治疗和/或预防

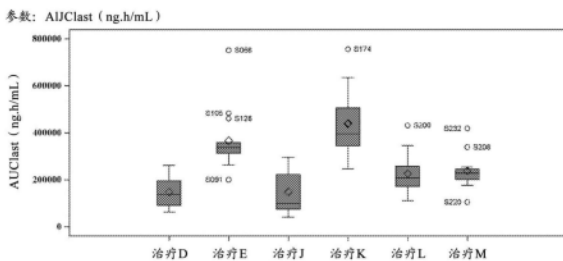
(57) 摘要

本发明涉及一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的式(I)化合物,其中该式(I)化合物以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态的人类,并且其中所述式(I)化合物对应于

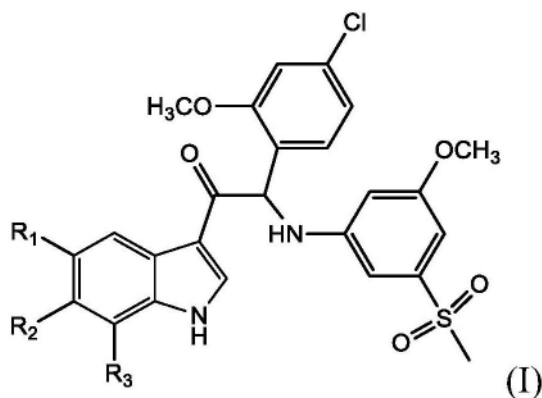


其立体异构形

式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物;所述化合物选自以下组,其中: R_1 为H, R_2 为F,并且 R_3 为H或 CH_3 , R_1 为H、 CH_3 或F, R_2 为 OCH_3 ,并且 R_3 为H, R_1 为H, R_2 为 OCH_3 ,并且 R_3 为 CH_3 , R_1 为 CH_3 , R_2 为F,并且 R_3 为H, R_1 为 CF_3 或 OCF_3 , R_2 为H,并且 R_3 为H, R_1 为 OCF_3 , R_2 为 OCH_3 ,并且 R_3 为H, R_1 为 OCF_3 , R_2 为H,并且 R_3 为 CH_3 。



1. 一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的式(I)化合物,其中所述式(I)化合物以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态的人类,并且其中式(I)化合物对应于



其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物;所述化合物选自以下组,其中:

- R₁为H, R₂为F, 并且R₃为H或CH₃,
- R₁为H、CH₃或F, R₂为OCH₃, 并且R₃为H,
- R₁为H, R₂为OCH₃, 并且R₃为CH₃,
- R₁为CH₃, R₂为F, 并且R₃为H,
- R₁为CF₃或OCF₃, R₂为H, 并且R₃为H,
- R₁为OCF₃, R₂为OCH₃, 并且R₃为H,
- R₁为OCF₃, R₂为H, 并且R₃为CH₃。

2. 根据权利要求1所述使用的化合物,其中所述化合物以口服剂型施用于处于进食状态的人类。

3. 根据权利要求2所述使用的化合物,其中所述人类在施用所述口服剂型之前或在施用所述口服剂型的同时处于进食状态。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述使用的化合物,其中所述人类已在施用所述口服剂型的时间之前至多3小时进食。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型每天至少一次、每天至少两次、每天至少三次或每天至少四次施用于所述人类。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型是固体剂型。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

1) 至少一个负荷期,在此期间,在至少一天的时间段内每天至少施用一次至少一个剂量(A)的式(I)化合物;以及

2) 从施用剂量(A)的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在至少一天的时间段内每天至少施用一次至少一个剂量(B)的式(I)化合物;

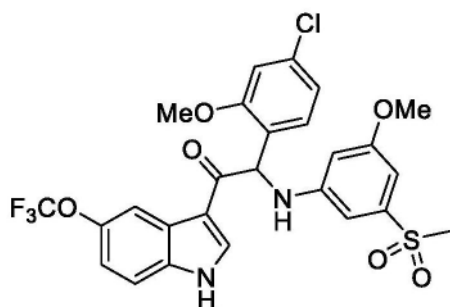
其中剂量(A)高于或低于剂量(B),优选地,剂量(A)高于剂量(B)。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型是包含纤维素衍生物的固体剂型,所述纤维素衍生物在25°C下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa·s与

5000mPa.s之间的范围内,并且选自包括以下项的组:HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS,以及它们的任何组合。

9.根据权利要求1至8中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述药物制剂包含0.5mg至1500mg式(I)化合物;优选地,所述制剂包含1mg至1000mg式(I)化合物;优选地,所述制剂包含2mg至900mg式(I)化合物。

10.根据权利要求1至9中任一项所述使用的化合物,其中所述式(I)化合物是:



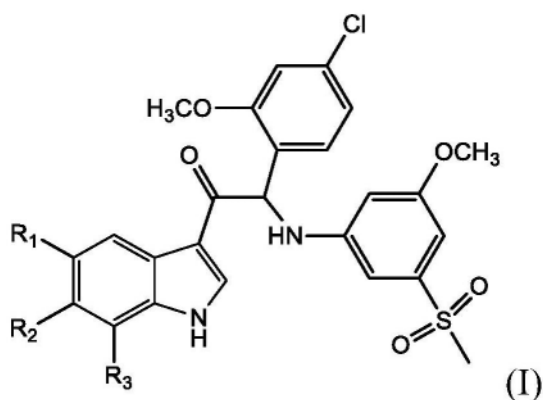
或者其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物。

11.一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的药物制剂,所述制剂包含a) 式(I)化合物;以及

b1) 甲基丙烯酸共聚物,或

b2) 羟丙基甲基纤维素 (HPMC);

其中所述药物制剂以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态的人类;并且其中式(I)对应于



其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物;所述化合物选自以下组,其中:

R_1 为H, R_2 为F,并且 R_3 为H或 CH_3 ,

R_1 为H、 CH_3 或F, R_2 为 OCH_3 ,并且 R_3 为H,

R_1 为H, R_2 为 OCH_3 ,并且 R_3 为 CH_3 ,

R_1 为 CH_3 , R_2 为F,并且 R_3 为H,

R_1 为 CF_3 或 OCF_3 , R_2 为H,并且 R_3 为H,

R_1 为 OCF_3 , R_2 为 OCH_3 ,并且 R_3 为H,

R_1 为 OCF_3 , R_2 为H,并且 R_3 为 CH_3 。

12.根据权利要求11所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂以口服剂型施用于处于

进食状态的人类。

13. 根据权利要求11或12中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述人类在施用所述口服剂型之前或期间处于进食状态。

14. 根据权利要求11至13中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述人类处于进食状态, 并且已在施用所述口服剂型的时间之前至多3小时进食。

15. 根据权利要求11至14中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述口服剂型按照以下给药方案施用, 所述给药方案包括:

1) 至少一个负荷期, 在此期间, 在至少一天的时间段内每天至少施用一次至少一个剂量 (A) 的式 (I) 化合物; 以及

2) 从施用剂量 (A) 的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期, 在此期间, 在至少一天的时间段内每天至少施用一次至少一个剂量 (B) 的式 (I) 化合物;

其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B), 优选地, 剂量 (A) 高于剂量 (B)。

登革热病毒感染的治疗和/或预防

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年5月12日提交的美国临时专利申请63/341,074号的优先权,该申请的全部内容全文以引用方式明确并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及取代的吡啶衍生物在制造用于治疗 and/或预防登革热病毒感染的药物制剂中的用途,以及将所述药物制剂施用于处于进食状态或禁食状态的对其有需要的受试者。本发明还提供了一种治疗和/或预防登革热病毒感染的方法。

背景技术

[0004] 登革热由4种抗原不同的DENV血清型(DENV-1、DENV-2、DENV-3和DENV-4)中的任一种引起,这些DENV血清型属于黄病毒科(Flaviviridae)家族中的黄病毒属(Flavivirus)。DENV是通过被感染的伊蚊属(Aedes)雌性蚊子的叮咬传播的人类病原体。登革热在超过125个国家/地区流行,也在美国(US)属地波多黎各、美属萨摩亚和维尔京群岛再次发生流行。大约一半的全球人口目前有感染DENV的风险。根据世界卫生组织(WHO)的调查,登革热在2019年是全球健康的十大威胁之一。

[0005] 登革热在热带地区广泛传播,局部风险变化受降雨、温度和快速城市化的影响。登革热病例数的指数增长反映了蚊虫媒介的全球传播,这是由气候变化驱动的,更重要的是由人口增长、城市化和全球化驱动。

[0006] 登革热病例的实际数量被低估报告,而且许多病例被错误分类为其他发热性疾病,诸如疟疾。据估计,全球每年有3.9亿例DENV感染,其中9600万例感染出现临床表现(任何疾病严重程度)。由于患严重且危及生命的疾病,平均每年约500,000例登革热病例需要住院,并且多达25,000名患者死于登革热。因此,需要开发一种用于预防和治疗登革热的抗DENV分子。

[0007] 目前,没有针对登革热的治疗可用,并且因此临床治疗本质上主要是支持性的。

[0008] 近年来,开发用于预防性用途的药物作为预防登革热的潜在替代方案逐渐受到更多关注。预防对于前往登革热流行区域的旅行者(例如,救援人员、游客、商务旅行者和军事旅行者、以及外派人员)、以及对于居住在流行区域中的易感人群来说可能是有益的。通过预防病毒血症以及/或者通过减少病毒载量,可以显著减少或甚至预防登革热相关的发病率和死亡率。此外,有效且安全的登革热抗病毒化合物也可能仍具有其作为治疗剂的用途。

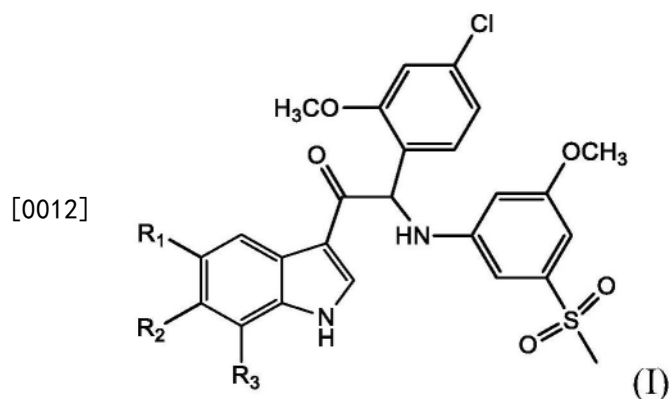
[0009] WO 2016/180696公开了用于预防和治疗登革热病毒感染的化合物。然而,对于允许治疗和/或预防动物(更具体地,人类)的登革热疾病(也称为登革热)的药物,仍存在巨大的未满足的医疗需求。

[0010] 在预防方面,给药方案应当尽可能精简且尽可能安全,以确保最大的治疗依从性。例如,每日给药(QD)有几个优点,诸如峰谷比更低、食物摄入的影响变得不那么关键,而且患者的药丸负担可能更低;然而,QD可能对治疗依从性有限制。每周给药(Q7D)可能是具有

潜在有利的治疗依从性的可行选择,但是其可能与某些限制相关联,诸如较高的峰谷比、可能对患者产生更高的药丸负担,以及食物摄入可能发挥更大的作用。

发明内容

[0011] 本发明涉及一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的式(I)化合物,其中该式(I)化合物以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态的人类受试者,其中所述式(I)化合物对应于



[0013] 其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物;所述化合物选自以下组,其中:

[0014] R_1 为H, R_2 为F, 并且 R_3 为H或 CH_3 ,

[0015] R_1 为H、 CH_3 或F, R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为H,

[0016] R_1 为H, R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 CH_3 ,

[0017] R_1 为 CH_3 , R_2 为F, 并且 R_3 为H,

[0018] R_1 为 CF_3 或 OCF_3 , R_2 为H, 并且 R_3 为H,

[0019] R_1 为 OCF_3 , R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为H,

[0020] R_1 为 OCF_3 , R_2 为H, 并且 R_3 为 CH_3 。

[0021] 本发明的实施方案包括以口服剂型施用于进食状态人类的化合物;优选地,其中所述人类在施用所述口服剂型之前或者在施用所述口服剂型的同时处于进食状态。

[0022] 本发明的另外的实施方案包括作为包含药物制剂的固体剂型施用的化合物,所述制剂优选地包含纤维素衍生物诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC),或甲基丙烯酸共聚物,或它们的组合。

[0023] 本发明还提供一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的药物制剂,所述制剂包含

[0024] a) 如上文所述的式(I)化合物;以及

[0025] b1) 甲基丙烯酸共聚物,或

[0026] b2) 纤维素衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC);

[0027] 其中该药物制剂以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态的人类。所述人类有被登革热病毒感染的风险或被登革热病毒感染。

[0028] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防登革热病毒感染的此类药物制剂和/或固体剂型。

附图说明

[0029] 结合附图,可以最好地理解下面的具体实施方式,该具体实施方式以举例的方式给出,但并不旨在将本发明仅限制于所描述的具体实施方案。

[0030] 图1表示单次400mg剂量的根据本发明的化合物(a)的 AUC_{last} (ng h/mL) 箱形图,该箱形图是随禁食条件下治疗即口服溶液(治疗A)或SF1b(治疗B)而变化的函数。

[0031] 图2表示单次400mg剂量的根据本发明的化合物(a)的 AUC_{last} (ng h/mL) 箱形图,该箱形图是随禁食条件下治疗即口服溶液(治疗A)或SF2b(治疗C)而变化的函数。

[0032] 图3表示单次800mg剂量的根据本发明的化合物(a) (SF2a/b)的 AUC_{last} (ng h/mL) 箱形图,该箱形图是随禁食或进食条件下治疗即禁食条件(治疗D和治疗J)、标准化早餐(治疗E)、高脂肪高卡路里早餐(治疗K)、低脂肪低卡路里早餐(治疗L)、低脂肪高卡路里早餐(治疗M)而变化的函数。

[0033] 图4表示单次200mg剂量的根据本发明的化合物(a) (SF2a/b)的 AUC_{last} (ng h/mL) 箱形图,该箱形图是随禁食或进食条件下治疗即禁食条件(治疗F)、标准化早餐(治疗G)、低脂肪低卡路里早餐(治疗N)、低脂肪高卡路里早餐(治疗O)而变化的函数。

[0034] 图5表示绘制化合物(a)在治疗第1天直至12小时的平均(SD)血浆浓度(ng/mL)的坐标图。小组I对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg负荷剂量(LD)的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次(Q7D)施用900mg维持剂量(MD)。小组III对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg负荷剂量的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次(Q7D)施用300mg维持剂量。

[0035] 图6表示绘制化合物(a)在治疗第2天直至12小时的平均(SD)血浆浓度(ng/mL)的坐标图。小组I对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次施用900mg MD。小组I对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次(Q7D)施用300mg MD。

[0036] 图7表示绘制化合物(a)在治疗第3天直至12小时的平均(SD)血浆浓度(ng/mL)的坐标图。小组I对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次施用900mg MD。小组I对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次(Q7D)施用300mg MD。

[0037] 图8表示绘制化合物(a)在治疗第3天至第6天直至72小时的平均(SD)血浆浓度(ng/mL)的坐标图。小组I对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次施用900mg MD。小组I对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次(Q7D)施用300mg MD。

[0038] 图9表示绘制化合物(a)在治疗第24天直至12小时的平均(SD)血浆浓度(ng/mL)的坐标图。小组I对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次施用900mg MD。小组I对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次(Q7D)施用300mg MD。

[0039] 图10表示绘制化合物(a)在治疗第24天至第59天直至840小时的平均(SD)血浆浓度(ng/mL)的坐标图。小组I对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次(Q7D)施用900mg MD。小组I对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次(Q7D)施用300mg MD。

[0040] 图11表示绘制化合物(a)在治疗第1天直至12小时的平均(SD)血浆浓度(ng/mL)的坐标图。小组II对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用450mg MD。小组IV对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用150mg MD。

[0041] 图12表示绘制化合物(a)在治疗第2天直至12小时的平均(SD)血浆浓度(ng/mL)的坐标图。小组II对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用450mg MD。小组IV对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用150mg MD。

[0042] 图13表示绘制化合物(a)在治疗第3天直至12小时的平均(SD)血浆浓度(ng/mL)的坐标图。小组II对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用450mg MD。小组IV对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用150mg MD。

[0043] 图14表示绘制化合物(a)在治疗第3天至第6天直至72小时的平均(SD)血浆浓度(ng/mL)的坐标图。小组II对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用450mg MD。小组IV对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用150mg MD。

[0044] 图15表示绘制化合物(a)在治疗第27天直至12小时的平均(SD)血浆浓度(ng/mL)的坐标图。小组II对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用450mg MD。小组IV对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用150mg MD。

[0045] 图16表示绘制化合物(a)在治疗第27天至第62天直至840小时的平均(SD)血浆浓度(ng/mL)的坐标图。小组II对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用450mg MD。小组IV对应于在第1天和第2天每天两次(BID)施用

150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用150mg MD。

[0046] 图17表示绘制化合物(a)的平均血浆浓度(ng/mL)随时间(天数)的变化的坐标图。

[0047] 第一坐标图(名称为“450/900BID2d/Q7D”)对应于小组I:在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次(Q7D)施用900mg MD。

[0048] 第二坐标图(名称为“450/450BID2d/Q3D-Q4D”)对应于小组II:在第1天和第2天每天两次(BID)施用450mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用450mg MD。

[0049] 第三坐标图(名称为“150/300BID2d/Q7D”)对应于小组III:在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第10天、第17天和第24天每周一次(Q7D)施用300mg MD。

[0050] 第四坐标图(名称为“150/150BID2d/Q3D-Q4D”)对应于小组IV:在第1天和第2天每天两次(BID)施用150mg LD的化合物(a),之后在第3天、第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D)施用150mg MD。

具体实施方式

[0051] 通过参考以下描述,包括以下术语表和结论性实施例,可更完全地理解本公开。应当理解,所公开的药物制剂和方法的某些特征为清楚起见在单独方面的上下文中进行描述,但也可以组合形式在单个方面中进行提供。相反地,所公开的药物制剂和方法的各种特征为简明起见在单个方面的上下文中进行描述,也可分开地或以任何子组合形式进行提供。

[0052] 本文所给出的一些定量表达没有用术语“约”来限定。应当理解,无论是否明确地使用术语“约”,本文所给出的每个量都意在指代实际的给定值,而且还意在指代由本领域的普通技术人员可以合理推测出的这种给定值的近似值,包括这种给定值的由实验条件和/或测量条件所产生的近似值。如本文所用的术语“约”或“大约”,在涉及数值或范围时,允许该值或范围出现一定程度的波动,例如,在所述值或所述范围限值的10%内(即,±10%)、5%内(即,±5%)或2.5%内(即,±2.5%)。

[0053] 在本说明书的描述和权利要求书通篇中,字词“包括”和“包含”以及这些字词的变型例如“含有”意指“包括但不限于”,并且不旨在(并且不)排除其他组成部分。

[0054] 通过端点表述的数值范围包括所有整数,并且在适当的情况下,包括该范围内包含的分数(例如,当涉及例如多个要素时,1至5可包括1、2、3、4,并且当涉及例如测量结果时,还可包括1.5、2、2.75和3.80)。端点的表述还包括端点值本身(例如,1.0至5.0包括1.0和5.0两者)。本文所表述的任何数值范围旨在包括其中包含的所有子范围。

[0055] 本说明书中引用的所有参考文献据此全文以引用方式并入。具体地,本文特别提及的所有参考文献的教导内容以引用方式并入。

[0056] 在整个说明书中引用的“一个实施方案”或“实施方案”是指结合实施方案描述的特定特征、结构或特性包括在本发明的至少一个实施方案中。因此,在整个说明书中各处出现的短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”不一定都是指同一实施方案,但是可以指

同一实施方案。此外,在一个或多个实施方案中,特定特征、结构或特性可以任何合适的方式组合,如本领域技术人员根据本公开将显而易见的那样。此外,虽然本文所述的一些实施方案包括一些特征,但不包括其他实施方案中所包括的其他特征,但不同实施方案的特征的组合意味着在本发明的范围内,并且形成不同的实施方案,如本领域技术人员将理解的那样。

[0057] 如本文所用,术语任何疾病、病症、综合征或障碍的“治疗”是指改善疾病、病症、综合征或障碍(即,减慢或阻止或减缓疾病或其临床症状中的至少一种的发展)。在另一个实施方案中,“治疗”是指减轻或改善至少一种身体参数,包括患者可能无法察觉的那些。在另一个实施方案中,“治疗”是指在身体上(例如,可察觉症状稳定)、生理上(例如,身体参数稳定)或者两者兼有地调节疾病、病况、综合征或病症。在又一个实施方案中,“治疗”是指预防或延缓疾病、病症、综合征或障碍的发作或发展或进展。

[0058] 如本文所用,术语“防止”是指对未患病但已接近过或可能接近患有给定疾病、病况、综合征或病症的人的受试者降低获得或发展该给定疾病、病况、综合征或病症的风险,或者降低或抑制所述疾病、病况、综合征或病症复发。

[0059] 如本文所用,术语“登革热病毒”是指黄病毒科的单正链RNA病毒;已知黄病毒登革热的四种不同但密切相关的血清型,即所谓的DENV-1、DENV-2、DENV-3和DENV-4。由蚊子或蜱虫传播的黄病毒在人类中引起威胁生命的感染,诸如脑炎和出血热。

[0060] 如本文所用,术语“登革热病毒感染”是指由登革热病毒引起的至少一种病况、综合征、症状、病症和/或疾病。

[0061] 术语“禁食状态”或“禁食状况”在本文中用于指代已在感兴趣的时间点(诸如施用式(I)化合物的时间)之前至少4小时未进食的受试者,优选人类受试者。在一个实施方案中,处于禁食状态的受试者,优选人类受试者在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、优选地至少0.5h、优选地至少1h、优选地至少2h、优选地至少3h、优选地至少5h、优选地至少6h、优选地至少7h、优选地至少8h、优选地至少9h、优选地至少10h、优选地至少11h、优选地至少12h、优选地至少8h到至多12h、更优选地至少10h,或其中的任何子范围未进食。在一个实施方案中,处于禁食状态的受试者,优选人类受试者在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地至少8h至12h,更优选地至少10h,或其中的任何子范围未进食。在一些实施方案中,“禁食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、优选地至少0.5h、优选地至少1h、优选地至少2h、优选地至少3h、优选地至少5h、优选地至少6h、优选地至少7h、优选地至少8h、优选地至少9h、优选地至少10h、优选地至少11h、优选地至少12h、优选地至少8h到至多12h、更优选地至少10h,摄入未超过10千卡(kcal,大卡,Cal)、优选地未超过20千卡、优选地未超过30千卡、优选地未超过40千卡、优选地未超过50千卡,或其中的任何子范围,或者摄入未超过10kcal、优选地未超过20kcal、优选地未超过30kcal、优选地未超过40kcal、优选地未超过50kcal。在一些实施方案中,“禁食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地至少8h至12h,更优选地至少10h,未摄入10千卡(kcal,大卡,Cal)、20kcal、30kcal、40kcal或50kcal,或其中的任何子范围,或者摄入未超过10kcal、20kcal、30kcal、40kcal或50kcal。在一些实施方案中,“禁食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前至

少0.25小时(h)、优选地至少0.5h、优选地至少1h、优选地至少2h、优选地至少3h、优选地至少5h、优选地至少6h、优选地至少7h、优选地至少8h、优选地至少9h、优选地至少10h、优选地至少11h、优选地至少12h、优选地至少8h到至多12h、更优选地至少10h,或其中的任何子范围,已摄入至多10kcal、优选地至多20kcal、优选地至多30kcal、优选地至多40kcal、优选地至多50kcal、优选地至多100kcal、优选地至多150kcal、优选地至多200kcal、优选地至多250kcal、优选地至多300kcal,或其中的任何子范围。在一些实施方案中,“禁食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地至少8h至12h,更优选地至少10h,或其中的任何子范围,已摄入至多10kcal、20kcal、30kcal、40kcal、50kcal、100kcal、150kcal、200kcal、250kcal、300kcal,或其中的任何子范围。在一些实施方案中,“禁食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、优选地至少0.5h、优选地至少1h、优选地至少2h、优选地至少3h、优选地至少5h、优选地至少6h、优选地至少7h、优选地至少8h、优选地至少9h、优选地至少10h、优选地至少11h、优选地至少12h、优选地至少8h到至多12h、更优选地至少10h,或其中的任何子范围,已摄入至多10kcal、优选地至多20kcal、优选地至多30kcal、优选地至多40kcal、优选地至多50kcal、优选地至多100kcal、优选地至多150kcal、优选地至多200kcal、优选地至多250kcal、优选地至多300kcal,或其中的任何子范围,以及至多0.1g脂肪、优选地至多0.2g脂肪、优选地至多0.3g脂肪、优选地至多0.4g脂肪、优选地至多0.5g脂肪、优选地至多0.6g脂肪、优选地至多0.7g脂肪、优选地至多0.8g脂肪、优选地至多0.9g脂肪;或者至多1g脂肪,优选地至多2g脂肪、优选地至多3g脂肪、优选地至多4g脂肪、优选地至多5g脂肪;或者至多6g脂肪,优选地至多7g脂肪、优选地至多8g脂肪、优选地至多9g脂肪、优选地至多10g脂肪;或者至多11g脂肪,例如至多12g脂肪、例如至多13g脂肪、例如至多14g脂肪、例如至多15g脂肪;或者至多16g脂肪,例如至多17g脂肪、例如至多18g脂肪、例如至多19g脂肪、例如至多20g脂肪;或者至多21g脂肪,例如至多22g脂肪、例如至多23g脂肪、例如至多24g脂肪、例如至多25g脂肪;或者至多26g脂肪,例如至多27g脂肪、例如至多28g脂肪、例如至多29g脂肪、例如至多30g脂肪;或者至多31g脂肪,例如至多32g脂肪、例如至多33g脂肪、例如至多34g脂肪、例如至多35g脂肪;或者至多36g脂肪,例如至多37g脂肪、例如至多38g脂肪、例如至多39g脂肪、例如至多40g脂肪;或者至多41g脂肪,例如至多42g脂肪、例如至多43g脂肪、例如至多44g脂肪、例如至多45g脂肪;或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,“禁食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地至少8h至12h、更优选地至少10h,或者其中的任何子范围,已摄入至多10kcal、20kcal、30kcal、40kcal、50kcal、100kcal、150kcal、200kcal、250kcal、300kcal或其中的任何子范围,以及至多0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g或0.9g脂肪,或者至多1g、2g、3g、4g或5g脂肪,或者至多6g、7g、8g、9g或10g脂肪,或者至多11g、12g、13g、14g或15g脂肪,或者至多16g、17g、18g、18g、19g或20g脂肪,或者至多21g、22g、23g、24g或25g脂肪,或者至多26g、27g、28g、29g或30g脂肪,或者至多31g、32g、33g、34g或35g脂肪,或者至多36g、37g、38g、39g或40g脂肪,或者至多41g、42g、43g、44g或45g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,“禁食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、优选地至少0.5h、优选地至少1h、优选地至少2h、优选地至少3h、优选

地至少5h、优选地至少6h、优选地至少7h、优选地至少8h、优选地至少9h、优选地至少10h、优选地至少11h、优选地至少12h、优选地至少8h到至多12h、更优选地至少10h,或其中的任何子范围,已摄入至多10kcal、优选地至多20kcal、优选地至多30kcal、优选地至多40kcal、优选地至多50kcal、优选地至多100kcal、优选地至多150kcal、优选地至多200kcal、优选地至多250kcal、优选地至多300kcal,或其中的任何子范围,以及至多0.1g脂肪、优选地至多0.2g脂肪、优选地至多0.3g脂肪、优选地至多0.4g脂肪、优选地至多0.5g脂肪、优选地至多0.6g脂肪、优选地至多0.7g脂肪、优选地至多0.8g脂肪、优选地至多0.9g脂肪;或者至多1g脂肪,优选地至多2g、优选地至多3g、优选地至多4g、优选地至多5g脂肪;或者至多6g脂肪,优选地至多7g、优选地至多8g、优选地至多9g、优选地至多10g脂肪;或者至多11g脂肪,优选地至多12g、优选地至多13g、优选地至多14g、优选地至多15g脂肪;或者至多16g脂肪,优选地至多17g、优选地至多18g、优选地至多19g、优选地至多20g脂肪;或者至多21g脂肪,优选地至多22g、优选地至多23g、优选地至多24g、优选地至多25g脂肪;或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,“禁食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地至少8h至12h、更优选地至少10h,或者其中的任何子范围,已摄入至多10kcal、20kcal、30kcal、40kcal、50kcal、100kcal、150kcal、200kcal、250kcal、300kcal或其中的任何子范围,以及至多0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g或0.9g脂肪,或者至多1g、2g、3g、4g或5g脂肪,或者至多6g、7g、8g、9g或10g脂肪,或者至多11g、12g、13g、14g或15g脂肪,或者至多16g、17g、18g、18g、19g或20g脂肪,或者至多21g、22g、23g、24g或25g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,“禁食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、优选地至少0.5h、优选地至少1h、优选地至少2h、优选地至少3h、优选地至少5h、优选地至少6h、优选地至少7h、优选地至少8h、优选地至少9h、优选地至少10h、优选地至少11h、优选地至少12h、优选地至少8h到至多12h、更优选地至少10h,或者其中的任何子范围,已摄入至多0.1g脂肪,优选地至多0.2g、优选地至多0.3g、优选地至多0.4g、优选地至多0.5g、优选地至多0.6g、优选地至多0.7g、优选地至多0.8g、优选地至多0.9g脂肪;或者至多1g脂肪,优选地至多2g脂肪、优选地至多3g脂肪、优选地至多4g脂肪、优选地至多5g脂肪;或者至多6g脂肪,优选地至多7g脂肪、优选地至多8g脂肪、优选地至多9g脂肪、优选地至多10g脂肪;或者至多11g脂肪,优选地至多12g、优选地至多13g、优选地至多14g、优选地至多15g脂肪;或者至多16g脂肪,优选地至多17g、优选地至多18g、优选地至多19g、优选地至多20g脂肪;或者至多21g脂肪,优选地至多22g、优选地至多23g、优选地至多24g、优选地至多25g脂肪;或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,术语“禁食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地至少8h至12h、更优选地至少10h,或者其中的任何子范围,已摄入至多0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g或0.9g脂肪,或者至多1g、2g、3g、4g或5g脂肪,或者至多6g、7g、8g、9g或10g脂肪,或者至多11g、12g、13g、14g或15g脂肪,或者至多16g、17g、18g、18g、19g或20g脂肪,或者至多21g、22g、23g、24g或25g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,“禁食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、优选地至少0.5h、优选地至少1h、优选地至少2h、优选地至少3h、优选地至少5h、优选地至少6h、优选地至少

7h、优选地至少8h、优选地至少9h、优选地至少10h、优选地至少11h、优选地至少12h、优选地至少8h到至多12h、更优选地至少10h,或者其中的任何子范围,已摄入至多0.1g脂肪,优选地至多0.2g、优选地至多0.3g、优选地至多0.4g、优选地至多0.5g、优选地至多0.6g、优选地至多0.7g、优选地至多0.8g、优选地至多0.9g脂肪;或者至多1g脂肪,优选地至多2g脂肪、优选地至多3g脂肪、优选地至多4g脂肪、优选地至多5g脂肪;或者至多6g脂肪,优选地至多7g脂肪、优选地至多8g脂肪、优选地至多9g脂肪、优选地至多10g脂肪;或者至多11g脂肪,优选地至多12g、优选地至多13g、优选地至多14g、优选地至多15g脂肪;或者至多16g脂肪,优选地至多17g、优选地至多18g、优选地至多19g、优选地至多20g脂肪;或者至多21g脂肪,优选地至多22g、优选地至多23g、优选地至多24g、优选地至多25g脂肪;或者至多26g脂肪,优选地至多27g、优选地至多28g、优选地至多29g、优选地至多30g脂肪;或者至多31g脂肪,优选地至多32g、优选地至多33g、优选地至多34g、优选地至多35g脂肪;或者至多36g脂肪,优选地至多37g、优选地至多38g、优选地至多39g、优选地至多40g脂肪;或者至多41g脂肪,优选地至多42g、优选地至多43g、优选地至多44g、优选地至多45g脂肪;或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,术语“禁食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前至少0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地至少8h至12h、更优选地至少10h,或者其中的任何子范围,已摄入至多0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g或0.9g脂肪,或者至多1g、2g、3g、4g或5g脂肪,或者至多6g、7g、8g、9g或10g脂肪,或者至多11g、12g、13g、14g或15g脂肪,或者至多16g、17g、18g、18g、19g或20g脂肪,或者至多21g、22g、23g、24g或25g脂肪,或者至多26g、27g、28g、29g或30g脂肪,或者至多31g、32g、33g、34g或35g脂肪,或者至多36g、37g、38g、39g或40g脂肪,或者至多41g、42g、43g、44g或45g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0062] 如本文所用,术语“进食状态”或“进食状况”在本文中用于指代已在感兴趣的时间点(诸如施用式(I)化合物的时间)之前不到4小时或至多4小时进食的受试者,优选人类受试者。在一个实施方案中,处于进食状态的受试者已在施用式(I)化合物之前至多5分钟(min)、优选地至多10min、优选地至多0.25小时(h)、优选地至多0.5h、优选地至多1h、优选地至多2h、优选地至多3h、优选地至多4h、优选地至多5h、优选地至多6h、优选地至多7h、优选地至多8h、优选地至多9h、优选地至多10h、优选地至多11h、优选地至多12h、优选地至少0min到至多2h、优选地至少5min到至多2h、更优选地至少0.25h到至多1h进食。在一个实施方案中,处于进食状态的受试者已在施用式(I)化合物之前至多5分钟(min)、10min、0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地0min至2h或5min至2h,更优选地0.25h至1h进食。在一些实施方案中,术语“进食状态”意指以下人类受试者:其在施用式(I)化合物之前例如至多5分钟(min)、优选地至多10min、优选地至多0.25小时(h)、优选地至多0.5h、优选地至多1h、优选地至多2h、优选地至多3h、优选地至多4h、优选地至多5h、优选地至多6h、优选地至多7h、优选地至多8h、优选地至多9h、优选地至多10h、优选地至多11h、优选地至多12h、优选地至少0min到至多2h、优选地至少5min到至多2h、更优选地至少0.25h到至多1h,已摄入至少10kcal、优选地至少20kcal、优选地至少30kcal、优选地至少40kcal、优选地至少50kcal、优选地至少100kcal、优选地至少150kcal、优选地至少200kcal、优选地至少250kcal、优选地至少300kcal、优选地至少350kcal、优选地至少400kcal、优选地至少450kcal、优选地至少500kcal或更多kcal,或其中的任何子范围。在一

些实施方案中,术语“进食状态”意指以下人类受试者:其在施用式(I)化合物之前例如至多5分钟(min)、10min、0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地0min至2h或5min至2h,更优选地0.25h至1h,已摄入至少10kcal、20kcal、30kcal、40kcal、50kcal、100kcal、150kcal、200kcal、250kcal、300kcal、350kcal、400kcal、450kcal、500kcal或更多kcal,或其中的任何子范围。在一些实施方案中,术语“进食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前例如至多5分钟(min)、优选地至多10min、优选地至多0.25小时(h)、优选地至多0.5h、优选地至多1h、优选地至多2h、优选地至多3h、优选地至多4h、优选地至多5h、优选地至多6h、优选地至多7h、优选地至多8h、优选地至多9h、优选地至多10h、优选地至多11h、优选地至多12h、优选地至少0min到至多2h、优选地至少5min到至多2h、更优选地至少0.25h到至多1h,已摄入至少0.1g脂肪、优选地至少0.2g脂肪、优选地至少0.3g脂肪、优选地至少0.4g脂肪、优选地至少0.5g脂肪、优选地至少0.6g脂肪、优选地至少0.7g脂肪、优选地至少0.8g脂肪、优选地至少0.9g脂肪、优选地至少1g脂肪、优选地至少2g脂肪、优选地至少3g脂肪、优选地至少4g脂肪、优选地至少5g脂肪、优选地至少6g脂肪、优选地至少7g脂肪、优选地至少8g脂肪、优选地至少9g脂肪、优选地至少10g脂肪、优选地至少11g脂肪、优选地至少12g脂肪、优选地至少13g脂肪、优选地至少14g脂肪、优选地至少15g脂肪、优选地至少16g脂肪、优选地至少17g脂肪、优选地至少18g脂肪、优选地至少19g脂肪、优选地至少20g脂肪、优选地至少21g脂肪、优选地至少22g脂肪、优选地至少23g脂肪、优选地至少24g脂肪、优选地至少25g脂肪、优选地至少26g脂肪、优选地至少27g脂肪、优选地至少28g脂肪、优选地至少29g脂肪、优选地至少30g脂肪、优选地至少31g脂肪、优选地至少32g脂肪、优选地至少33g脂肪、优选地至少34g脂肪、优选地至少35g脂肪、优选地至少36g脂肪、优选地至少37g脂肪、优选地至少38g脂肪、优选地至少39g脂肪、优选地至少40g脂肪、优选地至少41g脂肪、优选地至少42g脂肪、优选地至少43g脂肪、优选地至少44g脂肪、优选地至少45g脂肪、优选地至少46g脂肪、优选地至少47g脂肪、优选地至少48g脂肪、优选地至少49g脂肪、优选地至少50g脂肪、优选地至少51g脂肪、优选地至少52g脂肪、优选地至少53g脂肪、优选地至少54g脂肪、优选地至少55g脂肪、优选地至少56g脂肪、优选地至少57g脂肪、优选地至少58g脂肪、优选地至少59g脂肪、优选地至少60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,术语“进食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前例如至多5分钟(min)、10min、0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地0min至2h或5min至2h,更优选地0.25h至1h,已摄入至少0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g或0.9g脂肪,优选地至少1g、2g、3g、4g或5g脂肪,优选地至少6g、7g、8g、9g或10g脂肪,优选地至少11g、12g、13g、14g或15g脂肪,优选地至少16g、17g、18g、18g、19g或20g脂肪,优选地至少21g、22g、23g、24g或25g脂肪,优选地至少26g、27g、28g、29g或30g脂肪,优选地至少31g、32g、33g、34g或35g脂肪,优选地至少36g、37g、38g、39g或40g脂肪,优选地至少41g、42g、43g、44g或45g脂肪,优选地至少46g、47g、48g、49g或50g脂肪,优选地至少51g、52g、53g、54g或55g脂肪,优选地至少56g、57g、58g、59g或60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,术语“进食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前例如至多5分钟(min)、优选地至多10min、优选地至多0.25小时(h)、优选地至多0.5h、优选地至多1h、优选地至多2h、优选地至多3h、优选地至多4h、优选地至多5h、优选地至多6h、优选地至多7h、优选地至多8h、优选

地至多9h、优选地至多10h、优选地至多11h、优选地至多12h、优选地至少0min到至多2h、优选地至少5min到至多2h,更优选地至少0.25h到至多1h,已摄入至少21g脂肪、优选地至少22g脂肪、优选地至少23g脂肪、优选地至少24g脂肪、优选地至少25g脂肪、优选地至少26g脂肪、优选地至少27g脂肪、优选地至少28g脂肪、优选地至少29g脂肪、优选地至少30g脂肪、优选地至少31g脂肪、优选地至少32g脂肪、优选地至少33g脂肪、优选地至少34g脂肪、优选地至少35g脂肪、优选地至少36g脂肪、优选地至少37g脂肪、优选地至少38g脂肪、优选地至少39g脂肪、优选地至少40g脂肪、优选地至少41g脂肪、优选地至少42g脂肪、优选地至少43g脂肪、优选地至少44g脂肪、优选地至少45g脂肪、优选地至少46g脂肪、优选地至少47g脂肪、优选地至少48g脂肪、优选地至少49g脂肪、优选地至少50g脂肪、优选地至少51g脂肪、优选地至少52g脂肪、优选地至少53g脂肪、优选地至少54g脂肪、优选地至少55g脂肪、优选地至少56g脂肪、优选地至少57g脂肪、优选地至少58g脂肪、优选地至少59g脂肪、优选地至少60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,术语“进食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前例如至多5分钟(min)、10min、0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地0min至2h或5min至2h,更优选地0.25h至1h,已摄入至少21g、22g、23g、24g或25g脂肪,优选地至少26g、27g、28g、29g或30g脂肪,优选地至少31g、32g、33g、34g或35g脂肪,优选地至少36g、37g、38g、39g或40g脂肪,优选地至少41g、42g、43g、44g或45g脂肪,优选地至少46g、47g、48g、49g或50g脂肪,优选地至少51g、52g、53g、54g或55g脂肪,优选地至少56g、57g、58g、59g或60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,术语“进食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前例如至多5分钟(min)、优选地至多10min、优选地至多0.25小时(h)、优选地至多0.5h、优选地至多1h、优选地至多2h、优选地至多3h、优选地至多4h、优选地至多5h、优选地至多6h、优选地至多7h、优选地至多8h、优选地至多9h、优选地至多10h、优选地至多11h、优选地至多12h、优选地至少0min到至多2h、优选地至少5min到至多2h、更优选地至少0.25h到至多1h,已摄入至少10kcal、优选地至少20kcal、优选地至少30kcal、优选地至少40kcal、优选地至少50kcal、优选地至少100kcal、优选地至少150kcal、优选地至少200kcal、优选地至少250kcal、优选地至少300kcal、优选地至少350kcal、优选地至少400kcal、优选地至少450kcal、优选地至少500kcal或更多kcal,或其中的任何子范围,以及至少0.1g脂肪、优选地至少0.2g脂肪、优选地至少0.3g脂肪、优选地至少0.4g脂肪、优选地至少0.5g脂肪、优选地至少0.6g脂肪、优选地至少0.7g脂肪、优选地至少0.8g脂肪、优选地至少0.9g脂肪、优选地至少1g脂肪、优选地至少2g脂肪、优选地至少3g脂肪、优选地至少4g脂肪、优选地至少5g脂肪、优选地至少6g脂肪、优选地至少7g脂肪、优选地至少8g脂肪、优选地至少9g脂肪、优选地至少10g脂肪、优选地至少11g脂肪、优选地至少12g脂肪、优选地至少13g脂肪、优选地至少14g脂肪、优选地至少15g脂肪、优选地至少16g脂肪、优选地至少17g脂肪、优选地至少18g脂肪、优选地至少19g脂肪、优选地至少20g脂肪、优选地至少21g脂肪、优选地至少22g脂肪、优选地至少23g脂肪、优选地至少24g脂肪、优选地至少25g脂肪、优选地至少26g脂肪、优选地至少27g脂肪、优选地至少28g脂肪、优选地至少29g脂肪、优选地至少30g脂肪、优选地至少31g脂肪、优选地至少32g脂肪、优选地至少33g脂肪、优选地至少34g脂肪、优选地至少35g脂肪、优选地至少36g脂肪、优选地至少37g脂肪、优选地至少38g脂肪、优选地至少39g脂肪、优选地至少40g脂肪、优选地至少41g脂肪、优选地至少42g脂肪、优选地

至少43g脂肪、优选地至少44g脂肪、优选地至少45g脂肪、优选地至少46g脂肪、优选地至少47g脂肪、优选地至少48g脂肪、优选地至少49g脂肪、优选地至少50g脂肪、优选地至少51g脂肪、优选地至少52g脂肪、优选地至少53g脂肪、优选地至少54g脂肪、优选地至少55g脂肪、优选地至少56g脂肪、优选地至少57g脂肪、优选地至少58g脂肪、优选地至少59g脂肪、优选地至少60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,术语“进食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前例如至多5分钟(min)、10min、0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地0min到2h或5min到2h,更优选地0.25h至1h,已摄入至少10kcal、20kcal、30kcal、40kcal、50kcal、100kcal、150kcal、200kcal、250kcal、300kcal、350kcal、400kcal、450kcal、500kcal或更多kcal,或其中的任何子范围,以及至少0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g或0.9g脂肪,优选地至少1g、2g、3g、4g或5g脂肪,优选地至少6g、7g、8g、9g或10g脂肪,优选地至少11g、12g、13g、14g或15g脂肪,优选地至少16g、17g、18g、18g、19g或20g脂肪,优选地至少21g、22g、23g、24g或25g脂肪,优选地至少26g、27g、28g、29g或30g脂肪,优选地至少31g、32g、33g、34g或35g脂肪,优选地至少36g、37g、38g、39g或40g脂肪,优选地至少41g、42g、43g、44g或45g脂肪,优选地至少46g、47g、48g、49g或50g脂肪,优选地至少51g、52g、53g、54g或55g脂肪,优选地至少56g、57g、58g、59g或60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,术语“进食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前例如至多5分钟(min)、优选地至多10min、优选地至多0.25小时(h)、优选地至多0.5h、优选地至多1h、优选地至多2h、优选地至多3h、优选地至多4h、优选地至多5h、优选地至多6h、优选地至多7h、优选地至多8h、优选地至多9h、优选地至多10h、优选地至多11h、优选地至多12h、优选地至少0min到至多2h、优选地至少5min到至多2h,更优选地至少0.25h到至多1h,已摄入至少10kcal、优选地至少20kcal、优选地至少30kcal、优选地至少40kcal、优选地至少50kcal、优选地至少100kcal、优选地至少150kcal、优选地至少200kcal、优选地至少250kcal、优选地至少300kcal、优选地至少350kcal、优选地至少400kcal、优选地至少450kcal、优选地至少500kcal或更多kcal,或其中的任何子范围,以及至少21g脂肪、优选地至少22g脂肪、优选地至少23g脂肪、优选地至少24g脂肪、优选地至少25g脂肪、优选地至少26g脂肪、优选地至少27g脂肪、优选地至少28g脂肪、优选地至少29g脂肪、优选地至少30g脂肪、优选地至少31g脂肪、优选地至少32g脂肪、优选地至少33g脂肪、优选地至少34g脂肪、优选地至少35g脂肪、优选地至少36g脂肪、优选地至少37g脂肪、优选地至少38g脂肪、优选地至少39g脂肪、优选地至少40g脂肪、优选地至少41g脂肪、优选地至少42g脂肪、优选地至少43g脂肪、优选地至少44g脂肪、优选地至少45g脂肪、优选地至少46g脂肪、优选地至少47g脂肪、优选地至少48g脂肪、优选地至少49g脂肪、优选地至少50g脂肪、优选地至少51g脂肪、优选地至少52g脂肪、优选地至少53g脂肪、优选地至少54g脂肪、优选地至少55g脂肪、优选地至少56g脂肪、优选地至少57g脂肪、优选地至少58g脂肪、优选地至少59g脂肪、优选地至少60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。在一些实施方案中,术语“进食状态”意指受试者,优选人类受试者,在施用式(I)化合物之前例如至多5分钟(min)、10min、0.25小时(h)、0.5h、1h、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h或12h,优选地0min至2h或5min至2h,更优选地0.25h至1h,已摄入至少10kcal、20kcal、30kcal、40kcal、50kcal、100kcal、150kcal、200kcal、250kcal、300kcal、350kcal、400kcal、450kcal、500kcal或更多kcal,或其中的任何子范围,以及至少

21g、22g、23g、24g或25g脂肪,优选地至少26g、27g、28g、29g或30g脂肪,优选地至少31g、32g、33g、34g或35g脂肪,优选地至少36g、37g、38g、39g或40g脂肪,优选地至少41g、42g、43g、44g或45g脂肪,优选地至少46g、47g、48g、49g或50g脂肪,优选地至少51g、52g、53g、54g或55g脂肪,优选地至少56g、57g、58g、59g或60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0063] 如本文所用,“标准化餐食”(标准化早餐或标准化晚餐)包含大约21g脂肪、67g碳水化合物、19g蛋白质,产生约533kcal热量。优选地,标准化餐食包含至少15g脂肪到至多40g脂肪、优选地至少16g脂肪到至多38g脂肪、优选地至少17g脂肪到至多35g脂肪、优选地至少17g脂肪到至多33g脂肪、优选地至少18g脂肪到至多31g脂肪、优选地至少18g脂肪到至多30g脂肪、优选地至少19g脂肪到至多27g脂肪。

[0064] “高脂肪高卡路里餐食”(高脂肪高卡路里早餐或高脂肪高卡路里晚餐)包含大约:500kcal至600kcal脂肪(56g至67g脂肪)、250kcal碳水化合物、150kcal蛋白质,总卡路里数为900kcal至1000kcal。优选地,高脂肪高卡路里餐食包含至少35g脂肪到至多80g脂肪、优选地至少40g脂肪到至多75g脂肪、优选地至少45g脂肪到至多70g脂肪、优选地至少50g脂肪到至多75g脂肪、优选地至少50g脂肪到至多70g脂肪、优选地50g脂肪到至多60g脂肪。

[0065] “低脂肪低卡路里餐食”(低脂肪低卡路里早餐或低脂肪低卡路里晚餐)包含大约2.5g脂肪、247kcal,或大约9g脂肪、330kcal。优选地,低脂肪低卡路里餐食包含至少0.1g脂肪到至多15g脂肪、优选地至少0.3g脂肪到至多13g脂肪、优选地至少0.5g脂肪到至多10g脂肪、优选地至少0.8g脂肪到至多9g脂肪、优选地至少0.9g脂肪到至多8g脂肪、优选地至少1.0g脂肪到至多8g脂肪、优选地至少1.2g脂肪到至多7g脂肪。

[0066] “低脂肪高卡路里餐食”(低脂肪高卡路里早餐或低脂肪高卡路里晚餐)包含大约4.2g脂肪、911kcal,或大约0.95g脂肪、406kcal。优选地,低脂肪低卡路里餐食包含至少0.1g脂肪到至多15g脂肪、优选地至少0.3g脂肪到至多13g脂肪、优选地至少0.5g脂肪到至多10g脂肪、优选地至少0.8g脂肪到至多9g脂肪、优选地至少0.9g脂肪到至多8g脂肪、优选地至少1.0g脂肪到至多8g脂肪、优选地至少1.2g脂肪到至多7g脂肪。

[0067] “标准化正常脂肪餐食”(标准化正常脂肪早餐或标准化正常脂肪晚餐)包含大约21g脂肪、67g碳水化合物、19g蛋白质,产生约533kcal热量。标准化正常脂肪餐食的一个实例是4片面包、2片火腿或奶酪、黄油、果冻和1或2杯(最多355mL)加奶和/或糖的去咖啡因咖啡或茶。优选地,标准化正常脂肪餐食包含至少15g脂肪到至多40g脂肪、优选地至少16g脂肪到至多38g脂肪、优选地至少17g脂肪到至多35g脂肪、优选地至少17g脂肪到至多33g脂肪、优选地至少18g脂肪到至多31g脂肪、优选地至少18g脂肪到至多30g脂肪、优选地至少19g脂肪到至多27g脂肪。如本文所用,术语“口服剂型”是指包含指定量(剂量)的作为活性成分的式(I)化合物,特别是化合物(a),或者其立体异构形式、药学上可接受的盐和/或溶剂化物和/或多晶型物,以及非活性组分(药学上可接受的赋形剂)的药物制剂,其被配制成适于口服施用和药物递送的特定构型,诸如片剂、胶囊剂或液体口服制剂。在一个实施方案中,这些组合物为可以评分的片剂形式。

[0068] 如本文所用,术语“施用”是指将药剂或活性成分(诸如式(I)化合物)引入受试者、优选人类受试者中。相关术语“施用”(以及语法上的等同物)既指直接施用,其可以由医学专业人员向受试者施用或受试者的自我施用;并且/或者也指间接施用,其可以是开药的行为。例如,医师指导患者自我施用药物以及/或者向患者提供药物处方。

[0069] 对于在医学中的使用,如本文所公开的式(I)化合物(特别是化合物(a))的共晶或盐是指非毒性的“药学上可接受的盐”。“药学上可接受的”可指经联邦或州政府的监管机构或美国以外的国家的相应机构批准或可被其批准或在美国药典或其他公认的药典中被列为用于动物,尤其是人类。

[0070] 然而,其他盐也可以用于制备式(I)化合物,特别是化合物(a),或其药学上可接受的盐形式。式(I)化合物,特别是化合物(a)的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐,该酸加成盐可以例如通过将该化合物的溶液与诸如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸等药学上可接受的酸溶液混合而形成。此外,在式(I)化合物,特别是化合物(a)含有酸性部分的情况下,其合适的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐,诸如钠盐或钾盐;碱土金属盐,诸如钙盐或镁盐;以及与合适的有机配体形成的盐,诸如季铵盐。因此,代表性药学上可接受的盐包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、对 α -羟乙酰氨基苯磺酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羧萘酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐、油酸盐、双羧萘酸盐(扑酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物、戊酸盐,以及其中一者或多者的组合。

[0071] 可以用于制备药学上可接受的盐的代表性酸和碱包括酸,包括乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己氨磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基-乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 α -氧代-戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羧萘酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、丹宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸以及十一碳烯酸;以及碱,包括氨、L-精氨酸、苄乙苄胺、苄星、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、海巴明、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、氢氧化钠、三乙醇胺、氨基丁三醇、氢氧化锌,以及它们中一者或多者的组合。

[0072] 在式(I)化合物,特别是化合物(a)具有至少一个手性中心的情况下,它们能够相应地作为对映体存在。如果化合物具有两个或更多个手性中心,则它们还可以非对映体形式存在。应当理解,所有的此类异构体及其混合物涵盖在本发明的范围内。此外,化合物中的一些化合物可作为多晶型物存在,并因此也旨在包括在本发明内。此外,化合物中的一些化合物可与水形成溶剂化物(即,水合物)或与有机溶剂形成溶剂化物,并且此类溶剂化物也旨在涵盖在本发明的范围内。本领域技术人员将理解,如本文所用的术语“化合物”意在

包括溶剂化的式(I)化合物(特别是化合物(a)的溶剂化物)、水合的式(I)化合物(特别是化合物(a)的水合物),以及水合与溶剂化的式(I)化合物(例如,与水和有机溶剂一起呈溶剂化物形式的式(I)化合物,特别是与水和有机溶剂一起呈溶剂化物形式的化合物(a))。

[0073] 在用于制备式(I)化合物、特别是化合物(a)的方法产生立体异构体混合物的情况下,这些异构体可以通过常规技术(诸如制备型色谱法)来分离。该化合物可以外消旋形式制备,或者可通过对映体特异性合成或通过拆分来制备单独的对映体。例如,可通过标准技术,如通过与光学活性酸(诸如(-)-二对甲苯酰-d-酒石酸和/或(+)-二对甲苯酰-1-酒石酸)形成盐来形成非对映体对,然后分级结晶并再生游离碱,来将化合物拆分成它们的组分对映体。该化合物还可通过形成非对映体酯或酰胺,随后进行色谱分离并去除手性助剂来拆分。另选地,可使用手性固定相或手性柱拆分该化合物。

[0074] 在本发明药物制剂的一个实施方案中,式(I)化合物是包含(+)-对映体、由(+)-对映体组成以及/或者基本上由(+)-对映体组成的化合物,其中所述化合物基本上不含(-)-异构体。在本发明的语境中,“基本上不含”意指少于约25%、优选地少于约10%、更优选地少于约5%、甚至更优选地少于约2%,并且甚至更优选地少于约1%的(-)-异构体,其可如下计算

$$[0075] \quad \% (+)\text{-对映体} = \frac{(\text{质量}(+)\text{-对映体})}{(\text{质量}(+)\text{-对映体}) + (\text{质量}(-)\text{-对映体})} \times 100$$

[0076] 在本发明药物制剂的另一个实施方案中,式(I)化合物是包含(-)-对映体、由该对映体组成以及基本上由该对映体组成的化合物,其中所述化合物基本上不含(+)-异构体。在本发明的语境中,“基本上不含”意指少于约25%、优选地少于约10%、更优选地少于约5%、甚至更优选地少于约2%,并且甚至更优选地少于约1%的(+)-异构体,其可如下计算

$$[0077] \quad \% (-)\text{-对映体} = \frac{(\text{质量}(-)\text{-对映体})}{(\text{质量}(+)\text{-对映体}) + (\text{质量}(-)\text{-对映体})} \times 100$$

[0078] 在用于制备本发明多个实施方案的化合物的任何工艺过程中,可能有必要和/或期望保护所关注的任何分子上的敏感性或反应性基团。这可通过常规保护基团来实现,诸如在《有机化学中的保护性基团(Protective Groups in Organic Chemistry)》,第二版,J.F.W.McOmie,美国殷实出版社(Plenum Press),1973;T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《有机合成中的保护性基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,约翰·威利父子出版公司(John Wiley&Sons),1991;以及T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《有机合成中的保护性基团(Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis)》,第三版,约翰·威利父子出版公司,1999中所描述的那些保护性基团。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段去除保护基团。

[0079] 式(I)化合物,特别是化合物(a),能够以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,诸如水合物、有机溶剂溶剂化物,或者有机溶剂溶剂化物与水合物的组合。

[0080] 如本文所用,术语“溶剂化物”意指含有化学计量或非化学计量的一种或多种溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于在结晶固体状态下捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,所形成的溶剂化物是水合物,而当溶剂是醇时,所形成的溶剂化物是醇化物。在某些实施方案中,所形成的溶剂化物可以是有机溶剂溶剂化物与水合

物的组合。水合物是由一个或多个水分子与其中水保持其分子状态为 H_2O 的一种物质组合而形成的,这种组合能够形成一种或多种水合物。在水合物中,水分子利用分子间力,特别是氢桥,通过次级化合价连接。固体水合物含有化学计量比的水,即所谓的结晶水,其中水分子就其结合状态而言不必是等同的。水合物的实例是倍半水合物、一水合物、二水合物或三水合物。本文所用化合物的盐的水合物同样适用。

[0081] 当一种化合物从溶液或浆液中结晶出来时,它可以在不同的空间排列晶格中结晶(这种性质称为“多晶型”),形成具有不同结晶形式的晶体,其中每一种都称为“多晶型物”。如本文所用,“多晶型物”是指式(I)化合物的晶体形式,其中分子位于三维晶格格位中。式(I)化合物的不同多晶型物在一种或多种物理特性方面可以彼此不同,诸如溶解度和溶出速率、真比重、晶体形式、积聚模式、流动性和/或固态稳定性,等等。

[0082] 式(I)化合物可以作为结晶产品或无定形产品施用。它们可以通过如沉淀、结晶、冷冻干燥、喷雾干燥或蒸发干燥等方法以例如固体填料、粉末或膜形式获得。它们可以单独施用,或者与一种或多种本文所述的其他化合物组合施用,或者与一种或多种其他药物组合施用。通常,它们将作为制剂与一种或多种药学上可接受的赋形剂结合施用。药学上可接受的赋形剂的选择主要取决于以下因素:诸如具体施用模式、赋形剂对溶解度和稳定性的影响,以及剂型的性质。

[0083] 除非另外指出,否则术语“重量%”和“重量百分比”可互换使用,用于指代成分(例如,药学上可接受的赋形剂或活性药物成分)按药物制剂重量计的浓度。

[0084] 平均分子量可例如是指数均分子量或重均分子量。平均分子量可例如使用凝胶渗透色谱法来测量。

[0085] 术语“受试者”是指已经是治疗、观察或实验的对象的动物,优选指哺乳动物,最优选指人。在一个实施方案中,受试者为人。在一些实施方案中,受试者是已被诊断患有由登革热病毒引起的病况、病症或疾病,或者已被诊断为登革热病毒感染的人类。在一个实施方案中,受试者是已被诊断患有由登革热病毒引起的病况、综合征、病症或疾病的人类。在一些实施方案中,受试者是尚未被诊断患有由登革热病毒或登革热病毒感染引起的病况、病症或疾病并且将预防性地接受治疗的人类。在一个实施方案中,受试者是尚未被诊断患有由登革热病毒引起的病况、综合征、病症或疾病并且将预防性地接受治疗的人类。

[0086] 术语“治疗有效量”是指活性化合物或药剂的以下量:该量引起研究者、兽医、医生或其他临床医师所追求的受试者、生物样品、组织系统、动物或人类的生物学或医学响应,包括降低或抑制酶或蛋白质活性,或者改善症状、减轻病况、减缓或延迟疾病进展,或预防疾病。

[0087] 优选地,术语“治疗有效量”可以指代对受试者,优选人类受试者施用给药方案,以达到活性化合物或药剂的某种血浆浓度水平或暴露量,这将产生用于治疗或预防受试者中的登革热病毒或登革热病毒感染的有效水平。

[0088] 优选地,术语“治疗有效量”可以指代在向受试者,优选人类受试者施用时,能够有效地至少部分减轻、抑制、预防、治疗和/或改善由登革热病毒引起的病况、病症、症状或疾病的化合物、制剂或剂型的量。

[0089] 如本文所用,术语“登革热病毒复制抑制剂”是指抑制或减轻由登革热病毒引起的至少一种病况、症状、综合征、病症和/或疾病的药剂。

[0090] 除非另外说明,否则如本文所用,术语“影响”或“受影响的”(当涉及受抑制登革热病毒复制影响的疾病、综合征、病况或病症时)包括所述疾病、综合征、病况或病症的一种或多种症状或临床表现的频率和/或严重程度降低;并且/或者包括防止所述疾病、综合征、病况或病症的一种或多种症状或临床表现的发展或者所述疾病、病况、综合征或病症的发展。

[0091] 如本文所用,术语“ $C_{\max}$ ”是指在向受试者施用一剂指定化合物后,在该受试者中观察到的该化合物的最大(峰值)血浆浓度。

[0092] 如本文所用,术语“AUC”是指浓度-时间曲线下面积,这是暴露于感兴趣化合物的量度,并且是单剂量后或稳态下浓度-时间曲线的积分。AUC以 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{L}$ ($\mu\text{g}\times\text{hr}/\text{L}$) 为单位表示。

[0093] 如本文所用,术语“不良事件”(AE)是指在施用根据本发明的药物制剂的受试者、优选人类受试者中发生的任何不良医学事件。AE不一定与施用根据本发明的药物制剂有因果关系。因此,AE可以是与使用药物制剂暂时相关联,即与该药物制剂直接相关的任何不利且非预期的病征(包括异常发现)、症状或疾病。这包括任何新出现的或严重程度或频率较基线情况恶化的事件,或诊断过程的异常结果,包括实验室检测异常。

[0094] 如本文所用,术语“治疗期间出现的不良事件”是指与施用根据本发明的药物制剂有因果关系的任何不良事件。

[0095] 如本文所用,“药学上可接受的赋形剂”是药物制剂中的非活性成分。赋形剂的实例包括稀释剂、润湿剂(例如,表面活性剂)、粘结剂、助流剂、润滑剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂,等等。

[0096] 如本文所用,“崩解剂”是一种使药物制剂水合并帮助片剂分散的赋形剂。崩解剂的实例包括交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮(即,交联的聚乙烯基N-吡咯烷酮)、羧甲淀粉钠,或它们的任何组合。

[0097] 如本文所用,“稀释剂”或“填充剂”是增加药物制剂的膨松度的赋形剂。填充剂的示例包括乳糖、山梨糖醇、纤维素、磷酸钙、淀粉、糖(例如,甘露糖醇、蔗糖等)或它们的任何组合。

[0098] 如本文所用,“润湿剂”或“表面活性剂”是一种赋予药物制剂增强的溶解度和/或可润湿性的赋形剂。润湿剂的示例包括月桂基硫酸钠(SLS)、硬脂酰富马酸钠(SSF)、聚氧乙烯20单油酸脱水山梨糖醇酯(即聚山梨酸酯20)(例如,TweenTM或Tween 20)、Soluplus[®]或它们的任何组合。

[0099] 如本文所用,“粘结剂”是一种赋予药物制剂增强的内聚力或拉伸强度(例如,硬度)的赋形剂。粘结剂的示例包括磷酸氢钙、蔗糖、玉米(玉蜀黍)淀粉、微晶纤维素和改性纤维素(例如,羟甲基纤维素)。

[0100] 如本文所用,“助流剂”是一种赋予药物制剂增强的流动特性的赋形剂。助流剂的示例包括胶态二氧化硅和/或滑石。

[0101] 如本文所用,“着色剂”是一种赋予药物制剂期望颜色的赋形剂。着色剂的示例包括可商购获得的颜料,诸如FD&C蓝#1铝色淀、FD&C蓝#2、其他FD&C蓝色料、二氧化钛、氧化铁和/或它们的组合。其他着色剂包括可商购获得的颜料,诸如FD&C绿#3。

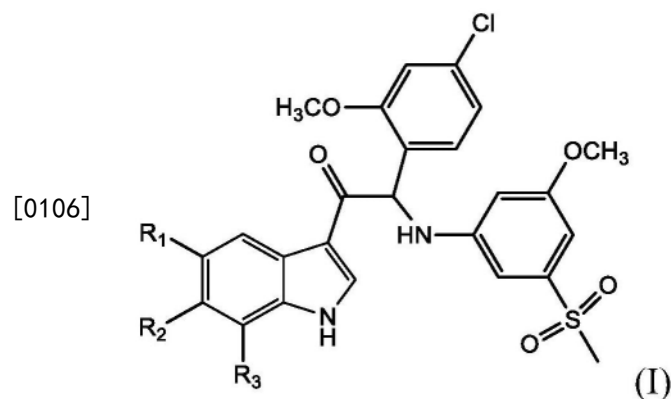
[0102] 如本文所用,“润滑剂”是一种添加到压制成片剂的药物制剂中的赋形剂。润滑剂有助于将颗粒压制成片剂并将药物制剂的片剂从模压机中顶出。润滑剂的示例包括硬脂酸

镁、硬脂酸(硬脂精)、氢化油、硬脂酰富马酸钠或它们的任何组合。

[0103] 本发明的药物制剂、用途和方法的优选陈述(特征)和实施方案在下文中阐述。除非有明确相反的说明,否则如此定义的本发明的每个陈述和实施方案可以与任何其他陈述和/或实施方案组合。具体地,任何被指示为优选或有利的特征可与任何其他被指示为优选或有利的一个或多个特征或陈述组合。至此,本发明特别地被以下编号的方面和实施方案中的一者或多者的任何一个或任何组合以及任何其他陈述和/或实施方案所捕集。

[0104] 1.一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的式(I)化合物,其中

[0105] 所述式(I)化合物以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态的人类受试者,并且其中式(I)化合物对应于



[0107] 其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物;所述化合物选自以下组,其中:

[0108] R_1 为H, R_2 为F,并且 R_3 为H或 CH_3 ,

[0109] R_1 为H、 CH_3 或F, R_2 为 OCH_3 ,并且 R_3 为H,

[0110] R_1 为H, R_2 为 OCH_3 ,并且 R_3 为 CH_3 ,

[0111] R_1 为 CH_3 , R_2 为F,并且 R_3 为H,

[0112] R_1 为 CF_3 或 OCF_3 , R_2 为H,并且 R_3 为H,

[0113] R_1 为 OCF_3 , R_2 为 OCH_3 ,并且 R_3 为H,

[0114] R_1 为 OCF_3 , R_2 为H,并且 R_3 为 CH_3 。

[0115] 2.根据陈述1所述使用的化合物,其中所述化合物以口服剂型施用于处于进食状态的人类受试者;优选地,处于进食状态的所述人类受试者已进食标准正常脂肪餐食、高脂肪-高卡路里餐食、低脂肪-低卡路里餐食,或低脂肪-高卡路里餐食。

[0116] 3.根据陈述1或2中任一项所述使用的化合物,其中所述人类受试者被登革热病毒感染或有被登革热病毒感染的风险。

[0117] 4.根据陈述1至3中任一项所述使用的化合物,其中所述人类受试者在施用所述口服剂型之前或在施用所述口服剂型的同时处于进食状态。

[0118] 5.根据陈述1至4中任一项所述使用的化合物,其中所述人类处于进食状态并且已在所述口服剂型的施用时间之前不到4小时、优选地不到3小时、优选地不到2小时、优选地不到1小时、优选地不到30分钟、优选地不到15分钟、优选地不到10分钟进食,所述口服剂型优选地在进食后至多30分钟内施用、优选地在进食后至多25分钟内施用、优选地在进食后至多20分钟内施用、优选地在进食后至多15分钟内施用、优选地在进食后至多10分钟内施

用、优选地在进食后至多5分钟内施用、优选地在进食的同时施用。

[0119] 6. 根据陈述1至4中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型在早晨施用。所述口服剂型可以在一天的第一餐、第二餐或第三餐的同时或者之后施用。

[0120] 7. 根据陈述1至5中任一项所述使用的化合物,其中处于进食状态的所述人类已进食包含以下量脂肪的食物:至少0.1g脂肪、优选地至少0.2g脂肪、优选地至少0.3g脂肪、优选地至少0.4g脂肪、优选地至少0.5g脂肪、优选地至少0.6g脂肪、优选地至少0.7g脂肪、优选地至少0.8g脂肪、优选地至少0.9g脂肪、优选地至少1g脂肪、优选地至少2g脂肪、优选地至少3g脂肪、优选地至少4g脂肪、优选地至少5g脂肪、优选地至少6g脂肪、优选地至少7g脂肪、优选地至少8g脂肪、优选地至少9g脂肪、优选地至少10g脂肪、优选地至少11g脂肪、优选地至少12g脂肪、优选地至少13g脂肪、优选地至少14g脂肪、优选地至少15g脂肪、优选地至少16g脂肪、优选地至少17g脂肪、优选地至少18g脂肪、优选地至少19g脂肪、优选地至少20g脂肪、优选地至少21g脂肪、优选地至少22g脂肪、优选地至少23g脂肪、优选地至少24g脂肪、优选地至少25g脂肪、优选地至少26g脂肪、优选地至少27g脂肪、优选地至少28g脂肪、优选地至少29g脂肪、优选地至少30g脂肪、优选地至少31g脂肪、优选地至少32g脂肪、优选地至少33g脂肪、优选地至少34g脂肪、优选地至少35g脂肪、优选地至少36g脂肪、优选地至少37g脂肪、优选地至少38g脂肪、优选地至少39g脂肪、优选地至少40g脂肪、优选地至少41g脂肪、优选地至少42g脂肪、优选地至少43g脂肪、优选地至少44g脂肪、优选地至少45g脂肪、优选地至少46g脂肪、优选地至少47g脂肪、优选地至少48g脂肪、优选地至少49g脂肪、优选地至少50g脂肪、优选地至少51g脂肪、优选地至少52g脂肪、优选地至少53g脂肪、优选地至少54g脂肪、优选地至少55g脂肪、优选地至少56g脂肪、优选地至少57g脂肪、优选地至少58g脂肪、优选地至少59g脂肪、优选地至少60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0121] 8. 根据陈述1至7中任一项所述使用的化合物,其中处于进食状态的所述人类已进食包含以下量脂肪的食物:至少0.1g脂肪、优选地至少0.2g脂肪、优选地至少0.3g脂肪、优选地至少0.4g脂肪、优选地至少0.5g脂肪、优选地至少0.6g脂肪、优选地至少0.7g脂肪、优选地至少0.8g脂肪、优选地至少0.9g脂肪、优选地至少1g脂肪、优选地至少2g脂肪、优选地至少3g脂肪、优选地至少4g脂肪、优选地至少5g脂肪、优选地至少6g脂肪、优选地至少7g脂肪、优选地至少8g脂肪、优选地至少9g脂肪、优选地至少10g脂肪、优选地至少11g脂肪、优选地至少12g脂肪、优选地至少13g脂肪、优选地至少14g脂肪、优选地至少15g脂肪、优选地至少16g脂肪、优选地至少17g脂肪、优选地至少18g脂肪、优选地至少19g脂肪、优选地至少20g脂肪、优选地至少21g脂肪、优选地至少22g脂肪、优选地至少23g脂肪、优选地至少24g脂肪、优选地至少25g脂肪、优选地至少26g脂肪、优选地至少27g脂肪、优选地至少28g脂肪、优选地至少29g脂肪、优选地至少30g脂肪、优选地至少31g脂肪、优选地至少32g脂肪、优选地至少33g脂肪、优选地至少34g脂肪、优选地至少35g脂肪、优选地至少36g脂肪、优选地至少37g脂肪、优选地至少38g脂肪、优选地至少39g脂肪、优选地至少40g脂肪、优选地至少41g脂肪、优选地至少42g脂肪、优选地至少43g脂肪、优选地至少44g脂肪、优选地至少45g脂肪、优选地至少46g脂肪、优选地至少47g脂肪、优选地至少48g脂肪、优选地至少49g脂肪、优选地至少50g脂肪、优选地至少51g脂肪、优选地至少52g脂肪、优选地至少53g脂肪、优选地至少54g脂肪、优选地至少55g脂肪、优选地至少56g脂肪、优选地至少57g脂肪、优选地至少58g脂肪、优选地至少59g脂肪、优选地至少60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0122] 并且其中所述人类已在施用所述式I化合物前不到4小时进食,已在所述口服剂型的施用时间之前优选地不到3小时、优选地不到2小时、优选地不到1小时、优选地不到30分钟、优选地不到15分钟、优选地不到10分钟进食,所述口服剂型优选地在施用所述式I化合物诸如化合物(a)前进食后至多30分钟内施用、优选地在进食后至多25分钟内施用、优选地在进食后至多20分钟内施用、优选地在进食后至多15分钟内施用、优选地在进食后至多10分钟内施用、优选地在进食后至多5分钟内施用;优选地,所述式I化合物诸如化合物(a)在进食的同时施用。

[0123] 9. 根据陈述1至8中任一项所述使用的化合物,其中处于进食状态的所述人类已进食包含以下量脂肪的食物:至少0.1g、0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g或0.9g脂肪,优选地至少1g、2g、3g、4g或5g脂肪,优选地至少6g、7g、8g、9g或10g脂肪,优选地至少11g、12g、13g、14g或15g脂肪;优选地至少16g、17g、18g、18g、19g或20g脂肪,优选地至少21g、22g、23g、24g或25g脂肪,优选地至少26g、27g、28g、29g或30g脂肪,优选地至少31g、32g、33g、34g或35g脂肪,优选地至少36g、37g、38g、39g或40g脂肪,优选地至少41g、42g、43g、

[0124] 44g或45g脂肪,优选地至少46g、47g、48g、49g或50g脂肪,优选地至少51g、52g、53g、54g或55g脂肪,优选地至少56g、

[0125] 57g、58g、59g或60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。10. 根据陈述1至9中任一项所述使用的化合物,其中处于进食状态的所述人类已进食具有以下总能量计数的食物:至少10kcal、优选地至少20kcal、优选地至少30kcal、优选地至少40kcal、优选地至少50kcal、优选地至少60kcal、优选地至少70kcal、优选地至少80kcal、优选地至少90kcal、优选地至少100kcal、优选地至少110kcal、优选地至少120kcal、优选地至少130kcal、优选地至少140kcal、优选地至少150kcal、优选地至少160kcal、优选地至少170kcal、优选地至少180kcal、优选地至少190kcal、优选地至少200kcal、优选地至少210kcal、优选地至少220kcal、优选地至少230kcal、优选地至少240kcal、优选地至少250kcal、优选地至少260kcal、优选地至少270kcal、优选地至少280kcal、优选地至少290kcal、优选地至少300kcal、优选地至少310kcal、优选地至少320kcal、优选地至少330kcal、优选地至少340kcal、优选地至少350kcal、优选地至少360kcal、优选地至少370kcal、优选地至少380kcal、优选地至少390kcal、优选地至少400kcal、优选地至少410kcal、优选地至少420kcal、优选地至少430kcal、优选地至少440kcal、优选地至少450kcal、优选地至少460kcal、优选地至少470kcal、优选地至少480kcal、优选地至少490kcal、优选地至少500kcal,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0126] 11. 根据陈述1至10中任一项所述使用的化合物,其中处于进食状态的所述人类已进食具有以下总能量计数的食物:至多1500kcal、优选地至多1400kcal、优选地至多1300kcal、优选地至多1200kcal、优选地至多1110kcal、优选地至多1000kcal、优选地至多980kcal、优选地至多960kcal、优选地至多940kcal、优选地至多920kcal、优选地至多810kcal、优选地至多820kcal、优选地至多830kcal、优选地至多840kcal、优选地至多850kcal、优选地至多860kcal、优选地至多870kcal、优选地至多880kcal、优选地至多890kcal、优选地至多900kcal、优选地至多710kcal、优选地至多720kcal、优选地至多730kcal、优选地至多740kcal、优选地至多750kcal、优选地至多760kcal、优选地至多770kcal、优选地至多780kcal、优选地至多790kcal、优选地至多800kcal、优选地至多

610kcal、优选地至多620kcal、优选地至多630kcal、优选地至多640kcal、优选地至多650kcal、优选地至多660kcal、优选地至多670kcal、优选地至多680kcal、优选地至多690kcal、优选地至多700kcal、优选地至多510kcal、优选地至多520kcal、优选地至多530kcal、优选地至多540kcal、优选地至多550kcal、优选地至多560kcal、优选地至多570kcal、优选地至多580kcal、优选地至多590kcal、优选地至多600kcal,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0127] 12. 根据陈述1至11中任一项所述使用的化合物,其中处于进食状态的所述人类已进食具有以下总能量计数的食物:至少10kcal、

[0128] 20kcal、30kcal、40kcal或50kcal,优选地至少60kcal、70kcal、80kcal、90kcal或100kcal,优选地至少110kcal、120kcal、130kcal、140kcal或150kcal,优选地至少160kcal、170kcal、180kcal、190kcal或200kcal,优选地至少210kcal、220kcal、230kcal、240kcal、250kcal、260kcal、270kcal、280kcal、290kcal或300kcal,优选地至少310kcal、320kcal、330kcal、340kcal、350kcal、360kcal、370kcal、380kcal、390kcal或400kcal,优选地至少410kcal、420kcal、430kcal、440kcal、450kcal、460kcal、470kcal、480kcal、490kcal或500kcal,或者其中包含的任何特定量或范围。优选地,处于进食状态的所述人类已进食具有以下总能量计数的食物:至多1500kcal、1400kcal、1300kcal、1200kcal或1110kcal,优选地至多1000kcal、980kcal、960kcal、940kcal或920kcal,优选地至多810kcal、820kcal、830kcal、840kcal或850kcal,优选地至多860kcal、870kcal、880kcal、890kcal或900kcal,优选地至多710kcal、720kcal、730kcal、740kcal、750kcal、760kcal、770kcal、780kcal、790kcal或800kcal,优选地至多610kcal、620kcal、630kcal、640kcal、650kcal、660kcal、670kcal、680kcal、690kcal或700kcal,优选地至多510kcal、520kcal、530kcal、540kcal、550kcal、560kcal、570kcal、580kcal、590kcal或600kcal,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0129] 13. 根据陈述1至12中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型是以药物制剂配制的固体剂型。

[0130] 14. 根据陈述1至13中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型是固体剂型并且包含纤维素衍生物诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC),或甲基丙烯酸共聚物,或它们的组合。

[0131] 15. 根据陈述1至14中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型是包含纤维素衍生物的固体剂型;优选地,其中式(I)化合物和所述纤维素衍生物(例如,羟丙基甲基纤维素)以下列比率存在于口服剂型中:4:1w/w至1:5w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地3.5:1w/w至1:4.5w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地3:1w/w至1:4w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地2.5:1w/w至1:3.5w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地2:1w/w至1:3w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地2.5:1w/w至1:2.5w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地2:1w/w至1:2w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地1.5:1w/w至1:1.5w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物,或者包含在本文提及的任何两个比率内的某个比率,或者本文提及的任何两个比率内的某个比率范围或子范围。

[0132] 16. 根据陈述1至15中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型是包含纤维素衍生物的固体剂型,所述纤维素衍生物是羟丙基甲基纤维素(HPMC),优选地其中所述羟丙基甲基纤维素在25℃下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa.s与5000mPa.s之间的范围

内,优选地在25℃下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa.s与500mPa.s之间的范围内,优选地在25℃下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa.s与50mPa.s之间的范围内。优选地,所述纤维素衍生物是选自HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50以及它们的混合物的羟丙基甲基纤维素。

[0133] 17. 根据陈述1至16中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型是包含甲基丙烯酸共聚物的固体剂型;优选地,其中式(I)化合物和甲基丙烯酸共聚物以下列比率存在于固体剂型中:4:1w/w至1:9w/w、优选地3.9:1w/w至1:8w/w、优选地3.8:1w/w至1:7w/w、3.7:1w/w至1:6w/w、优选地3:6:1w/w至1:5w/w、优选地3.5:1w/w至1:4.5w/w、优选地3:1w/w至1:4w/w、优选地2.5:1w/w至1:3.5w/w、优选地2:1w/w至1:3w/w、优选地2.5:1w/w至1:2.5w/w、优选地2:1w/w至1:2w/w、优选地1.5:1w/w至1:1.5w/w,或者包含在本文提及的任何两个比率内的某个比率,或者本文提及的任何两个比率内的某个比率范围或子范围。

[0134] 18. 根据陈述1至17中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型是包含共聚物的固体剂型,所述共聚物选自包括以下项的组:甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物,以及它们的混合物。

[0135] 19. 根据陈述1至18中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多50重量%、优选地至多40重量%、优选地至多30重量%、优选地至多25重量%、优选地至多20重量%或者其中包含的任何特定量或范围的式(I)化合物。

[0136] 20. 根据陈述1至19中任一项所述使用的化合物,其中所述固体剂型以药物制剂配制,所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计0.1重量%至50重量%的式(I)化合物,相对于所述制剂的总重量计优选地1重量%至40重量%、更优选地2.5重量%至30重量%、最优选地5重量%至25重量%或者其中包含的任何特定量或范围的式(I)化合物。

[0137] 21. 根据陈述1至20中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述药学上可接受的赋形剂选自包括以下项的组:崩解剂、粘结剂、稀释剂、润滑剂、稳定剂、润湿剂、助流剂、渗透剂、着色剂、增塑剂、包衣剂、填充剂、表面活性剂,以及它们的混合物。

[0138] 22. 根据陈述1至21中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含一种或多种药学上可接受的赋形剂;其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多95重量%、至多90重量%、至多80重量%、优选地至多70重量%、优选地至多60重量%的所述一种或多种药学上可接受的赋形剂;

[0139] 并且/或者其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至少10重量%、优选地至少20重量%、优选地至少30重量%的所述一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0140] 23. 根据陈述1至22中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含一种或多种稀释剂;优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多95重量%、优选地至多80重量%、优选地至多75重量%的所述稀释剂;并且/

[0141] 或者其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至少5重量%、优选地至少10重量%、优选地至少15重量%的所述稀释剂。

[0142] 24. 根据陈述1至23中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含一种或多种崩解剂;优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量

计至多30重量%、优选地至多20重量%、优选地至多15重量%、优选地至多10重量%的所述崩解剂；并且/或者其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至少1重量%、优选地至少2.5重量%、优选地至少5重量%、优选地至少8重量%的所述崩解剂。

[0143] 25. 根据陈述1至24中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含一种或多种粘结剂;优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多50重量%、优选地至多45重量%、优选地至多40重量%、更优选地至多35重量%的所述粘结剂;并且/或者其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至少5重量%、优选地至少10重量%、优选地至少15重量%、更优选地至少20重量%、最优选地25重量%的所述粘结剂。

[0144] 26. 根据陈述1至25中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含一种或多种润滑剂;优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多5.5重量%、优选地至多3.5重量%、优选地至多2重量%的所述润滑剂;并且/或者其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至少0.5重量%、优选地至少1重量%、优选地至少1.5重量%的所述润滑剂。

[0145] 27. 根据陈述1至26中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含一种或多种润湿剂;优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多5.5重量%、优选地至多3.5重量%、优选地至多2重量%的所述润湿剂;并且/或者其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至少0.5重量%、优选地至少1重量%、优选地至少1.5重量%的所述润湿剂。

[0146] 28. 根据陈述1至27中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含一种或多种助流剂;优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多10重量%、优选地至多8重量%、优选地至多5重量%的所述助流剂;并且/或者其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至少0.1重量%、优选地至少1重量%、优选地至少2重量%的所述助流剂。

[0147] 29. 根据陈述1至28中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含形成所述制剂的颗粒内相的多个颗粒,以及形成所述制剂的颗粒外相的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0148] 30. 根据陈述1至29中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含按所述药物制剂的重量计至少15.0重量%的颗粒内相;按所述药物制剂的重量计,优选地至少20.0重量%、优选地至少28.0重量%、优选地至少34.0重量%的颗粒内相。

[0149] 31. 根据陈述1至30中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含按所述药物制剂的重量计至多99.0重量%的颗粒内相;按所述药物制剂的重量计,优选地至多93.0重量%、优选地至多85.0重量%、优选地至多80.0重量%、优选地至多74.0重量%、优选地至多73.0重量%、优选地至多67.0重量%、优选地至多63.0重量%、优选地至多60.0重量%、优选地至多53.0重量%的颗粒内相。

[0150] 32. 根据陈述1至31中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的重量计1.0重量%至70.0重量%的式(I)化合物;按所述药物制剂的总重量计,优选地2.0重量%至60.0重量%、优选

地3.0重量%至55.0重量%、优选地4.0重量%至50.0重量%、优选地5.0重量%至45.0重量%、优选地5.0重量%至40.0重量%、优选地10.0重量%至35.0重量%、优选地15.0重量%至30.0重量%的式(I)化合物。

[0151] 33. 根据陈述1至32中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含(a) 活性药物成分(API);以及(b) 甲基丙烯酸共聚物,或纤维素衍生物,诸如甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羧甲基纤维素(CMC)、羧甲基纤维素钠(NaCMC)或羟丙基甲基纤维素(HPMC),或者它们的组合。优选地,所述纤维素衍生物为HPMC;

[0152] 其中所述API为式(I)化合物;优选地为化合物(a)。

[0153] 34. 根据陈述1至33中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的总重量计5重量%至60重量%、优选地8重量%至50重量%、优选地15重量%至45重量%的甲基丙烯酸共聚物、纤维素衍生物或它们的混合物。优选地,所述纤维素衍生物是羟丙基甲基纤维素。

[0154] 35. 根据陈述1至34中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的总重量计5重量%至60重量%、优选地10重量%至60重量%、优选地10重量%至50重量%、优选地15重量%至50重量%的填充剂。

[0155] 36. 根据陈述1至35中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的总重量计1重量%至10重量%、优选地1重量%至9重量%、优选地1.7重量%至8重量%的崩解剂。

[0156] 37. 根据陈述1至36中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的总重量计0.1重量%至5重量%、优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至4.5重量%的助流剂。

[0157] 38. 根据陈述1至37中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的总重量计0.1重量%至5重量%、优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至4.5重量%的表面活性剂。

[0158] 39. 根据陈述1至28中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的总重量计0.1重量%至3重量%、优选地0.2重量%至2.7重量%、优选地0.5重量%至2.5重量%的润滑剂。

[0159] 40. 根据陈述1至39中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含:

[0160] (i) 按所述药物制剂的重量计,5重量%至45重量%、优选地5重量%至40重量%、优选地10重量%至35重量%、优选地15重量%至30重量%的式(I)化合物;

[0161] (ii) 按所述药物制剂的重量计,5重量%至60重量%、优选地8重量%至50重量%、优选地15重量%至45重量%的甲基丙烯酸共聚物或羟丙基甲基纤维素;以及

[0162] 任选地(iii) 按所述药物制剂的重量计,5重量%至60重量%、优选地10重量%至60重量%、优选地10重量%至50重量%、优选地15重量%至50重量%的填充剂;

[0163] 任选地(iv) 按所述药物制剂的重量计,1重量%至10重量%、优选地1重量%至9重量%、优选地1.7重量%至8重量%的崩解剂;

[0164] 任选地(v)按所述药物制剂的重量计,0.1重量%至50重量%、优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至4.5重量%的助流剂;

[0165] 任选地(vi)按所述药物制剂的重量计,0.1重量%至5重量%、优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至4.5重量%的表面活性剂;以及

[0166] 任选地(vii)按所述药物制剂的重量计,0.1重量%至3重量%、优选地0.2重量%至2.7重量%、优选地0.5重量%至2.5重量%的润滑剂。

[0167] 41.根据陈述1至40中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含按所述药物制剂的重量计至少

[0168] 5重量%的颗粒外相;按所述药物制剂的总重量计,优选地至少

[0169] 7重量%、优选地至少10重量%、优选地至少15重量%、优选地至少20重量%、优选地至少28重量%、优选地至少34重量%的颗粒外相。

[0170] 42.根据陈述1至41中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含按所述药物制剂的重量计至多

[0171] 74重量%的颗粒外相;按所述药物制剂的总重量计,优选地至多

[0172] 73重量%、优选地至多67重量%、优选地至多63重量%、优选地至多53重量%、优选地至多40重量%的颗粒外相。

[0173] 43.根据陈述1至42中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含颗粒外相,所述颗粒外相包含按所述药物制剂的重量计0.1重量%至5重量%的崩解剂;按所述药物制剂的总重量计,优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至3.5重量%的崩解剂。

[0174] 44.根据陈述1至43中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含颗粒外相,所述颗粒外相包含按所述药物制剂的重量计0.1重量%至3重量%的润滑剂;按所述药物制剂的总重量计,优选地0.2重量%至2.7重量%、优选地0.5重量%至2.5重量%的润滑剂。

[0175] 45.根据陈述1至44中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含颗粒外相,所述颗粒外相包含按所述药物制剂的重量计0.1重量%至55重量%的填充剂;按所述药物制剂的总重量计,优选地0.2重量%至50重量%、优选地

[0176] 0.3重量%至45重量%、优选地0.4重量%至40重量%、优选地

[0177] 0.5重量%至35重量%、优选地0.6重量%至30重量%、优选地

[0178] 0.7重量%至25重量%、优选地0.8重量%至20重量%、优选地1重量%至15重量%、优选地1.3重量%至12重量%、优选地2重量%至10重量%、优选地2.5重量%至9重量%、优选地3重量%

[0179] 至8重量%、优选地4重量%至7重量%、优选地5重量%至6重量%的填充剂。

[0180] 46.根据陈述1至45中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型以药物制剂配制,所述制剂包含颗粒外相,所述颗粒外相包含:

[0181] (a)按所述药物制剂的重量计0.1重量%至5重量%的崩解剂;

[0182] 按所述药物制剂的总重量计,优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至3.5重量%、更优选地1重量%至3重量%的崩解剂;

[0183] (b)按所述药物制剂的重量计0.1重量%至3.0重量%的润滑剂;

[0184] 按所述药物制剂的总重量计,优选地0.2重量%至2.7重量%、优选地0.5重量%至2.5重量%的润滑剂;以及

[0185] I按所述药物制剂的重量计1重量%至15重量%的填充剂;

[0186] 按所述药物制剂的总重量计,优选地1.3重量%至12重量%、优选地2.5重量%至8重量%、更优选地3重量%至5重量%的填充剂。

[0187] 47.根据陈述1至46中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型为片剂。

[0188] 48.根据陈述1至47中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型为固体剂型,优选片剂,其包含至少0.1mg式(I)化合物,优选地包含至少0.5mg、优选地包含至少1mg、优选地包含至少2mg、优选地包含至少3mg、优选地包含至少4mg、优选地包含至少5mg、优选地包含至少6mg、优选地包含至少7mg、优选地包含至少8mg、优选地包含至少9mg、优选地包含至少10mg、优选地包含至少15mg、优选地包含至少20mg、优选地包含至少25mg、优选地包含至少30mg、优选地包含至少35mg式(I)化合物。

[0189] 49.根据陈述1至48中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型为固体剂型,优选片剂,所述片剂优选地包含0.5mg至1500mg式(I)化合物、优选地包含1mg至1400mg式(I)化合物、优选地包含2mg至1300mg式(I)化合物、优选地包含3mg至1200mg式(I)化合物、优选地包含4mg至1250mg式(I)

[0190] 化合物、优选地包含5mg至1000mg式(I)化合物、优选地包含6mg至1000mg式(I)化合物、优选地包含7mg至1300mg式(I)化合物、优选地包含8mg至1200mg式(I)化合物、优选地包含9mg至1000mg式(I)化合物、优选地包含10mg至950mg式(I)化合物、优选地包含15mg至900mg式(I)化合物、优选地包含20mg至800mg式(I)化合物、优选地包含25mg至700mg式(I)化合物、优选地包含30mg至600mg式(I)化合物、优选地包含35mg至500mg式(I)化合物、优选地包含37mg至400mg式(I)化合物、优选地包含38mg至300mg式(I)化合物、优选地包含40mg至250mg式(I)化合物、优选地包含10mg至200mg式(I)化合物、优选地包含10mg至100mg式(I)化合物、优选地包含10mg至50mg式(I)化合物,或者其中包含的任何特定量或范围的式(I)化合物。

[0191] 50.根据陈述1至49中任一项所述使用的化合物,其中口服施用所述口服剂型引起受试者、优选人类受试者的血浆中的式(I)化合物最大浓度(C_{max})至少为10 μ g/L、优选地至少为20 μ g/L、优选地至少为30 μ g/L、优选地至少为40 μ g/L、优选地至少为50 μ g/L、优选地至少为100 μ g/L、优选地至少为150 μ g/L、优选地为25 μ g/L至10,000 μ g/L、优选地为50 μ g/L至5000 μ g/L、优选地为60 μ g/L至4800 μ g/L、优选地为70 μ g/L至4700 μ g/L、优选地为80 μ g/L至4600 μ g/L、优选地为90 μ g/L至4300 μ g/L、优选地为100 μ g/L至4000 μ g/L,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0192] 51.根据陈述1至50中任一项所述使用的化合物,其中向处于进食状态的人类口服施用所述口服剂型引起受试者、优选人类受试者的血浆中的式(I)化合物最大浓度(C_{max})至少为50 μ g/L、优选地至少为100 μ g/L、优选地至少为150 μ g/L、优选地为25 μ g/L至10,000 μ g/L、优选地为50 μ g/L至5000 μ g/L、优选地为70 μ g/L至4800 μ g/L、优选地为80 μ g/L至4700 μ g/L、优选地为90 μ g/L至4600 μ g/L、优选地为100 μ g/L至4300 μ g/L、优选地为130 μ g/L至4000 μ g/L。

[0193] 52.根据陈述1至51中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型每天至少一次,例如每天至少两次、每天至少三次,例如每天至少四次施用于所述人类受试者。

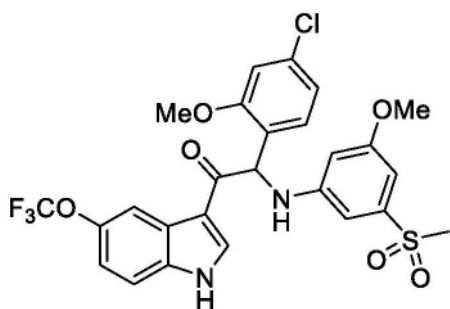
[0194] 53. 根据陈述1至52中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型每天一次或每天两次施用于所述人类受试者。

[0195] 54. 根据陈述1至53中任一项所述使用的化合物,其中在一天或24小时内施用的化合物的量(日剂量)以单一口服剂型施用于所述受试者,优选人类受试者,或者以两个、三个或四个口服剂型施用。例如,其中口服剂型是片剂,日剂量能够以一片、两片、三片或四片的形式施用于受试者。

[0196] 55. 根据陈述1至54中任一项所述使用的化合物,其中所述式(I)

[0197] 化合物是:

[0198]



[0199] 或者其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物。

[0200] 56. 根据陈述1至55中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0201] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在至少一天的时间段内每天至少施用一次至少一个剂量(A)的式(I)化合物;以及

[0202] 2) 从施用剂量(A)的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在至少一天的时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、每周至少施用两次,或每天至少施用一次至少一个剂量(B)的式(I)化合物;

[0203] 其中剂量(A)高于或低于剂量(B)。优选地,剂量(A)

[0204] 高于剂量(B)。

[0205] 57. 根据陈述1至56中任一项所述使用的化合物,其中所述口服剂型按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0206] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在以下时间段内每天至少施用一次至少一个剂量(A)的式(I)化合物:至多20天、

[0207] 优选地至多19天、优选地至多18天、优选地至多17天、

[0208] 优选地至多16天、优选地至多15天、优选地至多14天、

[0209] 优选地至多13天、优选地至多12天、优选地至多11天、

[0210] 优选地至多10天、优选地至多9天、优选地至多8天、优选地至多7天、优选地至多6天、优选地至多5天、优选地至多4天、优选地至多3天、优选地至多2天、优选地至多

[0211] 1天,或者其中包含的任何特定量或范围;以及

[0212] 2) 从施用剂量(A)的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在以下时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次至少一个剂量(B)的式(I)化合物:至少一天到至多12个月、优选地至多9个月、优选地至多6个月、优选地至多3个月、优选地至多1.5个月、

优选地至多40天、优选地至多39天、优选地至多38天、优选地至多37天、优选地至多36天、优选地至多35天、优选地至多30天、优选地至多28天、优选地至多21天、优选地至多14天、优选地至多7天、优选地至多5天,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0213] 其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B)。优选地, 剂量 (A)

[0214] 高于剂量 (B)。

[0215] 58. 根据陈述1至57中任一项所述使用的化合物, 其中所述口服剂型按照以下给药方案施用, 所述给药方案包括:

[0216] 1) 至少一个负荷期, 在此期间, 在以下时间段内每天至少施用一次至少一个剂量 (A) 的式 (I) 化合物: 至多20天、

[0217] 19天、18天、17天、16天、15天、14天、13天、12天、

[0218] 11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天, 或者其中包含的任何特定量或范围; 以及

[0219] 2) 从施用剂量 (A) 的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期, 在此期间, 在以下时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、每周至少施用两次或每天至少施用一次至少一个剂量 (B) 的式 (I)

[0220] 化合物: 至少一天到至多12个月、9个月、6个月、3个月、

[0221] 1.5个月、40天、39天、38天、37天、36天、35天、30天、

[0222] 28天、21天、14天、7天、5天, 或者其中包含的任何特定量或范围;

[0223] 其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B)。优选地, 剂量 (A)

[0224] 高于剂量 (B)。

[0225] 59. 根据陈述1至58中任一项所述使用的化合物, 其中所述口服剂型按照以下给药方案施用, 所述给药方案包括:

[0226] 1) 至少一个负荷期, 在此期间, 在以下时间段内每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次或优选地每天至少施用四次至少一个剂量 (A) 的式 (I) 化合物: 至少1天到至多20天、优选地至少2天到至多19天、优选地至少3天到至多18天、优选地至少4天到至多17天、优选地至少5天到至多16天、优选地至少6天到至多15天、优选地至少7天到至多14天、优选地至少8天到至多13天、优选地至少9天到至多12天、优选地至少10天到至多11天, 或者其中包含的任何特定量或范围; 以及

[0227] 2) 从施用剂量 (A) 的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期, 在此期间, 在以下时间段内每两周至少施用一次、优选地每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次、优选地每天至少施用四次至少一个剂量 (B) 的式 (I) 化合物: 至少1天到至多12个月、至少2天到至多6个月、优选地至少3天到至多3个月、优选地至少1天到至多30天、优选地至少5天到至多28天、优选地至少10天到至多26天, 或者其中包含的任何特定量或范围;

[0228] 其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B)。优选地, 剂量 (A)

[0229] 高于剂量 (B)。

[0230] 60. 根据陈述56至59中任一项所述使用的化合物, 其中式 (I) 化合物的剂量 (A) 在50mg至1200mg范围内、优选地在100mg至

[0231] 1100mg范围内、优选地在150mg至900mg范围内、优选地在

[0232] 50mg至800mg范围内、优选地在60mg至700mg范围内、优选地在70mg至650mg范围内、优选地在80mg至600mg范围内、优选地在90mg至550mg范围内、优选地在100mg至500mg范围内,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0233] 61. 根据陈述56至60中任一项所述使用的化合物,其中式(I)化合物的剂量(A)在5mg至1500mg范围内、优选地在10mg至

[0234] 1400mg范围内、优选地在20mg至1300mg范围内、优选地在

[0235] 25mg至1200mg范围内、优选地在30mg至1100mg范围内、优选地在35mg至1000mg范围内、优选地在15mg至1450mg范围内、优选地在15mg至1100mg范围内、优选地在25mg至1000mg范围内、优选地在10mg至900mg范围内、优选地在15mg至900mg范围内、优选地在20mg至900mg范围内、优选地在30mg至900mg范围内、优选地在35mg至800mg范围内、优选地在50mg至800mg范围内,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0236] 62. 根据陈述56至61中任一项所述使用的化合物,其中式(I)化合物的剂量(A)每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次。

[0237] 63. 根据陈述56至62中任一项所述使用的化合物,其中式(I)化合物的剂量(B)在5mg至1500mg范围内、优选地在25mg至

[0238] 1200mg范围内、优选地在50mg至1100mg范围内、优选地在

[0239] 100mg至1000mg范围内、优选地在150mg至900mg范围内、优选地在5mg至500mg范围内、优选地在5mg至450mg范围内、优选地在5mg至400mg范围内、优选地在5mg至350mg范围内、优选地在10mg至300mg范围内、优选地在15mg至250mg范围内、优选地在20mg至230mg范围内、优选地在30mg至250mg范围内、优选地在35mg至200mg范围内、优选地在50mg至450mg范围内,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0240] 64. 根据陈述56至63中任一项所述使用的化合物,其中式(I)化合物的剂量(B)每两周至少施用一次、优选地每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次。优选地,剂量(B)每天施用一次。

[0241] 65. 根据陈述56至64中任一项所述使用的化合物,其中在以下时间段内每两周至少施用一次、优选地每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次、优选地每天至少施用四次剂量(B)的式(I)化合物:至少1天到至多12个月、至少2天到至多6个月、优选地至少3天到至多3个月、优选地至少1天到至多30天、优选地至少5天到至多28天、优选地至少10天到至多26天,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0242] 66. 根据陈述56至65中任一项所述使用的化合物,其中在以下时间段内每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次或优选地每天至少施用四次剂量(A)的式(I)

[0243] 化合物:至少1天到至多20天、优选地至少2天到至多19天、优选地至少3天到至多18天、优选地至少4天到至多17天、优选地至少5天到至多16天、优选地至少6天到至多15天、优选地至少7天到至多14天、优选地至少8天到至多13天、优选地至少9天到至多12天、优选地至少10天到至多11天,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0244] 67. 根据陈述56至66中任一项所述使用的化合物,其中在以下时间段内每天至少

施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次或优选地每天至少施用四次剂量 (A) 的式 (I)

[0245] 化合物: 至少1天到至多20天、优选地至少2天到至多19天、优选地至少3天到至多18天、优选地至少4天到至多17天、优选地至少5天到至多16天、优选地至少6天到至多15天、优选地至少7天到至多14天、优选地至少8天到至多13天、优选地至少9天到至多12天、优选地至少10天到至多11天, 或者其中包含的任何特定量或范围;

[0246] 并且其中式 (I) 化合物的剂量 (A) 在50mg至1200mg范围内、优选地在100mg至1100mg范围内、优选地在150mg至900mg范围内、优选地在50mg至800mg范围内、优选地在60mg至700mg范围内、优选地在70mg至650mg范围内、优选地在80mg至600mg范围内、优选地在90mg至550mg范围内、优选地在100mg至500mg范围内, 或者其中包含的任何特定量或范围。

[0247] 68. 根据陈述56至67中任一项所述使用的化合物, 其中在以下时间段内每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次或优选地每天至少施用四次剂量 (A) 的式 (I)

[0248] 化合物: 至少1天到至多20天、优选地至少2天到至多19天、优选地至少3天到至多18天、优选地至少4天到至多17天、优选地至少5天到至多16天、优选地至少6天到至多15天、优选地至少7天到至多14天、优选地至少8天到至多13天、优选地至少9天到至多12天、优选地至少10天到至多11天, 或者其中包含的任何特定量或范围;

[0249] 并且其中式 (I) 化合物的剂量 (A) 在5mg至1500mg范围内、优选地在10mg至1400mg范围内、优选地在20mg至1300mg范围内、优选地在25mg至1200mg范围内、优选地在30mg至

[0250] 1100mg范围内、优选地在35mg至1000mg范围内、优选地在

[0251] 15mg至1450mg范围内、优选地在15mg至1100mg范围内、优选地在25mg至1000mg范围内、优选地在10mg至900mg范围内、优选地在15mg至900mg范围内、优选地在20mg至900mg范围内、优选地在30mg至900mg范围内、优选地在35mg至800mg范围内、优选地在50mg至800mg范围内, 或者其中包含的任何特定量或范围。

[0252] 69. 根据陈述56至68中任一项所述使用的化合物, 其中在以下时间段内每两周至少施用一次、优选地每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次、优选地每天至少施用四次剂量 (B) 的式 (I) 化合物: 至少1天到至多12个月、至少2天到至多6个月、优选地至少3天到至多3个月、优选地至少1天到至多30天、优选地至少5天到至多28天、优选地至少10天到至多26天, 或者其中包含的任何特定量或范围;

[0253] 并且其中式 (I) 化合物的剂量 (B) 在5mg至1500mg范围内、优选地在25mg至1200mg范围内、优选地在50mg至1100mg范围内、优选地在100mg至1000mg范围内、优选地在150mg至

[0254] 900mg范围内、优选地在5mg至500mg范围内、优选地在5mg至

[0255] 450mg范围内、优选地在5mg至400mg范围内、优选地在5mg至

[0256] 350mg范围内、优选地在10mg至300mg范围内、优选地在15mg至250mg范围内、优选地在20mg至230mg范围内、优选地在30mg至250mg范围内、优选地在35mg至200mg范围内、优选地在50mg至450mg范围内, 或者其中包含的任何特定量或范围。

[0257] 70. 一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的药物制剂, 所述制剂包含

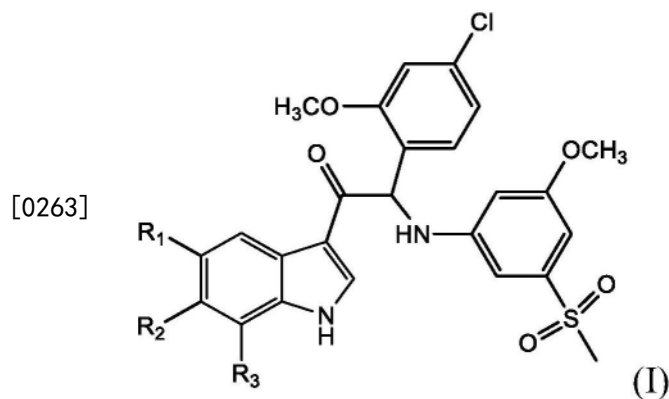
[0258] a) 式 (I) 化合物;以及

[0259] b1) 甲基丙烯酸共聚物,或

[0260] b2) 纤维素衍生物,诸如甲基纤维素 (MC)、乙基纤维素 (EC)、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基纤维素 (HPC)、羧甲基纤维素 (CMC)、羧甲基纤维素钠 (NaCMC) 或羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 或它们的组合。优选地,所述纤维素衍生物为 HPMC;

[0261] 其中将所述药物制剂施用于处于进食状态或禁食状态的人类受试者;

[0262] 其中式 (I) 对应于



[0264] 其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物;所述化合物选自以下组,其中:

[0265] R_1 为 H, R_2 为 F, 并且 R_3 为 H 或 CH_3 ,

[0266] R_1 为 H、 CH_3 或 F, R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 H,

[0267] R_1 为 H, R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 CH_3 ,

[0268] R_1 为 CH_3 , R_2 为 F, 并且 R_3 为 H,

[0269] R_1 为 CF_3 或 OCF_3 , R_2 为 H, 并且 R_3 为 H,

[0270] R_1 为 OCF_3 , R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 H,

[0271] R_1 为 OCF_3 , R_2 为 H, 并且 R_3 为 CH_3 。

[0272] 71. 根据陈述 70 所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂以口服剂型施用于处于进食状态的人类受试者;优选地,处于进食状态的所述人类受试者已进食标准正常脂肪餐食、高脂肪-高卡路里餐食、低脂肪-低卡路里餐食,或低脂肪-高卡路里餐食。

[0273] 72. 根据陈述 70 或 71 中任一项所述使用的药物制剂,其中所述人类受试者被登革热病毒感染或有被登革热病毒感染的风险。

[0274] 73. 根据陈述 70 或 72 中任一项所述使用的药物制剂,其中所述人类受试者在施用所述口服剂型之前或者在施用所述口服剂型的同时处于进食状态。

[0275] 74. 根据陈述 70 至 73 中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂施用于处于进食状态的人类受试者,并且其中处于进食状态的所述人类已在所述药物制剂的施用时间之前不到 4 小时、优选地不到 3 小时、优选地不到 2 小时、优选地不到 1 小时、优选地不到 30 分钟、优选地不到 15 分钟、优选地不到 10 分钟进食,所述药物制剂优选地在进食后至多 30 分钟内施用、优选地在进食后至多 25 分钟内施用、优选地在进食后至多 20 分钟内施用、优选地在进食后至多 15 分钟内施用、优选地在进食后至多 10 分钟内施用、优选地在进食后至多 5 分钟内施用、优选地在进食的同时施用。

- [0276] 75. 根据陈述70至74中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂口服施用。
- [0277] 76. 根据陈述70至75中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂在早晨施用。所述口服剂型可以在一天的第一餐、第二餐或第三餐的同时或者之后施用。
- [0278] 77. 根据陈述70至76中任一项所述使用的药物制剂,其中处于进食状态的所述人类已进食包含以下量脂肪的食物:至少0.1g脂肪、优选地至少0.2g脂肪、优选地至少0.3g脂肪、优选地至少0.4g脂肪、优选地至少0.5g脂肪、优选地至少0.6g脂肪、优选地至少0.7g脂肪、优选地至少0.8g脂肪、优选地至少0.9g脂肪、优选地至少1g脂肪、优选地至少2g脂肪、优选地至少3g脂肪、优选地至少4g脂肪、优选地至少5g脂肪、优选地至少6g脂肪、优选地至少7g脂肪、优选地至少8g脂肪、优选地至少9g脂肪、优选地至少10g脂肪、优选地至少11g脂肪、优选地至少12g脂肪、优选地至少13g脂肪、优选地至少14g脂肪、优选地至少15g脂肪、优选地至少16g脂肪、优选地至少17g脂肪、优选地至少18g脂肪、优选地至少19g脂肪、优选地至少20g脂肪、优选地至少21g脂肪、优选地至少22g脂肪、优选地至少23g脂肪、优选地至少24g脂肪、优选地至少25g脂肪、优选地至少26g脂肪、优选地至少27g脂肪、优选地至少28g脂肪、优选地至少29g脂肪、优选地至少30g脂肪、优选地至少31g脂肪、优选地至少32g脂肪、优选地至少33g脂肪、优选地至少34g脂肪、优选地至少35g脂肪、优选地至少36g脂肪、优选地至少37g脂肪、优选地至少38g脂肪、优选地至少39g脂肪、优选地至少40g脂肪、优选地至少41g脂肪、优选地至少42g脂肪、优选地至少43g脂肪、优选地至少44g脂肪、优选地至少45g脂肪、优选地至少46g脂肪、优选地至少47g脂肪、优选地至少48g脂肪、优选地至少49g脂肪、优选地至少50g脂肪、优选地至少51g脂肪、优选地至少52g脂肪、优选地至少53g脂肪、优选地至少54g脂肪、优选地至少55g脂肪、优选地至少56g脂肪、优选地至少57g脂肪、优选地至少58g脂肪、优选地至少59g脂肪、优选地至少60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。
- [0279] 78. 根据陈述70至77中任一项所述使用的药物制剂,其中处于进食状态的所述人类已进食包含以下量脂肪的食物:至少0.1g脂肪、优选地至少0.2g脂肪、优选地至少0.3g脂肪、优选地至少0.4g脂肪、优选地至少0.5g脂肪、优选地至少0.6g脂肪、优选地至少0.7g脂肪、优选地至少0.8g脂肪、优选地至少0.9g脂肪、优选地至少1g脂肪、优选地至少2g脂肪、优选地至少3g脂肪、优选地至少4g脂肪、优选地至少5g脂肪、优选地至少6g脂肪、优选地至少7g脂肪、优选地至少8g脂肪、优选地至少9g脂肪、优选地至少10g脂肪、优选地至少11g脂肪、优选地至少12g脂肪、优选地至少13g脂肪、优选地至少14g脂肪、优选地至少15g脂肪、优选地至少16g脂肪、优选地至少17g脂肪、优选地至少18g脂肪、优选地至少19g脂肪、优选地至少20g脂肪、优选地至少21g脂肪、优选地至少22g脂肪、优选地至少23g脂肪、优选地至少24g脂肪、优选地至少25g脂肪、优选地至少26g脂肪、优选地至少27g脂肪、优选地至少28g脂肪、优选地至少29g脂肪、优选地至少30g脂肪、优选地至少31g脂肪、优选地至少32g脂肪、优选地至少33g脂肪、优选地至少34g脂肪、优选地至少35g脂肪、优选地至少36g脂肪、优选地至少37g脂肪、优选地至少38g脂肪、优选地至少39g脂肪、优选地至少40g脂肪、优选地至少41g脂肪、优选地至少42g脂肪、优选地至少43g脂肪、优选地至少44g脂肪、优选地至少45g脂肪、优选地至少46g脂肪、优选地至少47g脂肪、优选地至少48g脂肪、优选地至少49g脂肪、优选地至少50g脂肪、优选地至少51g脂肪、优选地至少52g脂肪、优选地至少53g脂肪、优选地至少54g脂肪、优选地至少55g脂肪、优选地至少56g脂肪、优选地至少57g脂肪、优选地至少58g脂肪、优选地至少59g脂肪、优选地至少60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0280] 并且其中所述人类已在施用所述式I化合物前不到4小时进食,已在所述口服剂型的施用时间之前优选地不到3小时、优选地不到2小时、优选地不到1小时、优选地不到30分钟、优选地不到15分钟、优选地不到10分钟进食,所述口服剂型优选地在施用所述式I化合物诸如化合物(a)前进食后至多30分钟内施用、优选地在进食后至多25分钟内施用、优选地在进食后至多20分钟内施用、优选地在进食后至多15分钟内施用、优选地在进食后至多10分钟内施用、优选地在进食后至多5分钟内施用;优选地所述式I化合物诸如化合物(a),优选地所述式I化合物在进食的同时施用。

[0281] 79.根据陈述70至78中任一项所述使用的药物制剂,其中处于进食状态的所述人类已进食包含以下量脂肪的食物:至少0.1g、0.2g、

[0282] 0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.7g、0.8g或0.9g脂肪,优选地至少1g、

[0283] 2g、3g、4g或5g脂肪,优选地至少6g、7g、8g、9g或10g脂肪,优选地至少11g、12g、13g、14g或15g脂肪;优选地至少16g、17g、18g、18g、19g或20g脂肪,优选地至少21g、22g、

[0284] 23g、24g或25g脂肪,优选地至少26g、27g、28g、29g或30g脂肪;优选地至少31g、32g、33g、34g或35g脂肪,优选地至少36g、37g、38g、39g或40g脂肪,优选地至少41g、42g、43g、

[0285] 44g或45g脂肪,优选地至少46g、47g、48g、49g或50g脂肪,优选地至少51g、52g、53g、54g或55g脂肪,优选地至少56g、

[0286] 57g、58g、59g或60g脂肪,或者其中包含的任何特定量或范围。80.根据陈述70至79中任一项所述使用的药物制剂,其中处于进食状态的所述人类已进食具有以下总能量计数的食物:至少10kcal、优选地至少20kcal、优选地至少30kcal、优选地至少40kcal、优选地至少50kcal、优选地至少60kcal、优选地至少70kcal、优选地至少80kcal、优选地至少90kcal、优选地至少100kcal、优选地至少

[0287] 110kcal、优选地至少120kcal、优选地至少130kcal、优选地至少

[0288] 140kcal、优选地至少150kcal、优选地至少160kcal、优选地至少

[0289] 170kcal、优选地至少180kcal、优选地至少190kcal、优选地至少

[0290] 200kcal、优选地至少210kcal、优选地至少220kcal、优选地至少

[0291] 230kcal、优选地至少240kcal、优选地至少250kcal、优选地至少

[0292] 260kcal、优选地至少270kcal、优选地至少280kcal、优选地至少

[0293] 290kcal、优选地至少300kcal、优选地至少310kcal、优选地至少

[0294] 320kcal、优选地至少330kcal、优选地至少340kcal、优选地至少

[0295] 350kcal、优选地至少360kcal、优选地至少370kcal、优选地至少

[0296] 380kcal、优选地至少390kcal、优选地至少400kcal、优选地至少

[0297] 410kcal、优选地至少420kcal、优选地至少430kcal、优选地至少

[0298] 440kcal、优选地至少450kcal、优选地至少460kcal、优选地至少

[0299] 470kcal、优选地至少480kcal、优选地至少490kcal、优选地至少

[0300] 500kcal,或者其中包含的任何特定量或范围。优选地处于进食状态的所述人类已进食具有以下总能量计数的食物:至多1500kcal、优选地至多1400kcal、优选地至多1300kcal、优选地至多1200kcal、优选地至多1110kcal、优选地至多1000kcal、优选地至多980kcal、优选地至多960kcal、优选地至多940kcal、优选地至多920kcal、优选地至多

810kcal、优选地至多820kcal、优选地至多830kcal、优选地至多840kcal、优选地至多850kcal、优选地至多860kcal、优选地至多870kcal、优选地至多880kcal、优选地至多890kcal、优选地至多900kcal、优选地至多710kcal、优选地至多720kcal、优选地至多730kcal、优选地至多740kcal、优选地至多750kcal、优选地至多760kcal、优选地至多770kcal、优选地至多780kcal、优选地至多790kcal、优选地至多800kcal、优选地至多610kcal、优选地至多620kcal、优选地至多630kcal、优选地至多640kcal、优选地至多650kcal、优选地至多660kcal、优选地至多670kcal、优选地至多680kcal、优选地至多690kcal、优选地至多700kcal、优选地至多510kcal、优选地至多520kcal、优选地至多530kcal、优选地至多540kcal、优选地至多550kcal、优选地至多560kcal、优选地至多570kcal、优选地至多580kcal、优选地至多590kcal、优选地至多600kcal,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0301] 81. 根据陈述70至80中任一项所述使用的药物制剂,其中处于进食状态的所述人类已进食具有以下总能量计数的食物:至少10kcal、

[0302] 20kcal、30kcal、40kcal或50kcal,优选地至少60kcal、70kcal、

[0303] 80kcal、90kcal或100kcal,优选地至少110kcal、120kcal、

[0304] 130kcal、140kcal或150kcal,优选地至少160kcal、170kcal、

[0305] 180kcal、190kcal或200kcal,优选地至少210kcal、220kcal、

[0306] 230kcal、240kcal、250kcal、260kcal、270kcal、280kcal、

[0307] 290kcal或300kcal,优选地至少310kcal、320kcal、330kcal、

[0308] 340kcal、350kcal、360kcal、370kcal、380kcal、390kcal或

[0309] 400kcal,优选地至少410kcal、420kcal、430kcal、440kcal、

[0310] 450kcal、460kcal、470kcal、480kcal、490kcal或500kcal,或者

[0311] 其中包含的任何特定量或范围。优选地,处于进食状态的所述人类已进食具有以下总能量计数的食物:至多1500kcal、1400kcal、

[0312] 1300kcal、1200kcal或1110kcal,优选地至多1000kcal、980kcal、

[0313] 960kcal、940kcal或920kcal,优选地至多810kcal、820kcal、

[0314] 830kcal、840kcal或850kcal,优选地至多860kcal、870kcal、

[0315] 880kcal、890kcal或900kcal,优选地至多710kcal、720kcal、730kcal、740kcal、750kcal、760kcal、770kcal、780kcal、790kcal或800kcal,优选地至多610kcal、620kcal、630kcal、640kcal、650kcal、660kcal、670kcal、680kcal、690kcal或700kcal,优选地至多510kcal、520kcal、530kcal、540kcal、550kcal、560kcal、570kcal、580kcal、590kcal或600kcal,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0316] 82. 根据陈述70至81中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含纤维素衍生物(诸如HPMC);优选地,其中式(I)化合物和所述羟丙基甲基纤维素以下列比率存在于口服剂型中:4:1w/w至1:5w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地3.5:1w/w至1:4.5w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地3:1w/w至1:4w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地2.5:1w/w至1:3.5w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地2:1w/w至1:3w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地2.5:1w/w至1:2.5w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地2:1w/w至1:2w/w的式(I)化合物:纤维素衍生物、优选地1.5:1w/w至1:1.5w/w的式(I)化合

物:纤维素衍生物,或者包含在本文提及的任何两个比率内的某个比率,或者本文提及的任何两个比率内的某个比率范围或子范围。

[0317] 83. 根据陈述70至82中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含纤维素衍生物,优选地其中所述羟丙基甲基纤维素在25°C下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa.s与5000mPa.s之间的范围内,优选地在25°C下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa.s与500mPa.s之间的范围内,优选地在25°C下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa.s与50mPa.s之间的范围内。优选地,所述纤维素衍生物是选自HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50以及它们的混合物的羟丙基甲基纤维素。

[0318] 84. 根据陈述70至83中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含甲基丙烯酸共聚物;优选地,其中式(I)化合物和甲基丙烯酸共聚物以下列比率存在于固体剂型中:4:1w/w至1:9w/w、优选地3.9:1w/w至1:8w/w、优选地3.8:1w/w至1:7w/w、3.7:1w/w至1:6w/w、优选地3.6:1w/w至1:5w/w、优选地3.5:1w/w至1:4.5w/w、优选地3:1w/w至1:4w/w、优选地2.5:1w/w至1:3.5w/w、优选地2:1w/w至1:3w/w、优选地2.5:1w/w至1:2.5w/w、优选地2:1w/w至1:2w/w、优选地1.5:1w/w至1:1.5w/w,或者包含在本文提及的任何两个比率内的某个比率,或者本文提及的任何两个比率内的某个比率范围或子范围。

[0319] 85. 根据陈述70至84中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含选自包括以下项的组的共聚物:甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物,以及它们的混合物。

[0320] 86. 根据陈述70至85中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多50重量%、优选地至多40重量%、优选地至多30重量%、优选地至多25重量%、优选地至多20重量%或者其中包含的任何特定量或范围的式(I)化合物。

[0321] 87. 根据陈述70至86中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含相对于所述制剂的总重量计0.1重量%至50重量%的式(I)化合物,相对于所述制剂的总重量计优选地1重量%至40重量%、更优选地2.5重量%至30重量%、最优选地5重量%至25重量%或者其中包含的任何特定量或范围的式(I)化合物。

[0322] 88. 根据陈述70至87中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述药学上可接受的赋形剂优选地选自包括以下项的组:崩解剂、粘结剂、稀释剂、润滑剂、稳定剂、润湿剂、助流剂、渗透剂、着色剂、增塑剂、包衣剂、填充剂、表面活性剂,以及它们的混合物。

[0323] 89. 根据陈述70至88中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂;优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多95重量%、至多90重量%、至多80重量%的所述一种或多种药学上可接受的赋形剂,包含相对于所述制剂的总重量计优选地至多70重量%、优选地至多60重量%的所述一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0324] 90. 根据陈述70至89中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂还包含一种或多种稀释剂;优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多95重量%、优选地至多80重量%、优选地至多75重量%的所述稀释剂;并且/或者其中相对于所述制剂的总重量,所述制剂包含至少5重量%、优选地至少10重量%、优选地至少15重量%的所述填充剂。

[0325] 91. 根据陈述70至90中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂还包含一种或多种崩解剂; 优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多30重量%、优选地至多20重量%、优选地至多15重量%、优选地至多10重量%的所述崩解剂; 并且/

[0326] 或者其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至少1重量%、优选地至少2.5重量%、优选地至少5重量%、优选地至少8重量%的所述崩解剂。

[0327] 92. 根据陈述70至91中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂还包含一种或多种粘结剂; 优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多50重量%、优选地至多45重量%、优选地至多40重量%、更优选地至多35重量%的所述粘结剂; 并

[0328] 且/或者其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至少5重量%、优选地至少10重量%、优选地至少15重量%、更优选地至少20重量%、最优选地25重量%的所述粘结剂。

[0329] 93. 根据陈述70至92中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂还包含一种或多种润滑剂; 优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多5.5重量%、优选地至多3.5重量%、优选地至多2重量%的所述润滑剂; 并且/或者其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至少0.5重量%、优选地至少1重量%、优选地至少1.5重量%的所述润滑剂。

[0330] 94. 根据陈述70至93中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂还包含一种或多种润湿剂; 优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多5.5重量%、优选地至多3.5重量%、优选地至多2重量%的所述润湿剂; 并且/或者其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至少0.5重量%、优选地至少1重量%、优选地至少1.5重量%的所述润湿剂。

[0331] 95. 根据陈述70至94中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂还包含一种或多种助流剂; 优选地其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至多10重量%、优选地至多8重量%、优选地至多5重量%的所述助流剂; 并且/或者其中所述制剂包含相对于所述制剂的总重量计至少0.1重量%、优选地至少1重量%、优选地至少2重量%的所述助流剂。

[0332] 96. 根据陈述70至95中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂包含形成所述制剂的颗粒内相的多个颗粒, 以及形成所述制剂的颗粒外相的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0333] 97. 根据陈述70至96中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂包含按所述药物制剂的重量计至少15重量%的颗粒内相;

[0334] 按所述药物制剂的总重量计, 优选地至少20重量%、优选地至少28重量%、优选地至少34重量%的颗粒内相。

[0335] 98. 根据陈述70至97中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂包含按所述药物制剂的重量计至多99重量%的颗粒内相;

[0336] 按所述药物制剂的总重量计, 优选地至多93重量%、优选地至多85重量%、优选地至多80重量%、优选地至多74重量%、优选地至多73重量%、优选地至多67重量%、优选地至多63重量%、优选地至多60重量%、优选地至多53重量%的颗粒内相。

[0337] 99. 根据陈述70至98中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂包含颗粒

内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的重量计1重量%至70重量%的式(I)化合物;按所述药物制剂的总重量计,优选地2重量%至60重量%、优选地3重量%至55重量%、优选地4重量%至50重量%、优选地5重量%至45重量%、优选地5重量%至40重量%、优选地10重量%至35重量%、优选地15重量%至30重量%的式(I)化合物。

[0338] 100.根据陈述70至99中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的总重量计5重量%至60重量%、优选地8重量%至50重量%、优选地15重量%至45重量%的甲基丙烯酸共聚物、纤维素衍生物或它们的混合物。优选地,所述纤维素衍生物是羟丙基甲基纤维素。

[0339] 101.根据陈述70至100中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的总重量计5重量%至60重量%、优选地10重量%至60重量%、优选地10重量%至50重量%、优选地15重量%至50重量%的填充剂。

[0340] 102.根据陈述70至101中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的总重量计1重量%至10重量%、优选地1重量%至9重量%、优选地1.7重量%至8重量%的崩解剂。

[0341] 103.根据陈述70至102中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的总重量计0.1重量%至5重量%、优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至4.5重量%的助流剂。

[0342] 104.根据陈述70至103中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的总重量计0.1重量%至5重量%、优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至4.5重量%的表面活性剂。

[0343] 105.根据陈述70至104中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含按所述药物制剂的总重量计0.1重量%至3重量%、优选地0.2重量%至2.7重量%、优选地0.5重量%至2.5重量%的润滑剂。

[0344] 106.根据陈述70至105中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂包含颗粒内相,所述颗粒内相包含:

[0345] (i)按所述药物制剂的重量计,5重量%至45重量%、优选地5重量%至40重量%、优选地10重量%至35重量%、优选地15重量%至30重量%的式(I)化合物;

[0346] (ii)按所述药物制剂的重量计,5重量%至60重量%、优选地8重量%至50重量%、优选地15重量%至45重量%的甲基丙烯酸共聚物或羟丙基甲基纤维素;以及

[0347] 任选地(iii)按所述药物制剂的重量计,5重量%至60重量%、优选地10重量%至60重量%、优选地10重量%至50重量%、优选地15重量%至50重量%的填充剂;

[0348] 任选地(iv)按所述药物制剂的重量计,1重量%至10重量%、优选地1重量%至9重量%、优选地1.7重量%至8重量%的崩解剂;

[0349] 任选地(v)按所述药物制剂的重量计,0.1重量%至5重量%、优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至4.5重量%的助流剂;

[0350] 任选地(vi)按所述药物制剂的重量计,0.1重量%至5重量%、优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至4.5重量%的表面活性剂;以及

[0351] 任选地(vii)按所述药物制剂的重量计,0.1重量%至30重量%、优选地0.2重量%至2.7重量%、优选地0.5重量%至2.5重量%的润滑剂。

[0352] 107. 根据陈述70至106中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂包含按所述药物制剂的重量计至少5重量%的颗粒外相;

[0353] 按所述药物制剂的总重量计, 优选地至少7重量%、优选地至少10重量%、优选地至少15重量%、优选地至少20重量%、优选地至少28重量%、优选地至少34重量%的颗粒外相。

[0354] 108. 根据陈述70至107中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂包含按所述药物制剂的重量计至多74重量%的颗粒外相;

[0355] 按所述药物制剂的总重量计, 优选地至多73重量%、优选地至多67重量%、优选地至多63重量%、优选地至多53重量%、优选地至多40重量%的颗粒外相。

[0356] 109. 根据陈述70至108中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂包含颗粒外相, 所述颗粒外相包含按所述药物制剂的重量计0.1重量%至5重量%的崩解剂; 按所述药物制剂的总重量计, 优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至3.5重量%的崩解剂。

[0357] 110. 根据陈述70至109中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂包含颗粒外相, 所述颗粒外相包含按所述药物制剂的重量计0.1重量%至3重量%的润滑剂; 按所述药物制剂的总重量计, 优选地0.2重量%至2.7重量%、优选地0.5重量%至2.5重量%的润滑剂。

[0358] 111. 根据陈述70至110中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂包含颗粒外相, 所述颗粒外相包含按所述药物制剂的重量计0.1重量%至55重量%的填充剂; 按所述药物制剂的总重量计, 优选地0.2重量%至50重量%、优选地0.3重量%至45重量%、优选地0.4重量%至40重量%、优选地0.5重量%至35重量%、优选地0.6重量%至30重量%、优选地0.7重量%至25重量%、优选地0.8重量%至20重量%、优选地1重量%至15重量%、优选地1.3重量%至12重量%、优选地2重量%至10重量%、优选地2.5重量%至9重量%、优选地3重量%至8重量%、优选地4重量%至7重量%、优选地5重量%至6重量%的填充剂。

[0359] 112. 根据陈述70至111中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂包含颗粒外相, 所述颗粒外相包含:

[0360] (a) 按所述药物制剂的重量计0.1重量%至5重量%的崩解剂;

[0361] 按所述药物制剂的总重量计, 优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至3.5重量%、更优选地1重量%至3重量%的崩解剂;

[0362] (b) 按所述药物制剂的重量计0.1重量%至3重量%的润滑剂;

[0363] 按所述药物制剂的总重量计, 优选地0.2重量%至2.7重量%、优选地0.5重量%至2.5重量%的润滑剂; 以及

[0364] (c) 按所述药物制剂的重量计1重量%至15重量%的填充剂; 按所述药物制剂的总重量计, 优选地1.3重量%至12重量%、优选地2.5重量%至8重量%、更优选地3重量%至5重量%的填充剂。

[0365] 113. 根据陈述70至112中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂为片剂。

[0366] 114. 根据陈述70至113中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述药物制剂, 优选片剂, 包含至少0.1mg式(I)化合物, 优选地包含至少0.5mg、优选地包含至少1mg、优选地包含至少2mg、优选地包含至少3mg、优选地包含至少4mg、优选地包含至少5mg、优选地包含至少

6mg、优选地包含至少7mg、优选地包含至少

[0367] 8mg、优选地包含至少9mg、优选地包含至少、优选地包含至少

[0368] 10mg、优选地包含至少15mg、优选地包含至少20mg、优选地包含至少25mg、优选地包含至少30mg、优选地包含至少35mg式(I)化合物。

[0369] 115. 根据陈述70至114中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂,优选片剂,包含0.5mg至1500mg式(I)化合物,优选地包含1mg至1400mg式(I)化合物、优选地包含2mg至1300mg式(I)化合物、优选地包含3mg至1200mg式(I)化合物、优选地包含40mg至1250mg式(I)化合物、优选地包含5mg至1000mg式(I)化合物、优选地包含6mg至1000mg式(I)化合物、优选地包含7mg至1300mg式(I)化合物、优选地包含8mg至1200mg式(I)化合物、优选地包含9mg至1000mg式(I)化合物、优选地包含10mg至950mg式(I)化合物、优选地包含15mg至900mg式(I)化合物、优选地包含20mg至800mg式(I)化合物、优选地包含25mg至700mg式(I)化合物、优选地包含30mg至600mg式(I)化合物、优选地包含35mg至500mg式(I)化合物、优选地包含37mg至400mg式(I)化合物、优选地包含38mg至300mg式(I)化合物、优选地包含40mg至250mg式(I)化合物、优选地包含10mg至200mg式(I)化合物、优选地包含10mg至100mg式(I)化合物、优选地包含10mg至50mg式(I)化合物,或者其中包含的任何特定量或范围的式(I)化合物。

[0370] 116. 根据陈述70至115中任一项所述使用的药物制剂,其中口服施用所述药物制剂引起受试者、优选人类受试者的血浆中的式(I)化合物最大浓度($C_{\max}$)至少为10 μ g/L、优选地至少为20 μ g/L、优选地至少为30 μ g/L、优选地至少为40 μ g/L、优选地至少为50 μ g/L、优选地至少为100 μ g/L、优选地至少为150 μ g/L、优选地为50 μ g/L至5000 μ g/L、优选地为60 μ g/L至4800 μ g/L、优选地为70 μ g/L至4700 μ g/L、优选地为80 μ g/L至4600 μ g/L、优选地为90 μ g/L至4300 μ g/L、优选地为100 μ g/L至4000 μ g/L,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0371] 117. 根据陈述70至116中任一项所述使用的药物制剂,其中向处于进食状态的人类口服施用所述药物制剂引起受试者、优选人类受试者的血浆中的式(I)化合物最大浓度($C_{\max}$)至少为50 μ g/L、优选地至少为100 μ g/L、优选地至少为150 μ g/L、优选地为

[0372] 50 μ g/L至5000 μ g/L、优选地为70 μ g/L至4800 μ g/L、优选地为

[0373] 80 μ g/L至4700 μ g/L、优选地为90 μ g/L至4600 μ g/L、优选地为

[0374] 100 μ g/L至4300 μ g/L、优选地为130 μ g/L至4000 μ g/L,或者其中包含的任何特定量或范围。

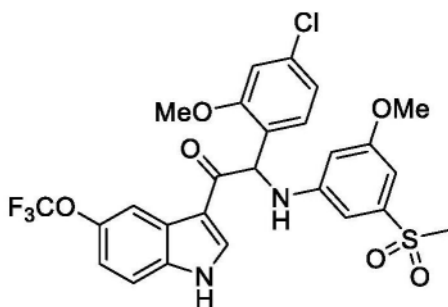
[0375] 118. 根据陈述70至117中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂每天至少一次,例如每天至少两次、每天至少三次,例如每天至少四次口服施用于所述人类。

[0376] 119. 根据陈述70至118中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂每天一次或每天两次口服施用于所述人类。

[0377] 120. 根据陈述70至119中任一项所述使用的药物制剂,其中包含在所述制剂中并且在一天或24小时内施用的化合物的量(日剂量)以单一口服剂型施用于所述受试者,优选人类受试者,或者以两个、三个或四个口服剂型施用。例如,其中口服剂型是片剂,日剂量能够以一片、两片、三片或四片的形式施用于受试者。

[0378] 121. 根据陈述70至120中任一项所述使用的药物制剂,其中所述式(I)化合物是:

[0379]



[0380] 或者其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物。122. 根据陈述70至121中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0381] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在至少一天的时间段内每天至少施用一次至少一个剂量(A)的式(I)化合物;以及

[0382] 2) 从施用剂量(A)的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在至少一天的时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、每周至少施用两次,或每天至少施用一次至少一个剂量(B)的式(I)化合物;

[0383] 其中剂量(A)高于或低于剂量(B)。优选地,剂量(A)

[0384] 高于剂量(B)。

[0385] 123. 根据陈述70至122中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0386] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在以下时间段内每天至少施用一次至少一个剂量(A)的式(I)化合物:至多20天、优选地至多19天、优选地至多18天、优选地至多17天、优选地至多16天、优选地至多15天、优选地至多14天、优选地至多13天、优选地至多12天、优选地至多11天、优选地至多10天、优选地至多9天、优选地至多8天、优选地至多7天、优选地至多6天、优选地至多5天、优选地至多4天、优选地至多3天、优选地至多2天、优选地至多

[0387] 1天,或者其中包含的任何特定量或范围;以及

[0388] 2) 从施用剂量(A)的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在以下时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次至少一个剂量(B)的式(I)化合物:至少一天到至多12个月、优选地到至多9个月、优选地到至多6个月、优选地到至多3个月、优选地到至多1.5个月、优选地到至多40天、优选地到至多39天、优选地到至多38天、优选地到至多37天、优选地到至多36天、优选地到至多35天、优选地到至多30天、优选地到至多28天、优选地到至多21天、优选地到至多14天、

[0389] 优选地到至多7天、优选地到至多5天,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0390] 其中剂量(A)高于或低于剂量(B)。优选地,剂量(A)

[0391] 高于剂量(B)。

[0392] 124. 根据陈述70至123中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0393] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在以下时间段内每天至少施用一次至少一个剂量(A)的式(I)化合物:至多20天、

[0394] 19天、18天、17天、16天、15天、14天、13天、12天、

[0395] 11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天,或者其中包含的任何特定量或范围;以及

[0396] 2) 从施用剂量 (A) 的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在以下时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、每周至少施用两次或每天至少施用一次至少一个剂量 (B) 的式 (I)

[0397] 化合物:至少一天到至多12个月、9个月、6个月、3个月、

[0398] 1.5个月、40天、39天、38天、37天、36天、35天、30天、

[0399] 28天、21天、14天、7天、5天,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0400] 其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B)。优选地,剂量 (A)

[0401] 高于剂量 (B)。

[0402] 125. 根据陈述70至124中任一项所述使用的药物制剂,其中所述药物制剂按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0403] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在以下时间段内每天至少施用一次、优选地每天施用两次、优选地每天至少施用三次、优选地每天至少施用四次至少一个剂量 (A) 的式 (I) 化合物:至少1天到至多20天、优选地至少2天到至多19天、优选地至少3天到至多18天、优选地至少4天到至多17天、优选地至少5天到至多16天、优选地至少6天到至多15天、优选地至少7天到至多14天、优选地至少8天到至多13天、优选地至少9天到至多12天、优选地至少10天到至多11天,或者其中包含的任何特定量或范围;以及

[0404] 2) 从施用剂量 (A) 的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在以下时间段内每两周至少施用一次、优选地每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次、优选地每天至少施用四次至少一个剂量 (B) 的式 (I) 化合物:至少1天到至多12个月、优选地至少2天到至多6个月、优选地至少3天到至多3个月、优选地至少1天到至多30天、

[0405] 优选地至少5天到至多28天、优选地至少10天到至多26天,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0406] 其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B)。优选地,剂量 (A)

[0407] 高于剂量 (B)。

[0408] 126. 根据陈述70至125中任一项所述使用的药物制剂,其中式 (I)

[0409] 化合物的剂量 (A) 在50mg至1200mg范围内、优选地在100mg至1100mg范围内、优选地在150mg至900mg范围内、优选地在50mg至800mg范围内、优选地在60mg至700mg范围内、优选地在70mg至650mg范围内、优选地在80mg至600mg范围内、优选地在90mg至550mg范围内、优选地在100mg至500mg范围内,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0410] 127. 根据陈述70至126中任一项所述使用的药物制剂,其中式 (I)

[0411] 化合物的剂量 (A) 在5mg至1500mg范围内、优选地在10mg至

[0412] 1400mg范围内、优选地在20mg至1300mg范围内、优选地在

[0413] 25mg至1200mg范围内、优选地在30mg至1100mg范围内、优选地在35mg至1000mg范围内、优选地在15mg至1450mg范围内、优选地在15mg至1100mg范围内、优选地在25mg至

1000mg范围内、优选地在10mg至900mg范围内、优选地在15mg至900mg范围内、优选地在20mg至900mg范围内、优选地在30mg至900mg范围内、优选地在35mg至800mg范围内、优选地在50mg至800mg范围内,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0414] 128. 根据陈述70至127中任一项所述使用的药物制剂,其中式(I)化合物的剂量(A)每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次。

[0415] 129. 根据陈述70至128中任一项所述使用的药物制剂,其中式(I)化合物的剂量(B)在5mg至1500mg范围内、优选地在25mg至1200mg范围内、优选地在50mg至1100mg范围内、优选地在100mg至1000mg范围内、优选地在150mg至900mg范围内、优选地在5mg至500mg范围内、优选地在5mg至450mg范围内、优选地在5mg至400mg范围内、优选地在5mg至350mg范围内、优选地在10mg至300mg范围内、优选地在15mg至250mg范围内、优选地在20mg至230mg范围内、优选地在30mg至250mg范围内、优选地在35mg至200mg范围内、优选地在50mg至450mg范围内,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0416] 130. 根据陈述70至129中任一项所述使用的药物制剂,其中式(I)

[0417] 化合物的剂量(B)每两周至少施用一次、优选地每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次。优选地,剂量(B)每天施用一次。

[0418] 131. 根据陈述70至130中任一项所述使用的药物制剂,其中在以下时间段内每两周至少施用一次、优选地每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次、优选地每天至少施用四次剂量(B)的式(I)化合物:至少1天到至多12个月、至少2天到至多6个月、优选地至少3天到至多3个月、优选地至少1天到至多30天、优选地至少5天到至多28天、优选地至少10天到至多26天,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0419] 132. 根据陈述70至131中任一项所述使用的药物制剂,其中在以下时间段内每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次或优选地每天至少施用四次剂量(A)的式(I)化合物:至少1天到至多20天、优选地至少2天到至多19天、优选地至少3天到至多18天、优选地至少4天到至多17天、优选地至少5天到至多16天、优选地至少6天到至多15天、优选地至少7天到至多14天、优选地至少8天到至多13天、优选地至少9天到至多12天、优选地至少10天到至多11天,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0420] 133. 根据陈述70至132中任一项所述使用的药物制剂,其中在以下时间段内每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次或优选地每天至少施用四次剂量(A)的式(I)化合物:至少1天到至多20天、优选地至少2天到至多19天、优选地至少3天到至多18天、优选地至少4天到至多17天、优选地至少5天到至多16天、优选地至少6天到至多15天、优选地至少7天到至多14天、优选地至少8天到至多13天、优选地至少9天到至多12天、优选地至少10天到至多11天,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0421] 并且其中式(I)化合物的剂量(A)在50mg至1200mg范围内、优选地在100mg至1100mg范围内、优选地在150mg至900mg范围内、优选地在50mg至800mg范围内、优选地在60mg至700mg范围内、优选地在70mg至650mg范围内、优选地在80mg至600mg范围内、优选地在90mg至550mg范围内、优选地在100mg至500mg范围内,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0422] 134. 根据陈述70至133中任一项所述使用的药物制剂, 其中在以下时间段内每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次或优选地每天至少施用四次剂量(A)的式(I)化合物: 至少1天到至多20天、优选地至少2天到至多19天、优选地至少3天到至多18天、优选地至少4天到至多17天、优选地至少5天到至多16天、优选地至少6天到至多15天、优选地至少7天到至多14天、优选地至少8天到至多13天、优选地至少9天到至多12天、优选地至少10天到至多11天, 或者其中包含的任何特定量或范围;

[0423] 并且其中式(I)化合物的剂量(A)在5mg至1500mg范围内、优选地在10mg至1400mg范围内、优选地在20mg至1300mg范围内、优选地在25mg至1200mg范围内、优选地在30mg至

[0424] 1100mg范围内、优选地在35mg至1000mg范围内、优选地在

[0425] 15mg至1450mg范围内、优选地在15mg至1100mg范围内、优选地在25mg至1000mg范围内、优选地在10mg至900mg范围内、优选地在15mg至900mg范围内、优选地在20mg至900mg范围内、优选地在30mg至900mg范围内、优选地在35mg至800mg范围内、优选地在50mg至800mg范围内, 或者其中包含的任何特定量或范围。

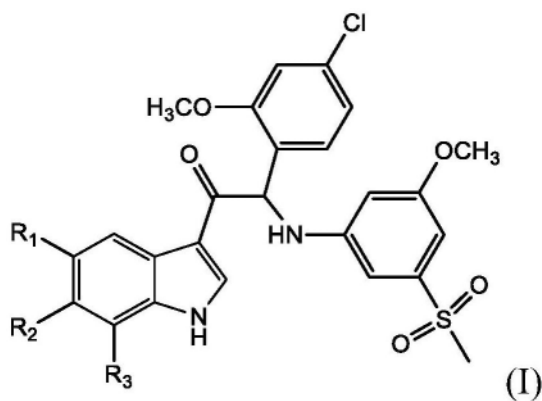
[0426] 135. 根据陈述70至134中任一项所述使用的药物制剂, 其中在以下时间段内每两周至少施用一次、优选地每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次、优选地每天至少施用四次剂量(B)的式(I)化合物: 至少1天到至多12个月、至少2天到至多6个月、优选地至少3天到至多3个月、优选地至少1天到至多30天、优选地至少5天到至多28天、优选地至少10天到至多26天, 或者其中包含的任何特定量或范围;

[0427] 并且其中式(I)化合物的剂量(B)在5mg至1500mg范围内、优选地在25mg至1200mg范围内、优选地在50mg至1100mg范围内、优选地在100mg至1000mg范围内、优选地在150mg至900mg范围内、优选地在5mg至500mg范围内、优选地在5mg至450mg范围内、优选地在5mg至400mg范围内、优选地在5mg至350mg范围内、优选地在10mg至300mg范围内、优选地在15mg至250mg范围内、优选地在20mg至230mg范围内、优选地在30mg至250mg范围内、优选地在35mg至200mg范围内、优选地在50mg至450mg范围内, 或者其中包含的任何特定量或范围。

[0428] 136. 一种治疗或预防登革热病毒感染的方法, 包括向对其有需要的人类受试者(有被登革热病毒感染的风险或已经被登革热病毒感染)施用治疗有效量的根据陈述1至69中任一项所述使用的式(I)

[0429] 化合物, 或有效量的根据陈述70至135中任一项所述使用的药物制剂, 其中所述式(I)化合物或所述药物制剂施用于处于进食状态或禁食状态的所述人类受试者, 并且其中式(I)对应于

[0430]



[0431] 其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物；所述化合物选自以下组，其中：

[0432] R_1 为 H, R_2 为 F, 并且 R_3 为 H 或 CH_3 ,

[0433] R_1 为 H、 CH_3 或 F, R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 H,

[0434] R_1 为 H, R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 CH_3 ,

[0435] R_1 为 CH_3 , R_2 为 F, 并且 R_3 为 H,

[0436] R_1 为 CF_3 或 OCF_3 , R_2 为 H, 并且 R_3 为 H,

[0437] R_1 为 OCF_3 , R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 H,

[0438] R_1 为 OCF_3 , R_2 为 H, 并且 R_3 为 CH_3 。

[0439] 137. 根据陈述 1 至 69 中任一项所述使用的化合物, 其中口服施用所述口服剂型引起受试者、优选人类受试者的血浆中的式 (I) 化合物最大浓度 (C_{max}) 至多为 15,000 $\mu\text{g/L}$ 、优选地至多为 12,000 $\mu\text{g/L}$ 、优选地至多为 11,000 $\mu\text{g/L}$ 、优选地至多为

[0440] 10,000 $\mu\text{g/L}$ 、优选地至多为 9500 $\mu\text{g/L}$ 、优选地至多为 9000 $\mu\text{g/L}$ 、优选地至多为 8500 $\mu\text{g/L}$ 、优选地为 25 $\mu\text{g/L}$ 至 15,000 $\mu\text{g/L}$ 、优选地为 50 $\mu\text{g/L}$ 至 12,000 $\mu\text{g/L}$ 、优选地为 60 $\mu\text{g/L}$ 至 10,000 $\mu\text{g/L}$ 、优选地为 70 $\mu\text{g/L}$ 至 9500 $\mu\text{g/L}$ 、优选地为 80 $\mu\text{g/L}$ 至 8500 $\mu\text{g/L}$ 、优选地为 90 $\mu\text{g/L}$ 至 8000 $\mu\text{g/L}$ 、优选地为 100 $\mu\text{g/L}$ 至 8000 $\mu\text{g/L}$, 或者其中包含的任何特定量或范围。

[0441] 138. 根据陈述 1 至 69 或 137 中任一项所述使用的化合物, 其中所述口服剂型按照以下给药方案施用, 所述给药方案包括:

[0442] 1) 至少一个负荷期, 在此期间, 在以下时间段内至少施用一次、优选地每天施用两次、优选地每天施用三次、优选地每天施用四次至少一个剂量 (A) 的式 (I) 化合物: 至多 20 天、优选地至多 19 天、优选地至多 18 天、优选地至多 17 天、优选地至多 16 天、优选地至多 15 天、优选地至多 14 天、优选地至多 13 天、优选地至多 12 天、优选地至多 11 天、优选地至多 10 天、优选地至多 9 天、优选地至多 8 天、优选地至多 7 天、优选地至多 6 天、优选地至多 5 天、优选地至多 4 天、优选地至多 3 天、优选地至多 2 天、优选地至多 1 天, 或者其中包含的任何特定量或范围; 以及

[0443] 2) 从施用剂量 (A) 的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期, 在此期间, 在以下时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、每周至少施用两次, 或每天至少施用一次至少一个剂量 (B) 的式 (I)

[0444] 化合物: 至少一天、优选地至少一天到至多 12 个月、优选地至多 9 个月、优选地至多 6 个月、优选地至多 3 个月、优选地至多 1.5 个月、优选地至多 40 天、优选地至多 39 天、优选地

至多38天、优选地至多37天、优选地至多36天、优选地至多35天、优选地至多30天、优选地至多28天、优选地至多21天、优选地至多14天、优选地至多7天、优选地至多5天,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0445] 其中剂量(A)高于或低于剂量(B);优选地,剂量(A)高于剂量(B)。

[0446] 139.根据陈述1至69或137至138中任一项所述使用的化合物,其中式(I)化合物的剂量(A)在55mg至1200mg范围内、优选地在50mg至1100mg范围内、优选地在50mg至1000mg范围内、优选地在55mg至1100mg范围内、优选地在55mg至1000mg范围内、优选地在55mg至900mg范围内、优选地在60mg至1200mg范围内、优选地在60mg至1100mg范围内、优选地在60mg至1000mg范围内、优选地在60mg至800mg范围内、优选地在60mg至750mg范围内、优选地在70mg至700mg范围内、优选地在75mg至600mg范围内、优选地在85mg至550mg范围内、优选地在50mg至500mg范围内,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0447] 140.根据陈述1至69或137至139中任一项所述使用的化合物,其中式(I)化合物的剂量(A)每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次、优选地每天至少施用四次。

[0448] 141.根据陈述1至69或137至140中任一项所述使用的化合物,其中式(I)化合物的剂量(A)在以下时间段内每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次、优选地每天至少施用四次:至少1天、优选地至少1天到至多20天、优选地至少2天到至多19天、优选地至少3天到至多18天、优选地至少4天到至多17天、优选地至少5天到至多16天、优选地至少6天到至多15天、优选地至少7天到至多14天、优选地至少8天到至多13天、优选地至少9天到至多12天、优选地至少10天到至多11天,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0449] 142.根据陈述1至69或137至141中任一项所述使用的化合物,其中式(I)化合物的剂量(B)在5mg至1450mg范围内、优选地在50mg至1500mg范围内、优选地在10mg至1300mg范围内、优选地在10mg至1200mg范围内、优选地在20mg至1100mg范围内、优选地在25mg至1000mg范围内、优选地在25mg至900mg范围内、优选地在15mg至500mg范围内、优选地在15mg至450mg范围内、优选地在15mg至400mg范围内、优选地在15mg至350mg范围内、优选地在5mg至300mg范围内、优选地在10mg至250mg范围内、优选地在10mg至230mg范围内、优选地在25mg至250mg范围内、优选地在5mg至200mg范围内、优选地在10mg至450mg范围内,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0450] 143.根据陈述1至69或137至142中任一项所述使用的化合物,其中

[0451] 式(I)化合物的剂量(B)在以下时间段内每两周至少施用一次、优选地每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天施用一次:至少一天、优选地至少一天到至多12个月、优选地至多9个月、优选地至多6个月、优选地至多3个月、优选地至多1.5个月、优选地至多40天、优选地至多39天、优选地至多38天、

[0452] 优选地至多37天、优选地至多36天、优选地至多35天、优选地至多30天、优选地至多28天、优选地至多21天、优选地至多14天、优选地至多7天、优选地至多5天,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0453] 144.根据陈述1至69或137至143中任一项所述使用的化合物,其中

[0454] 所述口服剂型按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0455] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在至少一天的时间段内每天至少施用一次至少一个剂量(A)的式(I)化合物;以及

[0456] 2) 从施用剂量(A)的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在至少一天的时间段内每天至少施用一次至少一个剂量(B)的式(I)

[0457] 化合物;

[0458] 其中剂量(A)高于或低于剂量(B),优选地,剂量(A)

[0459] 高于剂量(B);

[0460] 其中所述口服剂型是包含纤维素衍生物的固体剂型,该纤维素衍生物在25°C下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa.s与5000mPa.s之间的范围内,并且选自包括以下项的组:HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、

[0461] HPMC K4M HPMC-AS,以及它们的任何组合。

[0462] 145. 根据陈述1至69或137至144中任一项所述使用的化合物,其中

[0463] 所述口服剂型按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0464] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在以下时间段内至少施用一次、优选地每天施用两次、优选地每天施用三次、优选地每天施用四次至少一个剂量(A)的式(I)化合物:至多20天、优选地至多19天、优选地至多18天、优选地至多17天、优选地至多16天、优选地至多15天、优选地至多14天、优选地至多13天、优选地至多12天、优选地至多11天、优选地至多10天、优选地至多9天、优选地至多8天、优选地至多7天、优选地至多6天、优选地至多5天、优选地至多4天、优选地至多3天、优选地至多2天、优选地至多1天,或者其中包含的任何特定量或范围;以及

[0465] 2) 从施用剂量(A)的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在以下时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、每周至少施用两次,或每天至少施用一次至少一个剂量(B)的式(I)

[0466] 化合物:至少一天、优选地至少一天到至多12个月、优选地至多9个月、优选地至多6个月、优选地至多3个月、优选地至多1.5个月、优选地至多40天、优选地至多39天、

[0467] 优选地至多38天、优选地至多37天、优选地至多36天、优选地至多35天、优选地至多30天、优选地至多28天、优选地至多21天、优选地至多14天、优选地至多7天、优选地至多5天,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0468] 其中剂量(A)高于或低于剂量(B)。优选地,剂量(A)

[0469] 高于剂量(B);

[0470] 其中所述口服剂型是包含纤维素衍生物的固体剂型,该纤维素衍生物在25°C下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa.s与5000mPa.s之间的范围内,并且选自包括以下项的组:HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、

[0471] HPMC K4M HPMC-AS,以及它们的任何组合。

[0472] 146. 根据陈述1至69或137至145中任一项所述使用的化合物,其中

[0473] 所述口服剂型按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0474] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在以下时间段内每天至少施用一次、每天施用两次、每天施用三次或每天施用四次至少一个剂量(A)的式(I)化合物:至少1天到至多20天、

优选地至少2天到至多19天、优选地至少3天到至多18天、优选地至少4天到至多17天、优选地至少5天到至多16天、优选地至少6天到至多15天、优选地至少7天到至多14天、优选地至少8天到至多13天、优选地至少9天到至多12天、优选地至少10天到至多11天,或者其中包含的任何特定量或范围;以及

[0475] 2) 从施用剂量(A)的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在以下时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、每周至少施用两次、每天至少施用一次、每天施用两次、每天施用三次或每天施用四次至少一个剂量(B)的式(I)化合物:

[0476] 至少1天到至多12个月、至少2天到至多6个月、至少3天到至多3个月、至少1天到至多30天、优选地至少5天到至多28天、优选地至少10天到至多26天,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0477] 其中剂量(A)高于或低于剂量(B)。优选地,剂量(A)

[0478] 高于剂量(B);

[0479] 其中所述口服剂型是包含纤维素衍生物的固体剂型,该纤维素衍生物在25°C下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa.s与5000mPa.s之间的范围内,并且选自包括以下项的组:HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS,以及它们的任何组合。

[0480] 147. 根据陈述70至135中任一项所述使用的药物制剂,其中口服施用所述口服剂型引起受试者、优选人类受试者的血浆中的式(I)化合物最大浓度(C_{max})至多为15,000μg/L、优选地至多为12,000μg/L、优选地至多为11,000μg/L、优选地至多为10,000μg/L、优选地至多为9500μg/L、优选地至多为9000μg/L、优选地至多为8500μg/L、优选地为25μg/L至15,000μg/L、优选地为50μg/L至12,000μg/L、优选地为60μg/L至10,000μg/L、优选地为70μg/L至9500μg/L、优选地为80μg/L至8500μg/L、优选地为90μg/L至8000μg/L、优选地为100μg/L至8000μg/L,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0481] 148. 根据陈述70至135或147中任一项所述使用的药物制剂,其中

[0482] 所述口服剂型按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0483] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在以下时间段内至少施用一次、优选地每天施用两次、优选地每天施用三次、优选地每天施用四次至少一个剂量(A)的式(I)化合物:至多20天、优选地至多19天、优选地至多18天、优选地至多17天、优选地至多16天、优选地至多15天、优选地至多14天、优选地至多13天、优选地至多12天、优选地至多11天、优选地至多10天、优选地至多9天、优选地至多8天、优选地至多7天、优选地至多6天、优选地至多5天、优选地至多4天、优选地至多3天、优选地至多2天、优选地至多1天,或者其中包含的任何特定量或范围;以及

[0484] 2) 从施用剂量(A)的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在以下时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、每周至少施用两次,或每天至少施用一次至少一个剂量(B)的式(I)化合物:至少一天、优选地至少一天到至多12个月、优选地至多9个月、优选地至多6个月、优选地至多3个月、优选地至多1.5个月、优选地至多40天、优选地至多39天、

[0485] 优选地至多38天、优选地至多37天、优选地至多36天、优选地至多35天、优选地至多30天、优选地至多28天、优选地至多21天、优选地至多14天、优选地至多7天、优选地至多5

天,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0486] 其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B)。优选地,剂量 (A) 高于剂量 (B)。

[0487] 149. 根据陈述70至135或147至148中任一项所述使用的药物制剂,其中式 (I) 化合物的剂量 (A) 在55mg至1200mg范围内、优选地在50mg至1100mg范围内、优选地在50mg至1000mg范围内、优选地在55mg至1100mg范围内、优选地在55mg至1000mg范围内、优选地在55mg至900mg范围内、优选地在60mg至1200mg范围内、优选地在60mg至1100mg范围内、优选地在60mg至1000mg范围内、优选地在60mg至800mg范围内、优选地在60mg至750mg范围内、优选地在70mg至700mg范围内、优选地在75mg至600mg范围内、优选地在85mg至550mg范围内、优选地在50mg至500mg范围内,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0488] 150. 根据陈述70至135或147至150中任一项所述使用的药物制剂,其中式 (I) 化合物的剂量 (A) 每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次、优选地每天至少施用四次。

[0489] 151. 根据陈述70至135或147至150中任一项所述使用的药物制剂,其中式 (I) 化合物的剂量 (A) 在以下时间段内每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天至少施用三次、优选地每天至少施用四次:至少1天、优选地至少1天到至多20天、优选地至少2天到至多19天、优选地至少3天到至多18天、优选地至少4天到至多17天、优选地至少5天到至多16天、优选地至少6天到至多15天、优选地至少7天到至多14天、优选地至少8天到至多13天、优选地至少9天到至多12天、优选地至少10天到至多11天,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0490] 152. 根据陈述70至135或147至151中任一项所述使用的药物制剂,其中式 (I) 化合物的剂量 (B) 在5mg至1450mg范围内、优选地在50mg至1500mg范围内、优选地在10mg至1300mg范围内、优选地在10mg至1200mg范围内、优选地在20mg至1100mg范围内、优选地在25mg至1000mg范围内、优选地在25mg至900mg范围内、优选地在15mg至500mg范围内、优选地在15mg至450mg范围内、优选地在15mg至400mg范围内、优选地在15mg至350mg范围内、优选地在5mg至300mg范围内、优选地在10mg至250mg范围内、优选地在10mg至230mg范围内、优选地在25mg至250mg范围内、优选地在5mg至200mg范围内、优选地在10mg至450mg范围内,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0491] 153. 根据陈述70至135或147至152中任一项所述使用的药物制剂,其中式 (I) 化合物的剂量 (B) 在以下时间段内每两周至少施用一次、优选地每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次、优选地每天至少施用两次、优选地每天施用一次:至少一天、优选地至少一天到至多12个月、优选地至多9个月、优选地至多6个月、优选地至多3个月、优选地至多1.5个月、优选地至多40天、优选地至多39天、优选地至多38天、优选地至多37天、优选地至多36天、优选地至多35天、

[0492] 优选地至多30天、优选地至多28天、优选地至多21天、优选地至多14天、优选地至多7天、优选地至多5天,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0493] 154. 根据陈述70至135或147至153中任一项所述使用的药物制剂,其中所述口服剂型按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0494] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在至少一天的时间段内每天至少施用一次至少一个剂量 (A) 的式 (I) 化合物;以及

[0495] 2) 从施用剂量 (A) 的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在至少一天的时间段内每天至少施用一次至少一个剂量 (B) 的式 (I)

[0496] 化合物;

[0497] 其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B),优选地,剂量 (A)

[0498] 高于剂量 (B);

[0499] 其中所述口服剂型是包含纤维素衍生物的固体剂型,该纤维素衍生物在25℃下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa.s与5000mPa.s之间的范围内,并且选自包括以下项的组:HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、

[0500] HPMC K4M HPMC-AS,以及它们的任何组合。

[0501] 155.根据陈述70至135或147至154中任一项所述使用的药物制剂,其中所述口服剂型按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0502] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在以下时间段内至少施用一次、优选地每天施用两次、优选地每天施用三次、优选地每天施用四次至少一个剂量 (A) 的式 (I) 化合物:至多20天、优选地至多19天、优选地至多18天、优选地至多17天、优选地至多16天、优选地至多15天、优选地至多14天、优选地至多13天、优选地至多12天、优选地至多11天、优选地至多10天、优选地至多9天、优选地至多8天、优选地至多7天、优选地至多6天、优选地至多5天、优选地至多4天、优选地至多3天、优选地至多2天、优选地至多1天,或者其中包含的任何特定量或范围;以及

[0503] 2) 从施用剂量 (A) 的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在以下时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、每周至少施用两次,或每天至少施用一次至少一个剂量 (B) 的式 (I)

[0504] 化合物:至少一天、优选地至少一天到至多12个月、优选地至多9个月、优选地至多6个月、优选地至多3个月、优选地至多1.5个月、优选地至多40天、优选地至多39天、

[0505] 优选地至多38天、优选地至多37天、优选地至多36天、优选地至多35天、优选地至多30天、优选地至多28天、优选地至多21天、优选地至多14天、优选地至多7天、优选地至多5天,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0506] 其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B)。优选地,剂量 (A)

[0507] 高于剂量 (B);

[0508] 其中所述口服剂型是包含纤维素衍生物的固体剂型,该纤维素衍生物在25℃下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa.s与5000mPa.s之间的范围内,并且选自包括以下项的组:HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、

[0509] HPMC K4M HPMC-AS,以及它们的任何组合。

[0510] 156.根据陈述70至135或147至155中任一项所述使用的药物制剂,其中所述口服剂型按照以下给药方案施用,所述给药方案包括:

[0511] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在以下时间段内每天至少施用一次、每天施用两次、每天施用三次或每天施用四次至少一个剂量 (A) 的式 (I) 化合物:至少1天到至多20天、优选地至少2天到至多19天、优选地至少3天到至多18天、优选地至少4天到至多17天、优选地至少5天到至多16天、优选地至少6天到至多15天、优选地至少7天到至多14天、

[0512] 优选地至少8天到至多13天、优选地至少9天到至多12天、

[0513] 优选地至少10天到至多11天,或者其中包含的任何特定量或范围;以及

[0514] 2) 从施用剂量 (A) 的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在以下时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、每周至少施用两次、每天至少施用一次、每天施用两次、每天施用三次或每天施用四次至少一个剂量 (B) 的式 (I) 化合物:

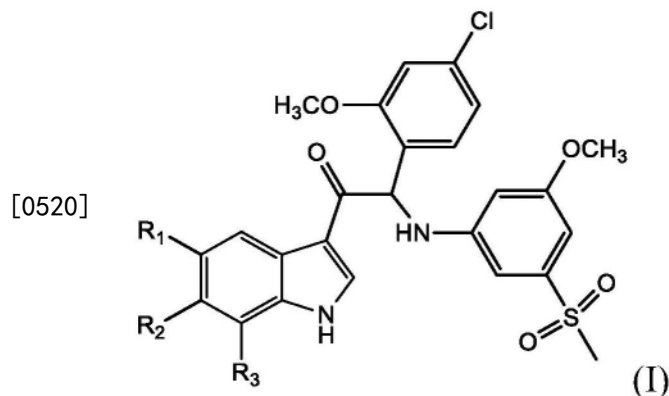
[0515] 至少1天到至多12个月、至少2天到至多6个月、至少3天到至多3个月、至少1天到至多30天、优选地至少5天到至多28天、优选地至少10天到至多26天,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0516] 其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B)。优选地,剂量 (A) 高于剂量 (B);

[0517] 其中所述口服剂型是包含纤维素衍生物的固体剂型,该纤维素衍生物在25°C下的2重量% H₂O溶液中的粘度介于3mPa.s与5000mPa.s之间的范围内,并且选自包括以下项的组:HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、

[0518] HPMC K4M HPMC-AS,以及它们的任何组合。

[0519] 本发明提供一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的式 (I) 化合物,其中所述化合物以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态的人类,并且其中式 (I) 对应于



[0521] 其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物;所述化合物选自以下组,其中:

[0522] R₁为H, R₂为F, 并且R₃为H或CH₃,

[0523] R₁为H、CH₃或F, R₂为OCH₃, 并且R₃为H,

[0524] R₁为H, R₂为OCH₃, 并且R₃为CH₃,

[0525] R₁为CH₃, R₂为F, 并且R₃为H,

[0526] R₁为CF₃或OCF₃, R₂为H, 并且R₃为H,

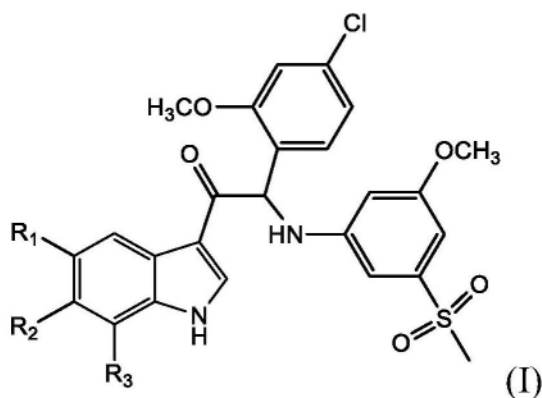
[0527] R₁为OCF₃, R₂为OCH₃, 并且R₃为H,

[0528] R₁为OCF₃, R₂为H, 并且R₃为CH₃。

[0529] 在一些实施方案中,口服剂型是以药物制剂配制的固体剂型,该药物制剂包含纤维素衍生物诸如羟丙基甲基纤维素 (HPMC), 或甲基丙烯酸共聚物, 或它们的组合。

[0530] 本发明还提供一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的式 (I) 化合物,其中所述化合物以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态的人类,并且其中式 (I) 对应于

[0531]



[0532] 其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物；所述化合物选自以下组，其中：

[0533] R_1 为 H, R_2 为 F, 并且 R_3 为 H 或 CH_3 ,

[0534] R_1 为 H、 CH_3 或 F, R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 H,

[0535] R_1 为 H, R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 CH_3 ,

[0536] R_1 为 CH_3 , R_2 为 F, 并且 R_3 为 H,

[0537] R_1 为 CF_3 或 OCF_3 , R_2 为 H, 并且 R_3 为 H,

[0538] R_1 为 OCF_3 , R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 H,

[0539] R_1 为 OCF_3 , R_2 为 H, 并且 R_3 为 CH_3 ;

[0540] 其中该口服剂型按照以下给药方案施用,该给药方案包括:

[0541] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在以下时间段内至少施用一次、优选地每天施用两次、优选地每天施用三次、优选地每天施用四次至少一个剂量 (A) 的式 (I) 化合物:至多 20 天、优选地至多 19 天、优选地至多 18 天、优选地至多 17 天、优选地至多 16 天、优选地至多 15 天、优选地至多 14 天、优选地至多 13 天、优选地至多 12 天、优选地至多 11 天、优选地至多 10 天、优选地至多 9 天、优选地至多 8 天、优选地至多 7 天、优选地至多 6 天、优选地至多 5 天、优选地至多 4 天、优选地至多 3 天、优选地至多 2 天、优选地至多 1 天,或者其中包含的任何特定量或范围;以及

[0542] 2) 从施用剂量 (A) 的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在以下时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、每周至少施用两次,或每天至少施用一次至少一个剂量 (B) 的式 (I) 化合物:至少一天、优选地至少一天到至多 12 个月、优选地至多 9 个月、优选地至多 6 个月、优选地至多 3 个月、优选地至多 1.5 个月、优选地至多 40 天、优选地至多 39 天、优选地至多 38 天、优选地至多 37 天、优选地至多 36 天、优选地至多 35 天、优选地至多 30 天、优选地至多 28 天、优选地至多 21 天、优选地至多 14 天、优选地至多 7 天、优选地至多 5 天,或者其中包含的任何特定量或范围;

[0543] 其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B); 优选地,剂量 (A) 高于剂量 (B)。

[0544] 在一些实施方案中,处于进食状态的人类受试者已进食标准正常脂肪餐食、高脂肪高卡路里餐食、低脂肪低卡路里餐食,或低脂肪高卡路里餐食。

[0545] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物施用于有被登革热病毒感染的风险的个体。所述个体可能正居住在登革热流行地区中,或可能正在前往登革热流行地区旅行。式 (I) 化合物也可以施用于已经被登革热病毒感染的个体。在一些实施方案中,人类受试者被登革热病

毒感染或有被登革热病毒感染的风险。

[0546] 在一些实施方案中,至多30%处于禁食状态或进食状态的受试者,特别是人类受试者,经历与施用式(I)化合物,特别是化合物(a)相关的治疗中出现的不良事件;优选地至多25%、优选地至多20%、优选地至多19%、优选地至多18%、优选地至多17%、优选地至多15%、优选地至多14%、优选地至多13%处于禁食状态或进食状态的受试者经历与施用式(I)化合物,特别是化合物(a)相关的治疗中出现的不良事件。

[0547] 在一些实施方案中,至多30%处于禁食状态或进食状态的受试者,特别是人类受试者,经历与施用式(I)化合物,特别是化合物(a)相关的治疗中出现的不良事件,其中所述治疗中出现的不良事件为2级或更低;优选地至多25%、优选地至多20%、优选地至多19%、优选地至多18%、优选地至多17%、优选地至多15%、优选地至多14%处于禁食状态或进食状态的受试者经历与施用式(I)化合物,特别是化合物(a)相关的治疗中出现的不良事件,其中所述治疗中出现的不良事件为2级或更低。

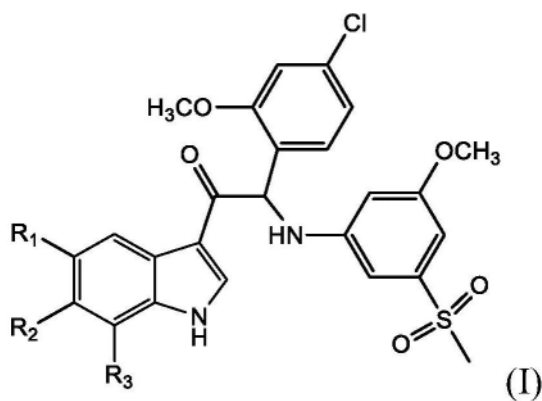
[0548] 在一些实施方案中,至多30%处于禁食状态或进食状态的受试者,特别是人类受试者,经历与施用式(I)化合物,特别是化合物(a)相关的治疗中出现的不良事件;优选地至多25%、优选地至多20%、优选地至多19%、优选地至多18%、优选地至多17%、优选地至多15%、优选地至多14%、优选地至多13%处于进食状态的受试者经历与施用式(I)化合物,特别是化合物(a)相关的治疗中出现的不良事件。

[0549] 在一些实施方案中,至多30%处于禁食状态或进食状态的受试者,特别是人类受试者,经历与施用式(I)化合物,特别是化合物(a)相关的治疗中出现的不良事件,其中所述治疗中出现的不良事件为2级或更低;优选地至多25%、优选地至多20%、优选地至多19%、优选地至多18%、优选地至多17%、优选地至多15%、优选地至多14%处于进食状态的受试者经历与施用式(I)化合物,特别是化合物(a)相关的治疗中出现的不良事件,其中所述治疗中出现的不良事件为2级或更低。在一些实施方案中,至多30%处于禁食状态或进食状态的受试者,特别是人类受试者,经历与施用式(I)化合物,特别是化合物(a)相关的治疗中出现的不良事件;优选地至多25%、优选地至多20%、优选地至多19%、优选地至多18%、优选地至多17%、优选地至多15%、优选地至多14%、优选地至多13%处于禁食状态的受试者经历与施用式(I)化合物,特别是化合物(a)相关的治疗中出现的不良事件。

[0550] 在一些实施方案中,至多30%处于禁食状态或进食状态的受试者,特别是人类受试者,经历与施用式(I)化合物,特别是化合物(a)相关的治疗中出现的不良事件,其中所述治疗中出现的不良事件为2级或更低;优选地至多25%、优选地至多20%、优选地至多19%、优选地至多18%、优选地至多17%、优选地至多15%、优选地至多14%处于禁食状态的受试者经历与施用式(I)化合物,特别是化合物(a)相关的治疗中出现的不良事件,其中所述治疗中出现的不良事件为2级或更低。

[0551] 本发明还提供一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的式(I)化合物,其中所述化合物以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态的人类,并且其中式(I)对应于

[0552]



[0553] 其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物；所述化合物选自以下组，其中：

[0554] R_1 为 H, R_2 为 F, 并且 R_3 为 H 或 CH_3 ,

[0555] R_1 为 H、 CH_3 或 F, R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 H,

[0556] R_1 为 H, R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 CH_3 ,

[0557] R_1 为 CH_3 , R_2 为 F, 并且 R_3 为 H,

[0558] R_1 为 CF_3 或 OCF_3 , R_2 为 H, 并且 R_3 为 H,

[0559] R_1 为 OCF_3 , R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 H,

[0560] R_1 为 OCF_3 , R_2 为 H, 并且 R_3 为 CH_3 ;

[0561] 其中该口服剂型按照以下给药方案施用,该给药方案包括:

[0562] 1) 至少一个负荷期,在此期间,在以下时间段内至少施用一次、优选地每天施用两次、优选地每天施用三次、优选地每天施用四次至少一个剂量 (A) 的式 (I) 化合物:至多 20 天、优选地至多 19 天、优选地至多 18 天、优选地至多 17 天、优选地至多 16 天、优选地至多 15 天、优选地至多 14 天、优选地至多 13 天、优选地至多 12 天、优选地至多 11 天、优选地至多 10 天、优选地至多 9 天、优选地至多 8 天、优选地至多 7 天、优选地至多 6 天、优选地至多 5 天、优选地至多 4 天、优选地至多 3 天、优选地至多 2 天、优选地至多 1 天,或者其中包含的任何特定量或范围;以及

[0563] 2) 从施用剂量 (A) 的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在以下时间段内每两周至少施用一次、每周至少施用一次、每周至少施用两次,或每天至少施用一次至少一个剂量 (B) 的式 (I) 化合物:至少一天、优选地至少一天到至多 12 个月、优选地至多 9 个月、优选地至多 6 个月、优选地至多 3 个月、优选地至多 1.5 个月、优选地至多 40 天、优选地至多 39 天、优选地至多 38 天、优选地至多 37 天、优选地至多 36 天、优选地至多 35 天、优选地至多 30 天、优选地至多 28 天、优选地至多 21 天、优选地至多 14 天、优选地至多 7 天、优选地至多 5 天,或者其中包含的任何特定量或范围;

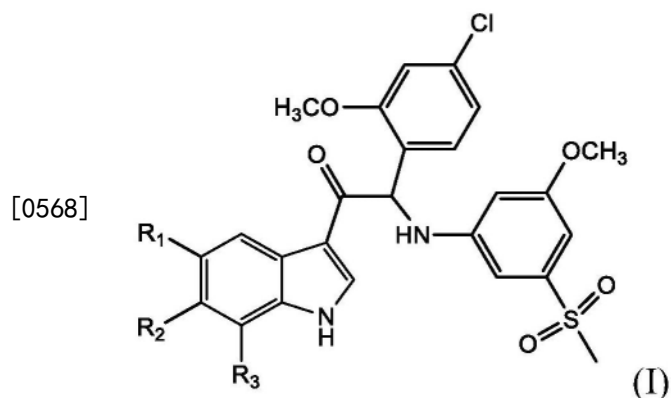
[0564] 其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B); 优选地,剂量 (A) 高于剂量 (B);

[0565] 其中所述口服剂型是包含纤维素衍生物的固体剂型,该纤维素衍生物在 $25^{\circ}C$ 下的 2 重量 % H_2O 溶液中的粘度介于 $3mPa \cdot s$ 与 $5000mPa \cdot s$ 之间的范围内,并且选自包括以下项的组:HPMC E5、

[0566] HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS,以及它们的任何组合。

[0567] 本发明还提供一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的式 (I) 化合物,其中所述

化合物以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态的人类,并且其中式 (I) 对应于



[0569] 其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物;所述化合物选自以下组,其中:

[0570] R_1 为 H, R_2 为 F, 并且 R_3 为 H 或 CH_3 ,

[0571] R_1 为 H、 CH_3 或 F, R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 H,

[0572] R_1 为 H, R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 CH_3 ,

[0573] R_1 为 CH_3 , R_2 为 F, 并且 R_3 为 H,

[0574] R_1 为 CF_3 或 OCF_3 , R_2 为 H, 并且 R_3 为 H,

[0575] R_1 为 OCF_3 , R_2 为 OCH_3 , 并且 R_3 为 H,

[0576] R_1 为 OCF_3 , R_2 为 H, 并且 R_3 为 CH_3 ;

[0577] 其中所述口服剂型是包含纤维素衍生物的固体剂型,该纤维素衍生物在 25°C 下的 2 重量 % H_2O 溶液中的粘度介于 3mPa.s 与 5000mPa.s 之间的范围内,并且选自包括以下项的组:HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M HPMC-AS,以及它们的任何组合。

[0578] 本发明还包括一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的药物制剂,所述制剂包含

[0579] 11) a) 如本文所述的式 (I) 化合物;以及

[0580] b1) 甲基丙烯酸共聚物,或

[0581] b2) 纤维素衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素 (HPMC);

[0582] 其中该药物制剂以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态的人类。所述人类有被登革热病毒感染的风险或已经被登革热病毒感染。

[0583] 在一些实施方案中,根据本发明的口服剂型和/或药物制剂包含如本文所述的式 (I) 化合物和羟丙基甲基纤维素。

[0584] 在一些实施方案中,包含根据本发明的式 (I) 化合物的根据本发明的药物制剂和/或口服剂型用于预防和/或治疗登革热病毒感染。在一些实施方案中,该药物制剂和/或口服剂型按照以下给药方案施用,该给药方案包括:1) 至少一个负荷期,在此期间,在至少一天的时间段内每天至少施用一次至少一个剂量 (A) 的式 (I) 化合物;以及2) 从施用剂量 (A) 的最后一天或所述负荷期的最后一天后的第二天开始的至少一个维持期,在此期间,在至少一天的时间段内每两周至少施用一次、优选地每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每天至少施用一次至少一个剂量 (B) 的式 (I) 化合物;其中剂量 (A) 高于或低于剂量 (B)。优选地,剂量 (A) 高于剂量 (B)。

[0585] 在一些实施方案中,剂量(A)或剂量(B)中的任一者可以在整个负荷期或维持期的日子中变化,诸如在所述负荷期或维持期的日子期间增加和/或减少。例如,剂量(A)或剂量(B)中的任一者可以在前1天、优选地前2天、优选地前3天、优选地前4天、优选地前5天、优选地前6天、优选地前7天、优选地前8天、优选地前9天、优选地前10天、优选地前11天、优选地前12天、优选地前13天、优选地前14天、优选地前15天、优选地前16天、优选地前17天、优选地前18天、优选地前19天、优选地前20天、优选地前21天、优选地前22天、优选地前23天、优选地前24天、优选地前25天、优选地前26天、优选地前27天、优选地前28天、优选地前29天、优选地前30天、优选地前31天、优选地前32天、优选地前33天、优选地前34天、优选地前35天、优选地前36天、优选地前37天、优选地前38天、优选地前39天、优选地前40天或更多天保持不变,之后在相同时期的剩余日子内施用较低和/或较高剂量(例如,两周一次剂量、每周一次剂量、每周两次剂量、每日剂量)。例如,剂量(A)或剂量(B)中的任一者可以在前1天、前2天、前3天、前4天、前5天、前6天、前7天、前8天、前9天、前10天、前11天、前12天、前13天、前14天、前15天、前16天、前17天、前18天、前19天、前20天、前21天、前22天、前23天、前24天、前25天、前26天、前27天、前28天、前29天、前30天、前31天、前32天、前33天、前34天、前35天、前36天、前37天、前38天、前39天、前40天或更多天保持不变,之后在相同时期的剩余日子内施用较低和/或较高剂量(例如,两周一次剂量、每周一次剂量、每周两次剂量、每日剂量)。每个时期的所述剩余日子可以是1天,优选2天、优选3天、优选4天、优选5天、优选6天、优选7天、优选8天、优选9天、优选10天、优选11天、优选12天、优选13天、优选14天、优选15天、优选16天、优选17天、优选18天、优选19天、优选20天、优选21天、优选22天、优选23天、优选24天、优选25天、优选26天、优选27天、优选28天、优选29天、优选30天、优选31天、优选32天、优选33天、优选34天、优选35天、优选36天、优选37天、优选38天、优选39天、优选40天、优选41天、优选42天、优选43天、优选44天、优选45天、优选46天、优选47天、优选48天、优选49天、优选50天、优选51天、优选52天、优选53天、优选54天、优选55天、优选56天、优选57天、优选58天、优选59天、优选60天或更多天。每个时期的所述剩余日子可以是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天、35天、36天、37天、38天、39天、40天、41天、42天、43天、44天、45天、46天、47天、48天、49天、50天、51天、52天、53天、54天、55天、56天、57天、58天、59天、60天或更多天。该药物制剂和/或口服剂型也可以每周至少施用一次、优选地每周至少施用两次、优选地每两周至少施用一次、优选地每三周至少施用一次、优选地每四周至少施用一次、优选地每个月至少施用一次、优选地每两个月至少施用一次、优选地每三个月至少施用一次、优选地每四个月至少施用一次、优选地每五个月至少施用一次、优选地每六个月至少施用一次、优选地每年至少施用一次。该药物制剂和/或口服剂型也可以每天施用,持续1天,优选2天、优选3天、优选4天、优选5天、优选6天、优选7天、优选8天、优选9天、优选10天、优选11天、优选12天、优选13天、优选14天、优选15天、优选16天、优选17天、优选18天、优选19天、优选20天、优选21天、优选22天、优选23天、优选24天、优选25天、优选26天、优选27天、优选28天、优选29天、优选30天、优选31天、优选32天、优选33天、优选34天、优选35天、优选36天、优选37天、优选38天、优选39天、优选40天、优选41天、优选42天、优选43天、优选44天、优选45天、优选46天、优选47天、优选48天、优选49天、优选50天、优选51天、优选52天、优选53天、优选54天、优选55天、优选56天、优选57天、

优选58天、优选59天、优选60天或更多天,之后至少按以下频次施用:每周至少一次、优选地每周至少两次、优选地每两周至少一次、优选地每三周至少一次、优选地每四周或每个月至少一次、优选地每两个月至少一次、优选地每三个月至少一次、优选地每四个月至少一次、优选地每五个月至少一次、优选地每六个月至少一次、优选地每年至少一次。该药物制剂和/或口服剂型也可以每天施用,持续1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、32天、33天、34天、35天、36天、37天、38天、39天、40天、41天、42天、43天、44天、45天、46天、47天、48天、49天、50天、51天、52天、53天、54天、55天、56天、57天、58天、59天、60天或更多天,之后至少按以下频次施用:每周至少一次、每周至少两次、每两周至少一次、每三周至少一次、每四周或每个月至少一次、每两个月至少一次、每三个月至少一次、每四个月至少一次、每五个月至少一次、每六个月至少一次或每年至少一次。

[0586] 在一些实施方案中,根据本发明的药物制剂包含结晶速率抑制剂。术语“结晶速率抑制剂”是指在将制剂施用于受试者时,为了抑制API结晶而添加到该制剂中的一种赋形剂,例如聚合物赋形剂。结晶速率抑制剂可以用于提高API的生物利用度,其中结晶形式的生物利用度与无定形/溶解状态相比显著较低。结晶速率抑制剂可以称为结晶抑制剂或稳定剂。

[0587] 在一个实施方案中,结晶速率抑制剂选自聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVPVA)、聚(甲基)丙烯酸酯聚合物(例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)、环糊精或环糊精衍生物(例如(2-羟丙基)- β -环糊精(HPBCD))、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、聚乙二醇-聚乙酸乙烯酯-聚乙烯基己内酰胺接枝共聚物、聚(乙烯醇)、泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188、338或407),以及它们的任何组合。

[0588] 在一个实施方案中,结晶速率抑制剂选自羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、聚乙二醇-聚乙酸乙烯酯-聚乙烯基己内酰胺接枝共聚物、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVPVA),以及它们的组合。在另一个实施方案中,结晶速率抑制剂选自羟丙基甲基纤维素(HPMC)和聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVPVA)。PVPVA可以是质量比为6:4的1-乙烯基-2-吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物(PVPVA64)。

[0589] 聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物的名称和缩写包括但不限于PVPVA、PVP-Vac-共聚物,以及聚(1-乙烯基吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯)。

[0590] 质量比为6:4的1-乙烯基-2-吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物(PVPVA64)的名称和缩写包括但不限于共聚维酮(copolyvidone)、copovidum和共聚维酮(copovidone)。可商购获得的PVPVA64的示例是Kollidon[®]VA64、Kollidon[®]VA64 Fine、Luviskol VA64[®]和Plasdone S-630[®]。

[0591] 聚乙烯吡咯烷酮的名称和缩写包括但不限于PVP、聚维酮和交聚维酮。交聚维酮是乙烯基吡咯烷酮的交联均聚物。可商购获得的PVP的示例是Plasdone[®]K-12。

[0592] 羟丙基甲基纤维素(也称为羟丙甲纤维素(HPMC))是一种脱水葡萄糖,其中的羟基基团中的一些羟基基团被甲基基团取代以形成甲基醚部分,并且其他羟基基团被羟丙基基

团或甲氧基丙基基团取代以形成羟丙基醚或甲氧基丙基醚部分。

[0593] 羟丙基甲基纤维素聚合物 (HPMC) 可以不同粘度等级从若干来源获得, 诸如以商品名 **Methocel**[®] 购自 Dow Chemical Co. 以及以商品名 **Metolose**[®] 购自 Shin Etsu。低粘度聚合物的非限制性实例有 **Methocel E5**[®]、**Methocel E6**[®]、**Methocel E-15LV**[®]、**Methocel E50LV**[®]、**Methocel K100LV**[®] 和 **Methocel F50LV**[®], 其 2% 水溶液在 25°C 下的粘度分别为约 5mPas、6mPas、15mPas、50mPas、100mPas 和 50mPas。中等粘度 HPMC 的非限制性实例有 **Methocel E4M**[®] 和 **Methocel K4M**, 其 2% 水溶液在 25°C 下的粘度为 4,000mPas。高粘度 HPMC 的非限制性实例有 **Methocel K15M**[®] 和 **Methocel K100M**[®], 其 2% 水溶液在 25°C 下的粘度为 15,000mPas 和 100,000mPas。

[0594] 在一些实施方案中, 羟丙基甲基纤维素的粘度介于 3mPa.s 与 5000mPa.s 之间的范围内 (在 25°C 下的 2% H₂O 溶液中), 并且可以选自包括以下项的组: HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC-AS, 以及它们的混合物。在一些实施方案中, 羟丙基甲基纤维素的粘度介于 3mPa.s 与 500mPa.s 之间的范围内 (在 25°C 下的 2% H₂O 溶液中), 并且可以选自包括以下项的组: HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50, 以及它们的混合物。在一些实施方案中, 羟丙基甲基纤维素的粘度介于 3mPa.s 与 50mPa.s 之间的范围内 (在 25°C 下的 2% H₂O 溶液中), 并且可以选自包括以下项的组: HPMC E5、HPMC E6、HPMC E15、HPMC E50, 以及它们的混合物。

[0595] 如本文所用, 术语“甲基丙烯酸共聚物”优选地是指丙烯酸和/或甲基丙烯酸/酯的共聚物, 诸如以商品名 **Eudragit**[®] 出售的那些化合物。**Eudragit**[®] 可从例如 Evonik Healthcare & Nutrition GmbH, Essen, Germany 商购获得。

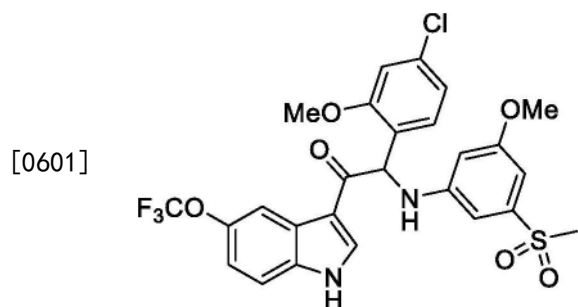
[0596] 可使用不同类型的甲基丙烯酸共聚物, 并且它们包括聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯) 1:1 (诸如 **Eudragit**[®] L-100、**Eudragit**[®] L12.5); 聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯) 1:2 (诸如 **Eudragit**[®] S-100、**Eudragit**[®] S12.5、**Eudragit**[®] FS30D); 聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯) 1:1 (诸如 **Eudragit**[®] L30D55、**Eudragit**[®] L100-55); 聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲铵乙酯氯化物) 1:2:0.1 (诸如 **Eudragit**[®] RS30D); 聚(丙烯酸乙酯, 甲基丙烯酸甲酯, 甲基丙烯酸三甲铵乙酯氯化物) 1:2:0.2 (诸如 **Eudragit**[®] RL30D); 聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯) 2:1 (诸如 **Eudragit**[®] NM 30D 或 **Eudragit**[®] NE 30D); 基于比率为 2:1:1 的甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸甲酯的阳离子共聚物 (**Eudragit**[®] E-100) 以及它们的组合。

[0597] 在一些实施方案中, 甲基丙烯酸共聚物选自包括以下项的组: 甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物; 甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物; 以及它们的混合物。

[0598] 在一些实施方案中, 甲基丙烯酸共聚物是甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物。优选地, 该共聚物中甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的比率为 0.5:2 至 2:0.5, 优选 0.8:1 至 1.2:1 (例如 1:1)。

[0599] 在一些实施方案中, 甲基丙烯酸共聚物是聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯) 1:1 (**EUDRAGIT**[®] L100, CAS 号: 25086-15-1)。

[0600] 在一些实施方案中,根据本发明的口服剂型和/或药物制剂包含:a)如上文所定义的式(I)化合物,优选地为



或者其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂

化物或多晶型物;以及

[0602] b1) 甲基丙烯酸共聚物,或

[0603] b2) 纤维素衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0604] 本发明的口服剂型和/或药物制剂可以包含相对于该制剂的总重量计至多50重量%的式(I)化合物,相对于该制剂的总重量计优选地至多40重量%、优选地至多35重量%、优选地至多30重量%、优选地至多25重量%的式(I)化合物。该药物制剂可以包含相对于该制剂的总重量计至少0.1重量%的式(I)化合物,相对于该制剂的总重量计优选地至少0.5重量%、优选地至少1重量%、优选地至少5重量%、优选地至少10重量%、优选地至少15重量%、优选地至少17重量%、优选地至少20重量%的式(I)化合物。该药物制剂可以包含相对于该制剂的总重量计0.1重量%至45重量%的式(I)化合物,相对于该制剂的总重量计优选地0.5重量%至40重量%、优选地1重量%至40重量%、优选地5重量%至35重量%、优选地10重量%至35重量%的式(I)化合物。

[0605] 本发明的口服剂型和/或药物制剂可以含有0.1mg至3000mg式(I)化合物、优选地1mg至2000mg式(I)化合物、优选地5mg至1500mg式(I)化合物、优选地5mg至1000mg式(I)化合物、优选地10mg至1100mg式(I)化合物、优选地15mg至950mg式(I)化合物、优选地20mg至900mg式(I)化合物,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0606] 本发明的口服剂型和/或药物制剂可以包含:

[0607] 20mg至6000mg的甲基丙烯酸共聚物、优选地30mg至4000mg的甲基丙烯酸共聚物、优选地40mg至2000mg的甲基丙烯酸共聚物、优选地50mg至1500mg的甲基丙烯酸共聚物、优选地60mg至1000mg的甲基丙烯酸共聚物、优选地70mg至1000mg的甲基丙烯酸共聚物、优选地80mg至600mg的甲基丙烯酸共聚物,或者其中包含的任何特定量或范围;或者

[0608] 20mg至6000mg的羟丙基甲基纤维素、优选地30mg至4000mg的羟丙基甲基纤维素、优选地40mg至2000mg的羟丙基甲基纤维素、优选地50mg至1500mg的羟丙基甲基纤维素、优选地60mg至1000mg的羟丙基甲基纤维素、优选地70mg至1000mg的羟丙基甲基纤维素、优选地80mg至600mg的羟丙基甲基纤维素,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0609] 本发明的口服剂型和/或药物制剂还可以包含一种或多种稀释剂;其中制剂包含20mg至7500mg的填充剂,优选地30mg至6500mg、优选地40mg至4500mg、优选地50mg至2500mg、优选地60mg至2000mg、优选地80mg至1000mg、优选地90mg至550mg的填充剂,或其中包含的任何特定量或范围。

[0610] 本发明的口服剂型和/或药物制剂还可以包含一种或多种表面活性剂;其中制剂

包含0.5mg至300mg的表面活性剂,优选地0.6mg至250mg、优选地0.8mg至200mg、优选地1mg至150mg、优选地1.2mg至100mg、优选地1.5mg至80mg、优选地2mg至30mg的表面活性剂,或其中包含的任何特定量或范围。

[0611] 本发明的口服剂型和/或药物制剂还可以包含一种或多种崩解剂;其中制剂包含3mg至900mg的崩解剂,优选地4mg至850mg、优选地5mg至600mg、优选地6mg至500mg、优选地7mg至400mg、优选地7.5mg至200mg、优选地8mg至100mg的崩解剂,或其中包含的任何特定量或范围。

[0612] 本发明的口服剂型和/或药物制剂还可以包含一种或多种助流剂;其中制剂包含1mg至400mg的助流剂,优选地2mg至350mg、优选地3mg至300mg、优选地4mg至200mg、优选地5mg至100mg、优选地6mg至50mg、优选地8.5mg至35mg的助流剂,或其中包含的任何特定量或范围。

[0613] 本发明的口服剂型和/或药物制剂还可以包含一种或多种润滑剂;其中制剂包含0.5mg至200mg的润滑剂,优选地1mg至150mg、优选地3mg至100mg、优选地4mg至90mg、优选地7mg至90mg、优选地8mg至80mg、优选地10mg至50mg的润滑剂,或其中包含的任何特定量或范围。

[0614] 本发明的口服剂型和/或药物制剂可以包含:

[0615] 相对于该制剂的总重量,至多60重量%、优选地至多50重量%、优选地至多45重量%、优选地至多40重量%、优选地至多35重量%的甲基丙烯酸共聚物;或

[0616] 相对于该制剂的总重量,至多60重量%、优选地至多50重量%、优选地至多45重量%、优选地至多40重量%、优选地至多35重量%的羟丙基甲基纤维素。

[0617] 本发明的口服剂型和/或药物制剂可以包含:

[0618] 相对于该制剂的总重量,至少0.2重量%、优选地至少1重量%、优选地至少5重量%、优选地至少10重量%、优选地至少20重量%的甲基丙烯酸共聚物;或

[0619] 相对于该制剂的总重量,至少0.2重量%、优选地至少1重量%、优选地至少5重量%、优选地至少10重量%、优选地至少20重量%的羟丙基甲基纤维素。

[0620] 根据本发明的口服剂型和/或药物制剂可以包含:

[0621] 相对于该制剂的总重量,0.2重量%至60重量%、优选地1重量%至50重量%、优选地5重量%至40重量%的甲基丙烯酸共聚物;或

[0622] 相对于该制剂的总重量,0.2重量%至60重量%、优选地1重量%至50重量%、优选地5重量%至40重量%的羟丙基甲基纤维素。

[0623] 在一些实施方案中,式(I)化合物和甲基丙烯酸共聚物以下列比率存在于本发明的口服剂型和/或药物制剂中:4:1w/w、优选地3.8:1w/w、优选地3.5:1w/w、优选地3.3:1w/w、优选地3:1w/w、优选地2.8:1w/w、优选地2.5:1w/w、优选地2.3:1w/w、优选地2:1w/w、优选地1.8:1w/w、优选地1.5:1w/w、优选地1.5w/w、优选地1:4.8w/w、优选地1:4.5w/w、优选地1:4.3w/w、优选地1:4w/w、优选地1:3.8w/w、优选地1:3.5w/w、优选地1:3.3w/w、优选地1:3w/w、优选地1:2.8w/w、优选地1:2.5w/w、优选地1:2.3w/w、优选地1:2w/w、优选地1:1.5w/w、优选地1:1.2w/w,或者包含在本文提及的任何两个比率内的某个比率,或者本文提及的任何两个比率内的某个比率范围或子范围。

[0624] 在一些实施方案中,式(I)化合物和羟丙基甲基纤维素以下列比率存在于本发明

的口服剂型和/或药物制剂中:4:1w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地3.8:1w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地3.5:1w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地3.3:1w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地3:1w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地2.8:1w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地2.5:1w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地2.3:1w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地2:1w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1.8:1w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1.5:1w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:5w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:4.8w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:4.5w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:4.3w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:4w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:3.8w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:3.5w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:3.3w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:3w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:2.8w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:2.5w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:2.3w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:2w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:1.5w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素、优选地1:1.2w/w的式(I)化合物:羟丙基甲基纤维素,或者包含在本文提及的任何两个比率内的某个比率,或者本文提及的任何两个比率内的某个比率范围或子范围。

[0625] 如本文更详细描述,本发明的口服剂型和/或药物制剂还可以包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂包括但不限于崩解剂、粘结剂、稀释剂、润滑剂、稳定剂、渗透剂、着色剂、增塑剂、包衣剂、填充剂、表面活性剂,等等。其他合适的药物赋形剂和它们的性质可以在文本诸如药物赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients),由R.C.Rowe,P.J.Sheskey和P.J.Weller编,第六版(由英国皇家药物学会分会的药物出版社出版(Pharmaceutical Press,a Division of Royal Pharmaceutical Society of Great Britain))中找到。

[0626] 可用于本发明的填充剂(或填料)包括微晶纤维素(例如,**Avicel**[®]PH 102、**Avicel**[®]PH 101、Ceolus UF、Ceolus KG或Ceolus PH)、硅化微晶纤维素、乳糖、山梨糖醇、纤维素、磷酸钙、淀粉(例如,部分或完全预胶化玉米淀粉)、糖或乳糖(例如,甘露糖醇、蔗糖等)或它们的任何组合。微晶纤维素的非限制性实例包括可商购获得的**Avicel**[®]系列,诸如粒度为100 μ m的微晶纤维素(例如,**Avicel**[®]PH 102)。微晶纤维素还包括可商购获得的UF、KG或PH级的Ceolus。稀释剂的其他非限制性实例包括硅化微晶纤维素,诸如可商购获得的**Prosolv**[®]系列(例如,**Prosolv**[®]SMCC 50和SMCC HD90)。适用于本发明的乳糖包括乳糖一水合物。相对于药物制剂的总重量,稀释剂的量可以为5重量%至95重量%、优选地20重量%至80重量%、优选地25重量%至50重量%、优选地30重量%至48重量%、优选地30重量%至52重量%、优选地35重量%至52重量%、优选地40重量%至50重量%。例如,药物制剂中的稀释剂可以包括微晶纤维素、硅化微晶纤维素,以及部分或完全预胶化的玉米淀粉,其组合(或总)浓度按药物制剂的重量计为5重量%至95重量%、优选地为20重量%至80重量%、优选地为25重量%至50重量%、优选地为30重量%至48重量%、优选地为30重量%至52重量%、优选地为35重量%至52重量%、优选地为30重量%至45重量%、优选地为32.5重量%至45重量%。

[0627] 崩解剂增强药物制剂的分散。可用于本发明的崩解剂的非限制性示例包括交联羧甲基纤维素(例如,交联羧甲基纤维素钠)、交聚维酮、羟乙酸金属淀粉(例如,羟乙酸淀粉钠)以及它们的任何组合。崩解剂的其他示例包括交联羧甲基纤维素钠(例如,**Ac-Di-Sol[®]**)和羟乙酸淀粉钠。本发明的药物制剂可以包含一种或多种崩解剂,其组合(或总)浓度按药物制剂的重量计为1重量%至10重量%、优选地为5重量%至9重量%、优选地为6重量%至8重量%、优选地为6.5重量%至7.5重量%、优选地为6.75重量%至7.25重量%、优选地为3重量%至7重量%、优选地为1重量%至7重量%,或优选地为1.2重量%至8.2重量%。在一些实施方案中,药物制剂包含按药物制剂的重量计2重量%至8重量%(例如,2.5重量%至7.5重量%)、优选地3重量%至6重量%、更优选地4重量%至5重量%的崩解剂(例如,交聚维酮)。

[0628] 粘结剂可包括在通过将粘结剂与填充剂和活性药物成分混合而制备活性药物成分的颗粒时使用的试剂。可用于本发明的粘结剂的非限制性示例包括聚乙烯吡咯烷酮、糖、改性纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)和羟乙基纤维素(HEC))以及它们的任何组合。粘结剂的其他示例包括聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。HPC的示例包括低粘度聚合物HPC-SL。PVP可通过其“K值”来表征,该“K值”是聚合物组合物粘度的有用量度。PVP可以以商品名 **Povidone[®] K12**、**Povidone[®] K17**、**Povidone[®] K25**、**Povidone[®] K30**、**Povidone[®] K60**和**Povidone[®] K90**商购获得(例如,Tokyo Chemical Industry Co.,Ltd.)。PVP的具体示例包括可溶的喷雾干燥PVP。另一示例包括平均分子量为3,000至4,000的PVP,诸如平均分子量为4,000的**Povidone[®] K12**。PVP可以以润湿或干燥状态使用。本发明的药物制剂可包含一种或多种粘结剂,其组合(或总)浓度为药物制剂的0.1重量%至50重量%;优选地0.5重量%至43重量%、优选地2重量%至45重量%、优选地5重量%至40重量%、优选地10重量%至35重量%、优选地15重量%至30重量%、优选地20重量%至25重量%。在一些实施方案中,药物制剂包含按药物制剂的重量计0.5重量%至2重量%(例如,1.5重量%至2重量%或1.75重量%至2.25重量%)的粘结剂(例如,羟丙基甲基纤维素)。

[0629] 润滑剂用于改善药物制剂从例如模压机中的压制和顶出。可用于本发明的润滑剂的非限制性示例包括硬脂酸镁、硬脂酸(硬脂精)、氢化油、硬脂酰富马酸钠、compritol(山嵛酸甘油酯)以及它们的任何组合。在一个示例中,润滑剂包括硬脂酰富马酸钠。在另一个示例中,润滑剂包括硬脂酸镁。本发明的药物制剂可以包含一种或多种润滑剂,其组合(或总)浓度按药物制剂的重量计为0.10重量%至10重量%、优选地为0.5重量%至6重量%、优选地为0.8重量%至3.5重量%、优选地为1重量%至3重量%、优选地为1.50重量%至5.5重量%、优选地为2重量%至4重量%,或优选地为0.25重量%至5.25重量%。在一些实施方案中,药物制剂包含0.5重量%至5.5重量%、优选地1重量%至2.5重量%的润滑剂(例如,硬脂酸镁)。

[0630] 本发明的口服剂型和/或药物制剂中可以采用一种或多种润湿剂。适用于本发明的润湿剂总体上增强药物配制品的溶解度。润湿剂包括表面活性剂,诸如非离子表面活性剂和阴离子表面活性剂。可用于本发明的表面活性剂的非限制性实例包括月桂基硫酸钠(SLS)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸(例如,聚山梨酸酯20(例如,TWEEN 20TM))、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,**Spans[®]**)、十二烷基苯磺酸钠(SDBS)、磺基琥珀酸二辛酯钠(多库酯)、

二氧胆酸钠盐(DOSS)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯、N-月桂酰基肌氨酸钠、油酸钠、肉豆蔻酸钠、硬脂酸钠、棕榈酸钠、gelucire 44/14 44/14、乙二胺四乙酸(EDTA)、维生素E d- α 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、15MW 677-692、谷氨酸钠一水合物、Labrasol、PEG 8辛酸/癸酸甘油酯、卡必醇(transcutol)、二乙二醇单乙醚、solutol HS-15、Soluplus[®]、聚乙二醇/羟基硬脂酸酯、牛磺胆酸、聚氧丙烯和聚氧乙烯的共聚物(例如,泊洛沙姆,也是已知的并且可以pluronics[®]商购获得,诸如pluronic[®]L61、pluronic[®]F68、pluronic[®]F108和pluronic[®]F127)、饱和聚乙醇酸化甘油酯(gelucirs[®]),以及它们的任何组合。其他示例包括月桂基硫酸钠,其为阴离子表面活性剂;以及聚氧丙烯和聚氧乙烯的共聚物,其为非离子表面活性剂。聚氧丙烯和聚氧乙烯的共聚物的示例包括泊洛沙姆,诸如具有1,800g/mol的聚氧丙烯分子量和80%聚氧乙烯含量的泊洛沙姆(例如,泊洛沙姆188)。本发明的药物制剂可以包含一种或多种润湿剂,其组合(或总)浓度按药物制剂的重量计为0.25重量%至10重量%、优选地为0.25重量%至5.75重量%、优选地为0.50重量%至5重量%、优选地为1重量%至3重量%,或优选地为1.50重量%至2重量%。在一些实施方案中,药物制剂包含0.25重量%至5.00重量%(例如,0.35重量%至4.50重量%)的润湿剂(例如,月桂醇硫酸钠)。

[0631] 助流剂增强制剂在加工成最终药物产品形式过程中的流动特性。可用于本发明的助流剂的非限制性实例包括二氧化硅(例如,胶态气相二氧化硅、胶态无水二氧化硅)和/或滑石。助流剂的具体实例包括胶态热解法二氧化硅(例如,Aerosil[®]200)。本发明的药物制剂可以包含一种或多种助流剂,其组合(或总)浓度按药物制剂的重量计为0.10重量%至10重量%、优选地为1重量%至8重量%、优选地为2重量%至7.5重量%、优选地为3重量%至5重量%。在一些实施方案中,药物制剂包含助流剂,该助流剂的量按药物制剂的重量计为0.10重量%至5重量%(例如,0.75重量%至3.25重量%)。在其他实施方案中,药物制剂包含热解法二氧化硅,该热解法二氧化硅的量按药物制剂的重量计为0.10重量%至2重量%(例如,0.75重量%至1.5重量%)。

[0632] 在一些实施方案中,根据本发明的口服剂型是以药物制剂配制的固体剂型;优选地,该固体剂型为片剂。本发明的片剂剂型还可以具有包衣。适合的包衣是成膜聚合物,例如像来自下组的那些:纤维素衍生物(例如HPC(羟丙基纤维素)、HPMC(羟丙氧基甲基纤维素)、MC(甲基纤维素)、HPMCAS(乙酸羟丙氧基甲基纤维素琥珀酸酯)、糊精、淀粉、天然胶质(例如阿拉伯树胶、黄原胶)、藻酸盐、聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸酯及其衍生物,例如像Eudragit[®](其可以通过各种药学常规方法,例如像薄膜包衣以溶液或悬浮液的形式施用于片剂)。包衣剂通常作为溶液/悬浮液施用,该包衣剂除包含存在的任何成膜聚合物之外,还可以包含一种或多种助剂,诸如亲水剂、增塑剂、表面活性剂、染料和白色颜料(诸如二氧化钛)。

[0633] 在一些实施方案中,根据本发明的口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含形成该制剂的颗粒内相的多个颗粒,以及形成该制剂的颗粒外相的一种或多种药学上可接受的赋形剂。优选地,口服剂型为片剂,所述片剂包含颗粒内相和颗粒外相。

[0634] 如本文所用,术语“颗粒内相”是指配制品中具有颗粒的那些组分。如本文所用,术语“颗粒外相”是指制剂中的在颗粒之外的那些组分。

[0635] 在一些实施方案中,根据本发明的药物制剂的颗粒内相包含活性药物成分,以及甲基丙烯酸共聚物或纤维素衍生物(诸如甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羧甲基纤维素(CMC)、羧甲基纤维素钠(NaCMC)或羟丙基甲基纤维素(HPMC))中的一种或组合。在一些实施方案中,根据本发明的药物制剂的颗粒内相包含活性药物成分,甲基丙烯酸共聚物或羟丙基甲基纤维素(HPMC)中的一者或组合,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂,该药学上可接受的赋形剂选自崩解剂、粘结剂、稀释剂、润滑剂、稳定剂、润湿剂、助流剂、渗透剂、着色剂、增塑剂、包衣剂、填充剂和表面活性剂。

[0636] 在一些实施方案中,药物制剂包含按药物制剂的总重量计至少15重量%;至少20重量%、优选地至少25重量%、优选地至少28重量%、优选地至少30重量%、优选地至少34重量%、优选地至少40重量%、优选地至少45重量%、优选地至少50重量%、优选地至少55重量%、优选地至少60重量%、优选地至少65重量%的颗粒内相。在一些实施方案中,药物制剂包含按药物制剂的总重量计至多99重量%、优选地至多95重量%、优选地至多93重量%、优选地至多90重量%、优选地至多85重量%、优选地至多80重量%、优选地至多75重量%、优选地至多74重量%、优选地至多73重量%、优选地至多70重量%、优选地至多67重量%、优选地至多63重量%、优选地至多60重量%、优选地至多53重量%的颗粒内相。

[0637] 在一些实施方案中,药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含按药物制剂的总重量计,优选地1重量%至70重量%、优选地2重量%至69重量%、优选地3重量%至68重量%、优选地4重量%至67重量%、优选地5重量%至66重量%、优选地6重量%至65重量%、优选地10重量%至64重量%、优选地15重量%至60重量%、优选地20重量%至55重量%、优选地25重量%至50重量%、优选地30重量%至45重量%、优选地35重量%至40重量%的API。

[0638] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含按药物制剂的总重量计5重量%至60重量%、优选地7重量%至55重量%、优选地8重量%至50重量%、优选地17重量%至45重量%、优选地15重量%至45重量%的甲基丙烯酸共聚物或羟丙基甲基纤维素或它们的组合。

[0639] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含按药物制剂的总重量计5重量%至60重量%、优选地10重量%至60重量%、优选地12重量%至60重量%、优选地15重量%至50重量%、优选地18重量%至45重量%的填料。

[0640] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含按药物制剂的总重量计1重量%至10重量%、优选地1重量%至9重量%、优选地1.7重量%至8重量%、优选地1.6重量%至7.5重量%、优选地2重量%至5重量%的崩解剂。

[0641] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含按药物制剂的总重量计0.1重量%至5重量%、优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至4.5重量%、优选地0.8重量%至4重量%、优选地1重量%至3.5重量%的助流剂。

[0642] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含按药物制剂的总重量计0.1重量%至5重量%、优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至4.5重量%、优选地0.6重量%至4.5重量%、优选地0.8重量%至4.0重量%、优选地1重量%至3.5重量%的表面活性剂。

[0643] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒

内相包含按药物制剂的总重量计0.1重量%至3重量%、优选地0.2重量%至2.7重量%、优选地0.5重量%至2.5重量%、优选地0.7重量%至2重量%的润滑剂。

[0644] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含按药物制剂的总重量计至少5重量%、优选地至少7重量%、优选地至少10重量%、优选地至少15重量%、优选地至少20重量%、优选地至少25重量%、优选地至少28重量%、优选地至少30重量%、优选地至少34重量%、优选地至少35重量%的颗粒外相。在一些实施方案中,药物制剂包含按药物制剂的总重量计至多75重量%、优选地至多74重量%、优选地至多73重量%、优选地至多70重量%、优选地至多67重量%、优选地至多63重量%、优选地至多65重量%、优选地至多60重量%、优选地至多55重量%、优选地至多53重量%、优选地至多40重量%的颗粒外相。在一些实施方案中,药物制剂包含按药物制剂的总重量计至少15重量%到至多75重量%、优选地至少25重量%到至多70重量%、优选地至少30重量%到至多65重量%、优选地至少35重量%到至多60重量%、优选地至少35重量%到至多70重量%的颗粒外相。

[0645] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含按药物制剂的总重量计至少15重量%、至少20重量%、优选地至少25重量%、优选地至少28重量%、优选地至少30重量%、优选地至少34重量%、优选地至少35重量%的颗粒内相。在一些实施方案中,药物制剂包含按药物制剂的总重量计至多99重量%、至多93重量%、优选地至多85重量%、优选地至多80重量%、优选地至多75重量%、优选地至多74重量%、优选地至多73重量%、优选地至多70重量%、优选地至多67重量%、优选地至多65重量%、优选地至多63重量%、优选地至多60重量%、优选地至多55重量%、优选地至多53重量%的颗粒内相。在一些实施方案中,药物制剂包含按药物制剂的总重量计至少15重量%到至多75重量%、优选地至少25重量%到至多70重量%、优选地至少30重量%到至多65重量%、优选地至少35重量%到至多60重量%、优选地至少35重量%到至多70重量%的颗粒内相。

[0646] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含:

[0647] (i) 按药物制剂的总重量计,5重量%至45重量%、优选地10重量%

[0648] 至40重量%、优选地15重量%至35重量%的API;

[0649] (ii) 按药物制剂的总重量计,5重量%至60重量%、优选地10重量%至50重量%、优选地15重量%至55重量%的甲基丙烯酸共聚物或羟丙基甲基纤维素或它们的组合;

[0650] (iii) 按药物制剂的总重量计,5重量%至60重量%、优选地10重量%至50重量%、优选地15重量%至40重量%的填充剂(例如,甘露糖醇、微晶纤维素);

[0651] (iv) 按药物制剂的总重量计,1重量%至10重量%、优选地1.5重量%至9重量%、优选地1.5重量%至8重量%的崩解剂(例如,交联羧甲基纤维素钠);

[0652] (v) 按药物制剂的总重量计,0.1重量%至5重量%、优选地0.2重量%至4.5重量%、优选地0.5重量%至4重量%的助流剂(例如,胶态热解法二氧化硅);

[0653] (vi) 按药物制剂的总重量计,0.1重量%至5重量%、优选地0.2重量%至4.5重量%、优选地0.5重量%至4重量%的表面活性剂(例如,月桂基硫酸钠);以及

[0654] (vii) 按药物制剂的总重量计,0.1重量%至3重量%、优选地0.2重量%至2.5重量%、优选地0.5重量%至2重量%的润滑剂(例如,硬脂酸镁)。

[0655] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒外相,该颗粒

外相包含按药物制剂的总重量计0.1重量%至5.0重量%、优选地0.2重量%至4.7重量%、优选地0.5重量%至4.5重量%、优选地1重量%至3.5重量%、优选地1.5重量%至3重量%的崩解剂。

[0656] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒外相,该颗粒外相包含按药物制剂的总重量计0.1重量%至3重量%、优选地0.2重量%至2.7重量%、优选地0.5重量%至2.5重量%、优选地0.8重量%至2重量%的润滑剂。

[0657] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒外相,该颗粒外相包含按药物制剂的总重量计0.1重量%至55重量%、优选地0.2重量%至50重量%、优选地0.3重量%至45重量%、优选地0.4重量%至40重量%、优选地0.5重量%至35重量%、优选地0.6重量%至30重量%、优选地0.7重量%至25重量%、优选地0.8重量%至20重量%、优选地1重量%至15重量%、优选地1.3重量%至12重量%、优选地2重量%至10重量%、优选地2.5重量%至9重量%、优选地3重量%至8重量%、优选地4重量%至7重量%、优选地5重量%至6重量%的填充剂。

[0658] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒外相,该颗粒外相包含:

[0659] (a) 按药物制剂的总重量计,0.1重量%至5.0重量%、优选地0.2重量%

[0660] 至4.5重量%、优选地0.5重量%至3重量%的崩解剂(例如,交联羧甲基纤维素钠);

[0661] (b) 按药物制剂的总重量计,0.1重量%至3重量%、优选地0.2重量%

[0662] 至2.5重量%、优选地0.5重量%至2重量%的润滑剂(例如,硬脂酸镁);以及

[0663] (c) 按药物制剂的总重量计,1重量%至15重量%、优选地1.5重量%

[0664] 至10重量%、优选地2重量%至8重量%的填充剂(例如,羟丙基甲基纤维素)。

[0665] 在一些实施方案中,本发明的口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相和颗粒外相;其中制剂包含50mg至17000mg的颗粒内相,优选地80mg至10000mg、优选地100mg至5000mg、优选地120mg至3000mg、优选地150mg至2500mg、优选地200mg至2000mg、优选地250mg至1200mg的颗粒内相,或其中包含的任何特定量或范围。

[0666] 在一些实施方案中,本发明的口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相和颗粒外相;其中制剂包含4mg至1500mg的颗粒外相,优选地6mg至1000mg、优选地8mg至500mg、优选地10mg至300mg、优选地15mg至250mg、优选地20mg至200mg、优选地30mg至100mg的颗粒外相,或其中包含的任何特定量或范围。

[0667] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含1mg至2000mg、优选地5mg至1500mg、优选地5mg至1000mg、优选地10mg至500mg、优选地在15mg至400mg范围内、优选地20mg至350mg式(I)化合物,或其中包含的任何特定量或范围。

[0668] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含20mg至6000mg、优选地30mg至4000mg、优选地40mg至2000mg、优选地70mg至1000mg的甲基丙烯酸共聚物或羟丙基甲基纤维素或它们的组合中的一种,或其中包含的任何特定量或范围。

[0669] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒

内相包含10mg至6500mg、优选地12mg至5000mg、优选地15mg至4000mg、优选地15mg至2000mg、优选地18mg至1000mg、优选地18mg至500mg的稀释剂/填充剂,或其中包含的任何特定量或范围。

[0670] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含0.5mg至300mg、优选地0.6mg至250mg、优选地0.8mg至200mg、优选地1mg至150mg、优选地1.2mg至100mg、优选地1.5mg至80mg、优选地2mg至30mg的表面活性剂,或其中包含的任何特定量或范围。

[0671] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含2mg至720mg、优选地4mg至650mg、优选地5mg至400mg、优选地6mg至300mg、优选地7mg至200mg、优选地7.5mg至100mg、优选地8mg至60mg的崩解剂,或其中包含的任何特定量或范围。

[0672] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含1mg至400mg、优选地2mg至350mg、优选地3mg至300mg、优选地4mg至200mg、优选地5mg至100mg、优选地6mg至50mg、优选地8.5mg至35mg的助流剂,或其中包含的任何特定量或范围。

[0673] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含0.3mg至90mg、优选地0.5mg至70mg、优选地0.6mg至50mg、优选地0.7mg至25mg、优选地0.8mg至10mg的润滑剂,或其中包含的任何特定量或范围。

[0674] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒内相,该颗粒内相包含:

[0675] (i) 1mg至2000mg; 优选地5mg至1500mg、优选地5mg至1000mg;

[0676] 优选地10mg至500mg、优选地在15mg至400mg范围内、优选地20mg至350mg的API;

[0677] (ii) 20mg至6000mg; 优选地30mg至4000mg; 优选地40mg至2000mg、优选地70mg至1000mg的甲基丙烯酸共聚物或羟丙基甲基纤维素或它们的组合中的一种;

[0678] (iii) 在一些实施方案中,包含根据本发明的式(I) 10mg至6500mg、优选地12mg至5000mg、优选地15mg至4000mg、优选地15mg至2000mg、优选地18mg至1000mg、优选地18mg至500mg的填充剂/填料(例如,甘露糖醇、微晶纤维素);

[0679] (iv) 在一些实施方案中,包含根据本发明的式(I) 2mg至720mg、优选地4mg至650mg、优选地5mg至400mg、优选地6mg至300mg、优选地7mg至200mg、优选地7.5mg至100mg、优选地8mg至60mg的崩解剂(例如,交联羧甲基纤维素钠);

[0680] (v) 在一些实施方案中,包含根据本发明的式(I) 1mg至400mg、优选地2mg至350mg、优选地3mg至300mg、优选地4mg至200mg、优选地5mg至100mg、优选地6mg至50mg、优选地8.5mg至35mg的助流剂(例如,胶态热解法二氧化硅);

[0681] (vi) 在一些实施方案中,包含根据本发明的式(I) 0.5mg至300mg、优选地0.6mg至250mg、优选地0.8mg至200mg、优选地1mg至150mg、优选地1.2mg至100mg、优选地1.5mg至80mg、优选地2mg至30mg的表面活性剂(例如,月桂基硫酸钠); 以及

[0682] (vii) 在一些实施方案中,包含根据本发明的式(I) 0.3mg至90mg;

[0683] 优选地0.5mg至70mg、优选地0.6mg至50mg、优选地0.7mg至25mg; 优选地0.8mg至10mg的润滑剂(例如,硬脂酸镁)。

[0684] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒外相,该颗粒外相包含0.6mg至180mg、优选地1mg至100mg、优选地2mg至80mg、优选地3mg至50mg、优选地5mg至20mg的崩解剂。

[0685] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒外相,该颗粒外相包含3.5mg至1100mg、优选地在5mg至500mg范围内、优选地在10mg至250mg范围内、优选地15mg至100mg、优选地25mg至90mg的稀释剂/填充剂。

[0686] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒外相,该颗粒外相包含0.3mg至90mg、优选地0.5mg至70mg、优选地1mg至50mg、优选地1.5mg至20mg、优选地2mg至10mg的润滑剂。

[0687] 在一些实施方案中,口服剂型以药物制剂配制,该药物制剂包含颗粒外相,该颗粒外相包含:

[0688] (a) 0.6mg至180mg; 优选地1mg至100mg、优选地2mg至80mg、优选地3mg至50mg、优选地5mg至20mg的崩解剂(例如,交联羧甲基纤维素钠);

[0689] (b) 0.3mg至90mg、优选地0.5mg至70mg、优选地1mg至50mg、优选地1.5mg至20mg、优选地2mg至10mg的润滑剂(例如,硬脂酸镁);以及

[0690] (c) 3.5mg至1100mg、优选地在5mg至500mg范围内、优选地在10mg至250mg范围内、优选地15mg至100mg、优选地25mg至90mg的稀释剂/填充剂(例如,羟丙基甲基纤维素)。

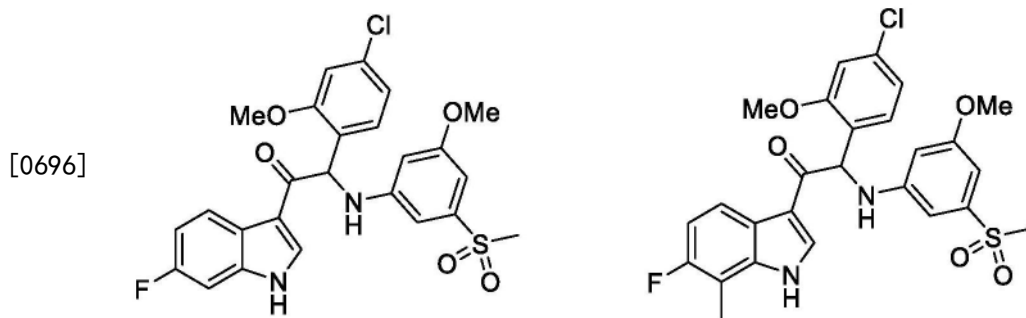
[0691] 本领域技术人员将容易认识到,选择适当的药学上可接受的赋形剂,使得它们与其他赋形剂相容,并且不与活性药物成分(即,式(I)化合物)结合也不引起降解。

[0692] 应当理解,涉及药物制剂组分的任何上述描述可适用于本发明的任何其他方面和实施方案。

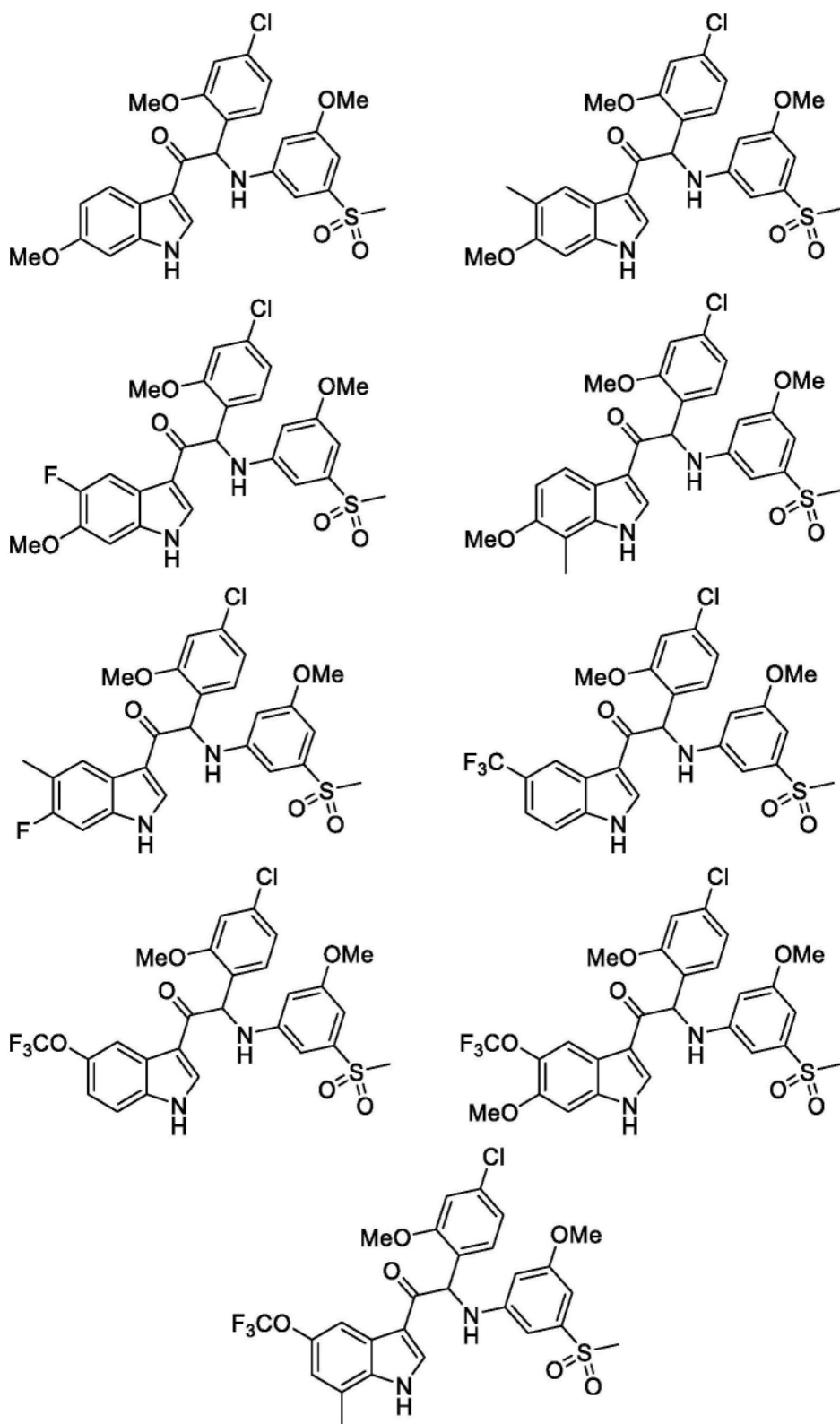
[0693] 本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物,其用于预防和/或治疗登革热病毒感染,其中该化合物包含在以进食状态或禁食状态施用的药物制剂中。优选地,将该化合物施用于有被登革热病毒感染的风险或已经被登革热病毒感染的人类。

[0694] 在一些实施方案中,式(I)化合物在药物制剂中为无定形式或溶解状态(即,分子分散体)。

[0695] 在本发明的附加实施方案中,式(I)化合物选自由以下项组成的组:



[0697]



[0698] 或者其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物。

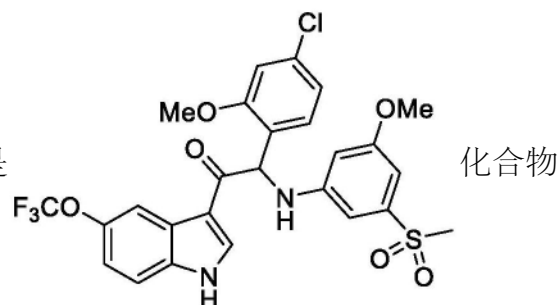
[0699] 本发明还包括式 (I) 化合物, 或者其对映体、非对映体或药学上可接受的盐形式。

[0700] 本发明还包括无定形态或溶解状态 (即, 分子分散体) 的式 (I) 化合物, 或者其对映体、非对映体或药学上可接受的盐形式。

[0701] 特别地, 在制备如本文所述药物制剂的方法中的起始材料是式 (I) 化合物, 或者其

对映体、非对映体、溶剂化物或药学上可接受的盐形式；而如本文所定义的最终药物制剂或固体剂型也包含无定形式或溶解状态的式(I)化合物，或者其对映体、非对映体或药学上可接受的盐形式。

[0702] 在一个优选实施方案中，式(I)化合物是



(a)，或者其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物。

[0703] 式(I)化合物可以是化合物(a)或者其溶剂化物或药学上可接受的盐形式。式(I)化合物可以是化合物(a)或者其药学上可接受的盐形式。式(I)化合物可以是溶剂化形式的化合物(a)，例如作为一水合物。式(I)化合物可以用有机溶剂和水溶剂化的化合物(a)，例如溶剂化物和水合物。优选地，式(I)化合物是化合物(a)。优选地，式(I)化合物是化合物(a)的(+)-对映体。优选地，式(I)化合物是化合物(a)的(S)-对映体。优选地，式(I)化合物是无水形式的化合物(a)。优选地，式(I)化合物是无定形式形式的化合物(a)。优选地，式(I)化合物是无定形式或溶解状态的化合物(a)或其药学上可接受的盐形式。优选地，式(I)化合物是无定形式或溶解状态的化合物(a)。优选地，式(I)化合物是无定形式化合物(a)的(S)-对映体。优选地，式(I)化合物是无水形式化合物(a)的(S)-对映体。

[0704] 在一些实施方案中，式(I)化合物为：对映体9A，其中

[0705] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.09 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 6.26 (d, J=7.9Hz, 1H) 6.55-6.62 (m, 2H) 6.91 (t, J=1.5Hz, 1H) 6.98 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H) 7.07 (d, J=7.9Hz, 1H) 7.13 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.21 (dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H) 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 1H) 8.07 (d, J=0.9Hz, 1H) 8.55 (s, 1H) 12.29 (br s, 1H)。

[0706] 在一些实施方案中，式(I)化合物为：对映体9B，其中

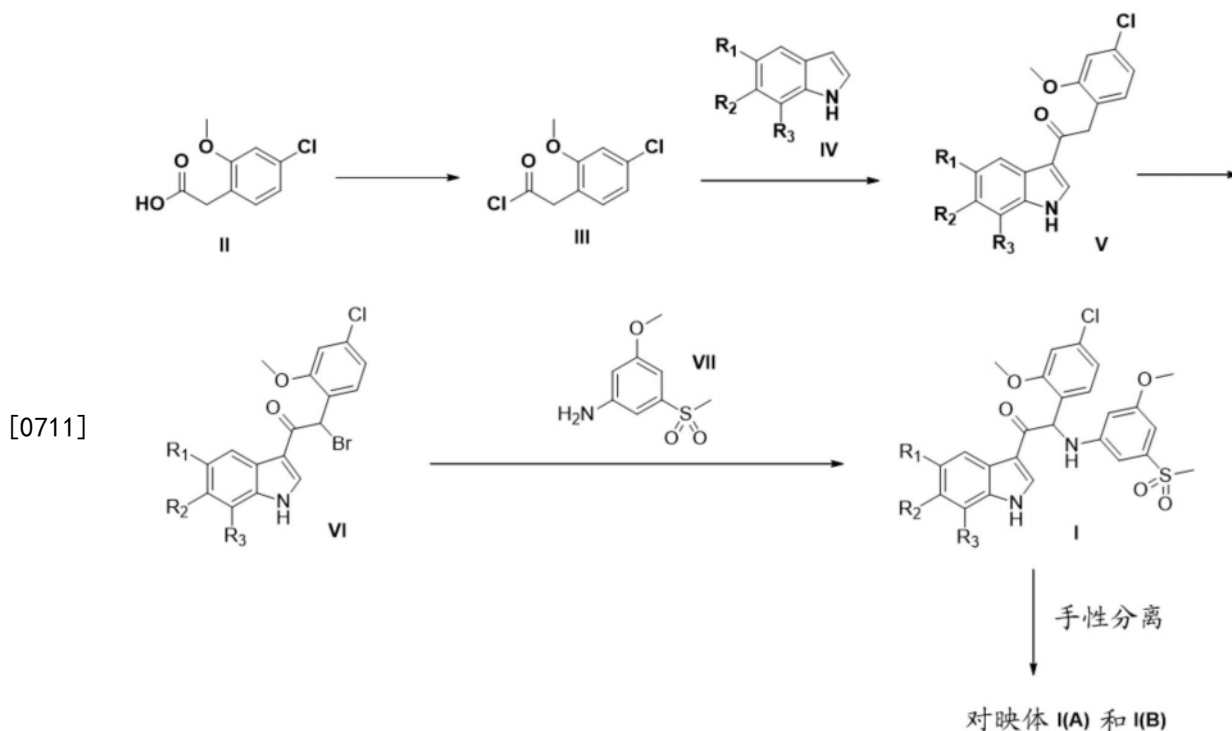
[0707] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.09 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 6.26 (d, J=7.9Hz, 1H) 6.56-6.62 (m, 2H) 6.92 (t, J=2.0Hz, 1H) 6.98 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H) 7.07 (d, J=7.9Hz, 1H) 7.13 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.22 (dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H) 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.8Hz, 1H) 8.07 (d, J=0.9Hz, 1H) 8.55 (s, 1H) 12.30 (br s, 1H)。

[0708] 式(I)的化合物可以根据WO 2016/180696中公开的方法合成，其全文以引用方式并入本文。

[0709] 用于本发明的式(I)化合物可以根据以下所述以及在之后的方案和实施例中说明的通用合成方法来合成。由于所述方案是举例说明性的，所以本发明不应理解为受所述方案和实施例中的化学反应和条件的限制。与这些示例的目标化合物类似的化合物可按相似的路径制得。所公开的化合物可如本文中所述用作药物。用于方案和实施例中的不同原料可商购获得或者可通过本领域的技术人员熟知的方法制备。

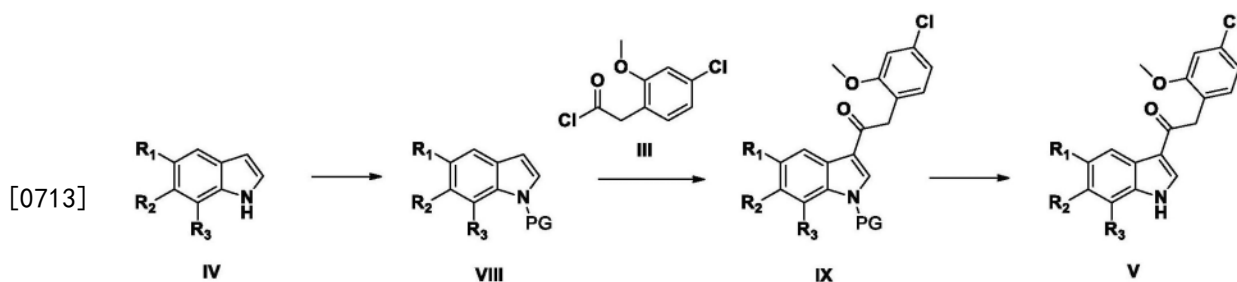
[0710] 通式(I)化合物的合成可以如方案1中所概述来进行。2-(4-氯-2-甲氧基苯基)乙酸(II)可以用氯化试剂(例如亚硫酸氯)转化成对应的2-(4-氯-2-甲氧基苯基)乙酰氯

(III)。酰氯III与通式IV的取代吲哚的弗里德尔-克拉夫茨反应可以使用路易斯酸试剂例如 Et_2AlCl 或 TiCl_4 在合适溶剂例如 CH_2Cl_2 或1,2-二氯乙烷中,而且在通常(但不排他地)涉及冷却的合适反应条件下进行,以提供通式V的3-酰化吲哚。在通式V的化合物的羰基部分的 α 位引入苯胺部分可以通过涉及例如以下步骤的反应序列来完成:V与试剂例如三溴化苯基三甲铵在合适溶剂例如THF(四氢呋喃)中进行溴化,得到通式VI化合物,以及通式VI化合物与3-甲氧基-5-(甲基磺酰基)苯胺(VII)在合适溶剂例如 CH_3CN 中,并且通常使用碱例如TEA或DIPEA的后续反应,得到外消旋混合物形式的通式I化合物。通式I化合物的手性分离可以通过例如手性色谱法进行,得到通式(I)的对映体A和B。



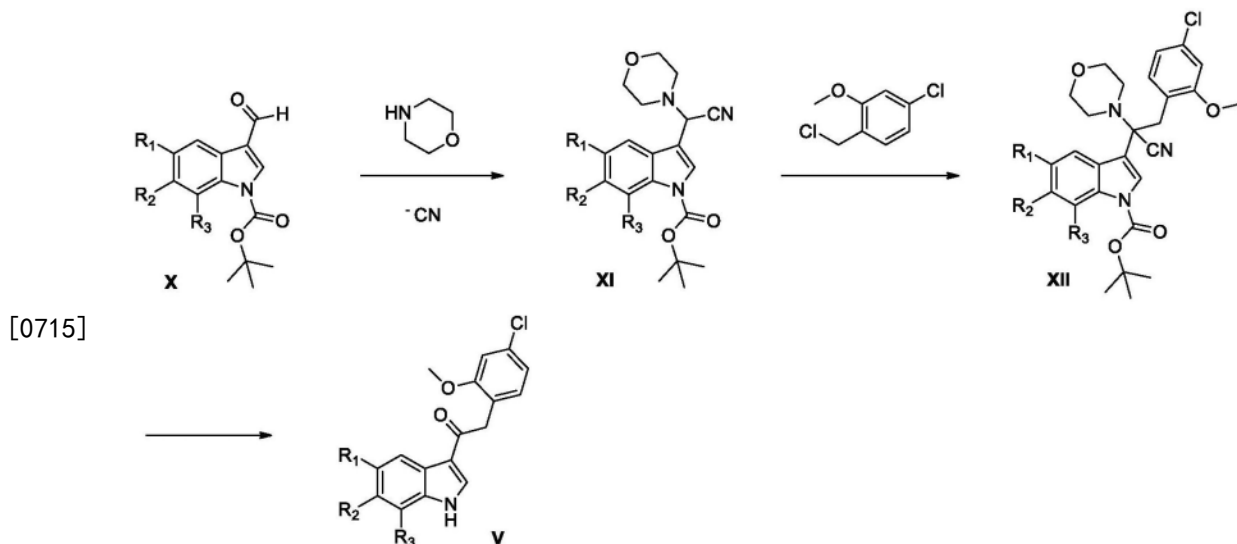
方案 1

[0712] 在一些情况下,经由Friedel-Crafts合成方法合成通式V的中间体受益于在Friedel-Crafts反应步骤期间在吲哚-N处存在保护基团(PG),如方案2中所概述。为此,通式IV的取代吲哚可以使用试剂例如甲苯磺酰氯,在碱例如氢氧化钠的存在下,首先转化为通式VIII的N-保护的中间体,诸如通式VIII的N-甲苯磺酰化的中间体($\text{PG}=\text{Ts}$)。通式IV的取代吲哚与酰基氯III的Friedel-Crafts反应可使用Lewis酸试剂例如 Et_2AlCl 或 TiCl_4 ,在合适的溶剂例如 CH_2Cl_2 或1,2-二氯乙烷中,并且在通常(但不排他地)包括冷却的合适反应条件下进行,得到通式IX的3-酰化N-保护的吲哚。通式IX中间体的吲哚-N保护基团PG的去除可以用试剂例如 LiOH (对于 $\text{PG}=\text{Ts}$),在溶剂混合物例如THF/水中,并且在合适的反应温度下完成,得到通式V的3-酰化吲哚。



方案 2

[0714] 作为替代方法,通式V的中间体还可以如方案3中所概述进行制备:通式X的N-Boc-保护的取代吲哚-3-甲醛可通过与吗啉在试剂例如氰化钠和亚硫酸氢钠的存在下,并且在合适的溶剂例如水和可与水混合的有机溶剂例如二氧杂环己烷的混合物中反应而转化为对应的Strecker型的通式XI的中间体。用4-氯-2-甲氧基-苄基氯烷基化具有通式XI的化合物可以在碱(例如像六甲基二硅氮烷钾)的存在下,并且在适合的溶剂(例如像DMF)中进行,以提供具有通式XII的化合物。将通式XII的化合物置于合适的含水酸性水解条件下,例如通过在升高的温度下用盐酸水溶液处理,得到通式V的中间体。



方案 3

[0716] 在一个具体实施方案中,式(I)化合物是化合物(a),或者其立体异构形式、药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物。

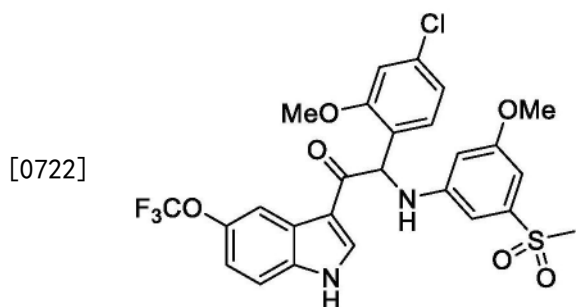
[0717] 本发明还提供一种如本文所述的式(I)化合物,其中该化合物包含在作为如本文所述固体剂型施用的药物制剂中。

[0718] 该剂型可以是口服剂型(例如,用于口服施用的胶囊剂)。另选地,剂型可以是肠内剂型。另选地,固体剂型可以是片剂。

[0719] 如本文所述的固体剂型(例如,片剂)可以含有0.1mg至3000mg式(I)化合物、优选地1mg至2000mg式(I)化合物、优选地5mg至1500mg式(I)化合物、优选地5mg至1000mg式(I)化合物、优选地10mg至1100mg式(I)化合物、优选地15mg至950mg式(I)化合物、优选地20mg至900mg式(I)化合物,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0720] 如本文所述的固体剂型(例如,片剂)可以含有0.5mg至2000mg式(I)化合物,或者其中包含的任何特定量或范围。

[0721] 在一些实施方案中,固体剂型可以包含0.5mg至1800mg、优选地1mg至1600mg、优选地2mg至1500mg、优选地3mg至1450mg、优选地3mg至1300mg、优选地4mg至1200mg、优选地5mg至1100mg、优选地6mg至1000mg、优选地6mg至900mg、优选地7mg至800mg、优选地8mg至700mg、优选地9mg至600mg、优选地10mg至500mg、优选地11mg至400mg、优选地12mg至300mg、优选地13mg至200mg、优选地14mg至100mg、优选地15mg至50mg,或者其中包含的任何特定量或范围的式(I)化合物;优选地,式(I)化合物是以下所示的化合物(a)



[0723] 优选地,式(I)化合物是化合物(a)的(+)-对映体,优选化合物(a)的(S)-对映体。

[0724] 固体剂型可以包含至少2mg化合物(a),优选地至少10mg、优选地至少15mg、优选地至少20mg、优选地至少30mg、优选地至少40mg化合物(a)。

[0725] 在一个具体实施方案中,固体剂型是片剂,该片剂包含

[0726] a) 式(I)化合物;以及

[0727] b1) 甲基丙烯酸共聚物,或

[0728] b2) 纤维素衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0729] 在一个具体实施方案中,固体剂型是片剂,该片剂包含

[0730] a) 式(I)化合物;以及

[0731] b1) 甲基丙烯酸共聚物,或

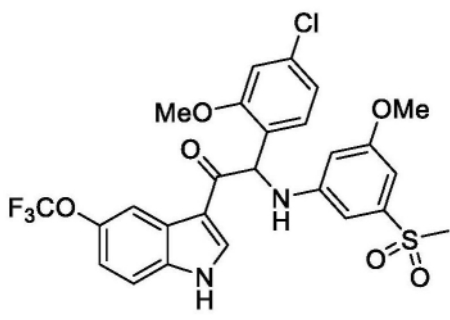
[0732] b2) 纤维素衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0733] c) 一种或多种药学上可接受的赋形剂,选自包括以下项的组:崩解剂、粘结剂、稀释剂、润滑剂、稳定剂、润湿剂、助流剂、渗透剂、着色剂、增塑剂、包衣剂、填充剂和表面活性剂。

[0734] 在一个具体实施方案中,固体剂型是包含本发明的药物制剂的片剂。

[0735] 在一个实施方案中,固体剂型包含药物制剂,其中该制剂包含至少5mg式(I)化合物、优选地至少10mg、优选地至少15mg、优选地至少20mg、优选地至少25mg、优选地至少30mg、优选地至少35mg、优选地至少40mg式(I)化合物;优选地,式(I)化合物为

[0736]



[0737] 或其药学上可接受的盐形式。

[0738] 对于口服施用,固体剂型特别是以片剂的形式提供,其含有至少1mg式(I)化合物,优选地至少10mg、优选地至少15mg、优选地至少20mg、优选地至少25mg、优选地至少30mg、优选地至少40mg式(I)化合物;特别是15mg至2500mg式(I)化合物。

[0739] 应当理解,涉及固体剂型的任何上述描述均可以适用于本发明的任何其他方面和实施方案。

[0740] 有利地,式(I)化合物能够以单次日剂量施用,或者总日剂量能够以每日两次、三次、四次或五次的分开剂量施用。

[0741] 在一些实施方案中,式(I)化合物在进食状态或禁食状态下施用。

[0742] 应当理解,涉及口服剂型的任何上述描述均可以适用于本发明的任何其他方面和实施方案。

[0743] 本发明还提供了一种用于制备如本文所述的药物制剂的方法,该方法包括以下步骤:

[0744] a) 将式(I)化合物溶解在溶剂中,以形成溶液;

[0745] b) 将甲基丙烯酸共聚物或羟丙基甲基纤维素或它们的组合与步骤a)

[0746] 中形成的溶液混合,从而获得混合物;

[0747] c) 将所述混合物喷雾干燥以获得固体分散体;

[0748] d) 任选地将所述固体分散体与至少一种药学上可接受的赋形剂共混;

[0749] 以提供如本文所述的药物制剂。

[0750] 如本文所用,术语“固体分散体”意指API(即,式(I)化合物)在固体基质中的分散体,其中该基质包含小分子、聚合物或它们的组合。

[0751] 根据本发明的药物制剂包括固体分散体,其中基质是聚合物,并且该聚合物选自甲基丙烯酸共聚物或纤维素衍生物诸如甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羧甲基纤维素(CMC)、羧甲基纤维素钠(NaCMC)或羟丙基甲基纤维素(HPMC)或它们的组合。优选地,纤维素衍生物是HPMC。

[0752] 本发明还提供了一种用于制备本文所述的固体剂型的方法,方法包括以下步骤:

[0753] a) 将式(I)化合物溶解在溶剂中,以形成溶液;

[0754] b) 将甲基丙烯酸共聚物或纤维素衍生物诸如甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素

[0755] (HPC)、羧甲基纤维素(CMC)、羧甲基纤维素钠(NaCMC)

[0756] 或羟丙基甲基纤维素或它们的组合与步骤a)中形成的溶液混合,从而获得混合物,并且任选地进一步搅拌该混合物;

- [0757] c) 将所述混合物喷雾干燥以获得固体分散体;
- [0758] d) 任选地将固体分散体与一种或多种药学上可接受的赋形剂共混;
- [0759] 例如, 药学上可接受的赋形剂可选自包括以下项的组: 填料、表面活性剂、崩解剂、助流剂、润滑剂以及它们的混合物;
- [0760] e) 将共混物压制成片剂;
- [0761] 以提供如本文所述的固体剂型。
- [0762] 在一些实施方案中, 制备本文所述的固体剂型的方法包括以下步骤:
- [0763] a) 将式 (I) 化合物溶解在溶剂中, 以形成溶液;
- [0764] b) 将甲基丙烯酸共聚物或羟丙基甲基纤维素或它们的组合与步骤a)
- [0765] 中形成的溶液混合, 从而获得混合物, 并且任选地进一步搅拌该混合物;
- [0766] c) 将所述混合物喷雾干燥以获得固体分散体;
- [0767] d) 将固体分散体与至少一种填料、至少一种表面活性剂、至少一种崩解剂、至少一种助流剂和至少一种润滑剂共混;
- [0768] e) 将共混物制粒;
- [0769] f) 将步骤e) 中获得的混合物与至少一种崩解剂、填料和至少一种润滑剂共混;
- [0770] g) 将共混物压制成片剂;
- [0771] 以提供如本文所述的固体剂型。
- [0772] 在一些实施方案中, 可使用热熔挤出获得固体分散体。在一些实施方案中, 将共混物制粒的步骤使用辊式压实机或通过重压进行。
- [0773] 本发明的另一方面提供一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的包装药物制剂, 其中该药物制剂以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态、优选处于进食状态的人类受试者, 并且其中该药物制剂是密封在泡罩膜中的本文所述的任何制剂 (例如, 片剂), 其中该泡罩膜包括被配置为保持一种或多种药物制剂 (例如, 片剂) 的制剂保持层和被配置为覆盖该保持层以将药物制剂密封在该保持层内的密封层, 其中该密封层包括铝箔和干燥剂材料。如本文所用, 术语“干燥材料”是指可用作干燥剂的任何吸湿性物质。干燥材料的示例包括但不限于二氧化硅 (例如, 硅胶)、活性炭、硫酸钙、氯化钙和沸石材料。
- [0774] 在一些实施方案中, 保持层包括一个或多个室, 其中每个室被构造成容纳一种或多种药物制剂 (诸如本文所述的任何药物制剂 (例如, 一个或多个片剂)), 并且每个室由密封层密封。在一些实施方案中, 保持层包含透明或不透明材料 (例如, 透明或不透明聚乙烯材料)。在一些实施方案中, 密封层与保持层和设置在保持层中的任何室完全重叠。
- [0775] 可用于本发明的可商购获得的泡罩膜的示例包括购自Amcor plc. 的Dessiflex Plus和Dessiflex Ultra。在一些实施方案中, 包装的药物制剂由密封在泡罩膜中的1个或多个 (例如, 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、1至4、2至10或1至10个) 片剂组成, 其中泡罩膜包含一个卡片。与将药物制剂包装在具有不含干燥材料的密封层的泡罩膜 (例如, Aclar 400泡罩膜) 中相比, 使用其中密封层包含干燥材料的本发明泡罩膜包装改善了本发明的药物制剂的稳定性和保存期限。
- [0776] 本发明的另一方面提供一种用于预防和/或治疗登革热病毒感染的试剂盒, 其中该试剂盒以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态、优选处于进食状态的人类受试者, 并且包括包装的药物制剂 (诸如任何包装的本文所述药物制剂), 以及用于施用包装的药物

制剂的说明书。

[0777] 应当理解,涉及固体剂型、制剂及其制备方法的任何上述讨论均可以适用于本文所述预防方法和/或治疗方法的任何实施方案。

[0778] 本发明还涵盖一种用于治疗、改善和/或预防最优选地在人类受试者中的受抑制登革热病毒复制影响的疾病、综合征、病况的方法。

[0779] 该方法包括根据本文所述的任何给药方案,向受试者施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物,诸如化合物(a),或者包含所述式(I)化合物的药物制剂和/或固体剂型。该受试者有被登革热病毒感染的风险或已经被登革热病毒感染。

[0780] 本发明的一个实施方案涉及一种预防对其有需要的人类受试者中的登革热病毒感染的方法,包括根据本文所述的任何给药方案向该受试者施用治疗有效量的药物制剂和/或固体剂型,该药物制剂和/或固体剂型包含如本文所述的式(I)化合物,诸如化合物(a),其中该受试者处于进食状态。

[0781] 本发明的一个实施方案涉及一种治疗对其有需要的人类受试者中的登革热病毒感染的方法,包括根据本文所述的任何给药方案向该受试者施用治疗有效量的药物制剂和/或固体剂型,该药物制剂和/或固体剂型包含如本文所述的式(I)化合物,诸如化合物(a),其中该受试者处于进食状态。

[0782] 本发明还涵盖一种产生如本文所述式(I)化合物、特别是化合物(a)的多种血浆水平的方法,这些血浆水平足以治疗或预防优选地在人类受试者中的登革热病毒感染。该方法包括根据本文所述的任何给药方案,向受试者、优选人类受试者施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物、特别是化合物(a),或者包含所述式(I)化合物、特别是化合物(a)的药物制剂和/或固体剂型。该受试者有被登革热病毒感染的风险或已经被登革热病毒感染。

[0783] 优选地,在本文所述的方法和用途中,向受试者、优选人类受试者施用的式(I)化合物、特别是化合物(a)的量在产生足以在所述受试者中的给药时间间隔期间治疗或预防登革热的式(I)化合物的血浆水平方面是安全或有效的。

[0784] 在本发明的另一个实施方案中,本文所述的药物制剂或口服剂型可以与一种或多种其他药剂组合使用,更具体地与其他抗病毒剂组合使用。

[0785] 应当理解的是,可对本发明的前述实施方案进行变化,同时仍处于本发明的范围内。在本说明书中公开的每个特征,除非另有说明,否则可被用于相同、等效或类似目的的替代特征替换。因此,除非另有说明,否则所公开的每个特征仅是一系列等效或类似特征的一个示例。

[0786] 用于口服施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物之外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性填充剂,例如水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体地,棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,以及它们的混合物。除惰性填充剂之外,口服制剂还可包含助剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0787] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂,优选片剂。在此类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体(诸如柠檬

酸钠或磷酸二钙),和/或a)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;b)粘结剂,诸如羧基甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶;c)湿润剂,诸如甘油;d)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)溶液阻滞剂,诸如石蜡;f)吸收促进剂,诸如季铵化合物;g)润湿剂,诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;以及i)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,以及它们的混合物混合。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,剂型还可包含缓冲剂。

[0788] 相似类型的固体制剂还可以用作使用乳糖以及高分子量聚乙二醇等药学上可接受的赋形剂的软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的稀释剂。片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用包衣和外壳(诸如肠溶包衣)和药物配制领域众所周知的其他包衣制备。它们可以任选地含有乳浊剂,并且还可以是一种仅在或优先在肠道的某一部分任选地以延迟的方式释放活性成分的制剂。可以使用的包埋制剂的示例包括聚合物物质和蜡。相似类型的固体制剂还可以用作使用乳糖以及高分子量聚乙二醇等药学上可接受的赋形剂的软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的稀释剂。

[0789] 这些活性化合物还可以为具有如上文所指出的一种或多种药学上可接受的赋形剂的微胶囊化形式。片剂、糖锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用包衣和外壳(诸如肠溶包衣)、控释包衣和药物配制领域众所周知的其他包衣制备。在此类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性填充剂(诸如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。按照惯例,此类剂型还可包含除惰性填充剂之外的另外的物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。就胶囊剂、片剂和丸剂而言,剂型还可包含缓冲剂。它们可以任选地含有乳浊剂,并且还可以是一种仅在或优先在肠道的某一部分任选地以延迟的方式释放活性成分的制剂。可以使用的包埋制剂的示例包括聚合物物质和蜡。

[0790] 本文所述的药物制剂可以任何口服可接受的剂型口服施用,该剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、水性悬浮液或溶液。就用于口服使用的片剂而言,常用的载体包括但不限于乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,诸如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服施用,可用的填充剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当需要口服使用水性悬浮液时,活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如有需要,也可添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0791] 用于本发明方法的化合物可被配制成单位剂型。术语“单位剂型”是指适合作为用于经历预防和/或治疗的受试者的单一剂量的物理离散单元,其中每个单元含有经计算能产生期望治疗效果的预定量的活性物质,该活性物质任选地与合适的药物载体相结合。单位剂型可以是单个日剂量或多次日剂量(例如,每天1至4次或更多次)中的一次。当使用多次日剂量时,单位剂型对于每一剂量可以相同或不同。

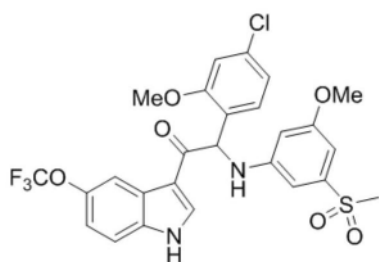
[0792] 上述实施方案的所有可能的组合被认为包含在本发明的范围内。

[0793] 现在参考以下实施例,这些实施例以非限制性方式说明了本发明。

[0794] 实施例

[0795] 在以下实施例中,化合物(a)、优选地化合物(a)的(+)-对映体用作活性药物成分(API)。化合物(a)如W0 2016/180696的实施例9中所述的那样合成。其作为白色粉末获得:

[0796]



化合物(a)。

[0797] 试剂

[0798]

化学名		公司
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物	Eudragit L100	Evonik
羟丙基甲基纤维素 E5	HPMC E5	Dow
醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯	HPMC-AS	Shin-Etsu
醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯	HPMC AS MG	Shin-Etsu
聚乙烯吡咯烷酮	PVP K30	BASF
交联羧甲基纤维素钠:	Ac-Di-Sol [®]	DuPont Pharma
微晶纤维素:	Avicel [®] PH102	DuPont Pharma
胶态热解法二氧化硅	Aerosil [®] 200	Evonik
硬脂酸镁	N/A	Avantor
月桂基硫酸钠	Kolliphor [®] SLS Fine	BASF
甘露糖醇	N/A	Roquette
聚乙二醇 400	PEG400	Croda

[0799] 实施例1:

[0800] 在随机化单剂量、2期交叉研究中,在健康成人参与者中测定以两种不同药物制剂配制的2种不同固体口服剂型施用的化合物(a)与口服溶液相比的相对口服生物利用度。参与者处于禁食条件下。

[0801] 对于口服溶液(OS),化合物(a)以纯粉末形式提供,例如,对于口服溶液每瓶4000mg。取该粉末用适当体积的稀释剂,即聚乙二醇400[PEG400]复溶,获得160mg/mL口服溶液。

[0802] 固体制剂#1(SF1)是每片包含50mg(SF1a)或200mg化合物(a)(SF1b)的片剂制剂。

[0803] 固体制剂#2(SF2)是每片包含50mg(SF2a)或200mg化合物(a)(SF2b)的片剂制剂。

[0804] 如下所述制备SF1a/b片剂和SF2a/b片剂:

[0805] 1.将API(作为固体分散体(SD)粉末添加)、微晶纤维素、甘露糖醇、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、月桂基硫酸钠一起过筛,然后在箱式共混器中共混。

[0806] 2.将共混物在辊式压实机WP-120中辊式压实,收集所得颗粒(对应于颗粒内相)。

[0807] 3.将交联羧甲基纤维素钠和微晶纤维素一起过筛,并添加到步骤2中获得的干燥颗粒中,将混合物在箱式共混器中共混。

[0808] 4.添加硬脂酸镁,将所得混合物在箱式共混器中共混。

[0809] 5.使用XL 100Korsch压片机将最终共混物压制成片剂。

[0810] 表1示出SF1a/b和SF2a/b各自的颗粒内相(Intra RC)和颗粒外相(Extra RC)的组成。

[0811] 表1.SF1a/b和SF2a/b的组成

[0812]	内部 RC	成分	SF1a 50mg API (mg/片)	SF2a 50mg API (mg/片)	SF1b 200mg API (mg/片)	SF2b 200mg API (mg/片)
		SD1a 粉末	150	-	-	-
		SD2a 粉末	-	150	-	-
		SD1b 粉末	-	-	600	-
		SD2b 粉末	-	-	-	600
		甘露糖醇	24	24	96	96
		微晶纤维素	80	80	320	320
		月桂基硫酸钠	4.5	4.5	18	18
[0813]	外部 RC	交联羧甲基纤维素钠	12	12	48	48
		胶态二氧化硅	6	6	24	24
		硬脂酸镁	1.5	1.5	6	6
		交联羧甲基纤维素钠	3	3	12	12
		微晶纤维素	17.5	17.5	70	70
		硬脂酸镁	1.5	1.5	6	6
		总计			1200	1200

[0814] SD1a/b/SD2a/b按照如下所示的程序制备：

[0815] 1. 将甲醇(对于SD1粉末)或甲醇与二氯甲烷的混合物(对于SD2粉末, 1/1, v/v)转移到容器中并使用混合器搅拌。在搅拌的同时, 将化合物(a)添加到溶剂中。继续搅拌, 直到化合物(a)溶解(参见表2的量)。过滤所得溶液。

[0816] 2. 将Eudragit L100(用于SD1粉末)或羟丙基甲基纤维素E5

[0817] (HPMC E5)(用于SD2粉末)添加到来自步骤1的溶液中。搅拌混合物, 直到完全混合。

[0818] 3. 使用合适的喷雾干燥器(PSD-1)对这两种混合物中的每一者进行喷雾干燥, 使用托盘式烘箱干燥器干燥所得喷雾干燥产物, 将其收集起来。

[0819] 表2: 用于制备固体分散体SD1粉末和SD2粉末的成分

[0820]	组分	每批的量(每 1000g SD 的克数)	
		SD1a/b 粉末	SD2a/b 粉末
	化合物(a)	333.3	333.3
	Eudragit L100	666.7	NA
	羟丙基甲基纤维素 E5	NA	666.7
	甲醇 ^a	14384.6	7107.5
	二氯甲烷 ^a	NA	11890.6
总批量大小		1000	1000

[0821] a在加工过程中去除(通过干燥)

[0822] 对于每种制剂概念(口服溶液、SF1和SF2)施用单个400mg剂量的化合物(a), 以测定其相对口服生物利用度。32名健康成年参与者(18岁至55岁的男性和女性)入选这项研究。

[0823] 将志愿者分成两个小组; 在每个小组中, 将不同的固体制剂与口服溶液进行比较。这两个小组以如下方式组织:

[0824] 小组1 (n=16) :

[0825] 治疗A: 在禁食条件下作为口服溶液施用单个400mg剂量 (2.5mL160mg/mL口服溶液) 的化合物 (a) 。

[0826] 治疗B: 在禁食条件下作为固体制剂#1b (SF1b) 施用单个400mg剂量 (2×200mg片剂) 的化合物 (a) 。

[0827] 治疗A和治疗B (治疗序列组1 [n=8] :AB; 治疗序列组2 [n=8] :BA) 。

[0828] 小组2 (n=16) :

[0829] 治疗A: 在禁食条件下作为口服溶液施用单个400mg剂量 (2.5mL160mg/mL口服溶液) 的化合物 (a) 。

[0830] 治疗C: 在禁食条件下作为固体制剂#2b (SF2b) 施用单个400mg剂量 (2×200mg片剂) 的化合物 (a) 。

[0831] 治疗A和治疗C (治疗序列组1 [n=8] :AC; 治疗序列组2 [n=8] :CA) 。

[0832] 在禁食条件下, 将片剂连同大约240mL非碳酸水一起口服施用。在禁食状态下, 参与者在摄入研究药物前至少10小时不进食。除用于摄入研究药物的水外, 从摄入研究药物前2小时直到摄入研究药物后2小时不允许摄入水。

[0833] 在两个治疗期期间, 每位参与者接受根据经典的2-序列、2-周期威廉姆斯设计随机化的两次治疗。个体参与者在后续治疗期中摄入化合物 (a) 由至少35天的清洗期隔开。治疗期1的研究药物摄入日 (第1天) 是清洗期的第一天。治疗期1的清洗期的最后一天 (第35天) 可能与治疗期2的前1天重合。

[0834] 在表3所指示的时间点收集静脉血液样品, 用于测量化合物 (a) 的血浆浓度。使用经充分验证的液相色谱-质谱/质谱 (LC-MS/MS) 方法分析所收集的 plasma 样品, 这将在下文进一步详细描述。

[0835] 用于血浆样品分析的LC-MS/MS方法

[0836] 使用25.0μL血浆样品体积, 借助蛋白质沉淀进行样品处理, 向血浆样品中添加20μL甲醇, 该甲醇含有50.0ng/mL稳定同位素标记的化合物 (a) 内标物, 随后添加200μL乙腈。以1200rpm在室温处涡旋混合1分钟后, 取样品提取物以大约3500x g在20°C下离心5分钟。然后使用Liquidator将100μL上清液转移到1.2mL聚丙烯深孔板中, 添加50μL水。用硅胶垫将板盖住, 以1200rpm在室温处涡旋混合30秒。然后将样品提取物转移到UHPLC自动进样器 (Agilent 1290Infinity II) 中, 以上样到LC-MS/MS分析仪中。

[0837] 在50°C下将20μL样品提取物注射到Acquity UPLC BEH C18柱 (50×2.1mm, 1.7μm, Waters) 上, 使用10mM碳酸氢铵溶液作为流动相A, 使用甲醇:乙腈 (50:50, v/v) 作为流动相B, 实现代谢物与干扰内源性化合物之间的分离。使用以下程序以1.00mL/min的流速应用梯度洗脱: 35% A和65% B, 在前1min保持恒定, 随后在1.01min增加到90% B, 该比率保持恒定直到1.50min。在1.51min, 将洗脱剂设置回其初始条件, 以重新平衡色谱柱。

[0838] 配备有涡轮离子喷雾源的API4000三重四极杆质谱仪 (Sciex) 用于利用电喷雾电离以正离子模式进行分析物检测。质谱仪在以下条件下工作: 气体1 (雾化器气体) 流量 (N₂), 45个任意单位; 气体2 (加热器气体) 流量 (N₂), 45个任意单位; 离子源电压4.5kV; 毛细管温度500°C; 最大离子注入时间为150ms。气帘气和CAD气体 (N₂) 分别为30L/min和6L/min。优化质谱仪, 以便定量化合物 (a) (MRM跃迁m/z 583.1>354.1) 和稳定同位素标记的内标物

(MRM跃迁 m/z 591.2>354.1)。

[0839] 在空白人类EDTA血浆中制备从0.500ng/mL到500ng/mL化合物(a)范围内的9点校准曲线。1.50ng/mL、25.0ng/mL、250ng/mL和400ng/mL的质量控制(QC)样品由单独的分析物储备溶液加标到空白人类EDTA血浆中来制备,并且在与研究样品类似的条件下储存。校准标准品、QC样品和研究样品同时处理。

[0840] 使用 $1/x^2$ 加权的线性回归模型,将分析物与其内标物的峰面积比相对于分析物浓度作图。从标准曲线通过内插法计算样品中的浓度。

[0841] 还开发并验证了一种高范围测定法,以便应用类似的样品制备和LC-MS/MS分析方法来分析更高的分析物浓度。因此,制备从5.00ng/mL到5000ng/mL化合物(a)范围内的9点校准曲线,并且在空白人类EDTA血浆中制备分析物浓度为15.0ng/mL、1500ng/mL和3750ng/mL的QC样品。

[0842] 表3. 血液样品收集间隔

[0843]

研究天数	样品收集时间 (给药后的小时数)
第 1 天	+1
	+2
	+3
	+4
	+5
	+6
	+7
	+8
	+10
	+12
	+16
第 2 天	+24
	+36
第 3 天	+48
第 4 天	+72
第 5 天	+96
第 6 天	+120
第 9 天	+192
第 12 天	+264
第 15 天	+336
第 22 天	+504
第 28 天	+648
第 36 天	+840

[0844] 对于所有治疗,计算描述统计值,获得在指定的每个适用时间点的化合物(a)血浆浓度,以及所导出的药代动力学(PK)参数。统计值包括样本量(n)、平均值、标准偏差(SD)、%CV(变异系数(百分比))、几何平均值、中值、最小值和最大值。使用经验证的计算机程序PhoenixTMWinNonlin[®](Copyright ©1998-2017,Certara L.P.,USA)进行非隔室PK分析。使用SAS(SAS Institute Inc.,Cary,NC,USA),其主要用于创建PK表和图,来估计PK参数的治疗比以及对PK数据进行统计学评价。插入每个受试者的血浆浓度和提取时间点。

Rsq超过0.9;外推估计的AUCinf应当<20%。测量以下药代动力学(PK)参数:

[0845] • $C_{\max}$:观察到的最大血浆分析物浓度;

[0846] • $t_{\max}$:达到观察到的最大血浆分析物浓度的实际采样时间(即,观察到最大浓度($C_{\max}$)的时间);

[0847] • AUC_{last} :从时间0到最后可测量的(不低于定量限(BQL))浓度的时间的AUC,通过线性-线性梯形求和计算;

[0848] • AUC_{∞} :从时间0到无穷长时间的AUC,以 $AUC_{\text{last}} + C_{\text{last}}/\lambda_z$ 计算,其中 C_{last} 是最后观察到的可测量(非BQL)浓度;超过总AUC的20.00%的外推值以近似值报告。 $t_{1/2\text{term}}$ 表观终末消除半衰期计算为 $0.693/\lambda_z$;

[0849] • λ_z 表观终末消除速率常数,通过使用log转化的血浆分析物浓度对时间曲线的终末log线性期进行线性回归来估计;

[0850] 对于 $t_{1/2\text{term}}$ 、 λ_z 、 AUC_{∞} 和相关参数的可接受计算,满足以下要求:

[0851] A) 在计算中使用至少3个数据点;

[0852] B) 决定系数(r^2_{adj})至少为0.900。

[0853] 通过将相关PK参数除以剂量(D)进行剂量归一化。

[0854] 包含200mg化合物(a)的SF1b口服片剂的PK结果证明,与口服溶液制剂相比,生物利用度提高,其中相对生物利用度(具有90%置信区间(CI)的几何平均比率(GMR))对于 $C_{\max}$ 为137.96%(106.24%-179.16%),对于 AUC_{last} 为122.77%(103.83%-145.16%),对于 AUC_{∞} 为123.70%(104.68%-146.17%)。对于GMR计算,用单一线性混合效应模型、控制治疗(在禁食状态下施用口服溶液、在禁食状态下施用固体剂型制剂、在进食状态下施用固体剂型制剂)、作为固定效应的序列和周期,以及作为随机效应的参与者来估计每次治疗的对数转化主要PK参数的最小二乘(LS)平均值。围绕每次比较的LS检验平均值与参考平均值之间的差值来构建90% CI。LS平均值之间的差值和90% CI均被重新转化为原始比例。在禁食条件下,化合物(a)在作为SF1b施用,与口服溶液相比,相对口服生物利用度对于 AUC_{last} 升高23%,对于 $C_{\max}$ 升高43%(图1)。

[0855] 包含200mg化合物(a)的SF2b口服片剂的PK结果证明,与口服溶液制剂相比生物利用度相似,其中相对生物利用度(具有90% CI的GMR)对于 $C_{\max}$ 为106.40%(91.03%-124.36%),对于 AUC_{last} 为97.60%(83.65%-113.89%),对于 AUC_{∞} 为99.62%(85.96%-115.43%)。如上所述计算GMR和CI。在禁食条件下,化合物(a)在作为SF2b施用,与口服溶液相比,相对口服生物利用度相似(图2)。

[0856] 通过记录参与者报告的不良事件(AE)及其等级,在整个研究过程中评价了化合物(a)的安全性和耐受性。

[0857] AE是在施用包含化合物(a)的药物制剂的受试者中发生的任何不良医学事件。AE不一定与包含化合物(a)的药物制剂有因果关系。因此,AE可以是与使用包含化合物(a)的药物制剂暂时相关联的任何不利且非预期的病征(包括异常发现)、症状或疾病,无论是否与施用包含化合物(a)的药物制剂相关(根据国际协调会议[ICH]的定义)。

[0858] 这包括任何新出现的或严重程度或频率较基线情况恶化的事件,或诊断过程的异常结果,包括实验室检测异常。

[0859] 等级是指根据以下指导原则的AE严重程度:

- [0860] 1级轻度:短暂或轻微不适(<48小时);无需医学干预/治疗。
- [0861] 2级中度:轻度至中度活动受限;可能需要一些帮助;无需医学干预/治疗,或只需最小程度的医学干预/治疗。
- [0862] 3级严重:显著活动受限;通常需要一些帮助;需要医学干预/治疗;住院治疗是可能的。
- [0863] 4级可能危及生命:活动受到极大限制;需要大量帮助;需要重大的医学干预/治疗;住院治疗或临终关怀是可能的。
- [0864] 所有报告的在治疗阶段期间发作的AE和自基线以来恶化的AE(即,治疗期间出现的AE(TEAE))均纳入分析。
- [0865] 小组1和小组2的总体报告事件:
- [0866] • 11个1级治疗期间出现的事件。
- [0867] • 7个2级治疗期间出现的事件。
- [0868] • 1个3级治疗期间出现的事件。
- [0869] • 没有4级治疗期间出现的事件。
- [0870] 报告的相关不良事件(AE)
- [0871] 小组1(400mg,禁食:治疗A和治疗B):
- [0872] 两例1级AE:一名受试者出现咽喉刺激和皮炎,另一名受试者也出现咽喉刺激和皮炎。
- [0873] 一例2级AE:头痛和皮炎。
- [0874] 小组2(400mg,禁食:治疗A和治疗C):
- [0875] 两例1级AE:头痛和皮炎各自在一名受试者中出现。
- [0876] 实施例2:
- [0877] SF2a/b是基于实施例1选择的制剂,在该实施例中进行评估。
- [0878] 在随机化单剂量、2-周期交叉研究中,在健康参与者中以不同剂量水平施用实施例1中所述的单口服剂量SF2a/b后,评估食物对化合物(a)的药代动力学(PK)的影响。
- [0879] 关于以下早餐,测定食物对以下剂量水平化合物(a)的PK的影响:标准化早餐,3种不同剂量水平(50mg、200mg和800mg);高脂肪高卡路里早餐,1种剂量水平(800mg);低脂肪低卡路里早餐以及低脂肪高卡路里早餐,2种剂量水平(200mg和800mg)。
- [0880] 124名健康成年参与者(18岁至55岁的男性和女性)入选这项研究。将志愿者分成六个小组,其组织如下:
- [0881] 小组3,n=15:
- [0882] 治疗D:在禁食条件下施用单个800mg剂量(4×200mg片剂)的化合物(a)SF2b。
- [0883] 治疗E:在进食条件(标准化早餐)下施用单个800mg剂量(4×200mg片剂)的化合物(a)SF2b。
- [0884] 治疗D和治疗E(治疗序列组1[n=8]:DE;治疗序列组2[n=8]:ED)。
- [0885] 小组4,n=14:
- [0886] 治疗F:在禁食条件下施用单个200mg剂量(1×200mg片剂)的化合物(a)SF2b。
- [0887] 治疗G:在进食条件(标准化早餐)下施用单个200mg剂量(1×200mg片剂)的化合物(a)SF2b。

- [0888] 治疗F和治疗G(治疗序列组1[n=7]:FG;治疗序列组2[n=7]:GF)。
- [0889] 小组5, n=13:
- [0890] 治疗H:在禁食条件下施用单个50mg剂量(1×50mg片剂)的化合物(a)SF2a。
- [0891] 治疗I:在进食条件(标准化早餐)下施用单个50mg剂量(1×50mg片剂)的化合物(a)SF2a。
- [0892] 治疗H和治疗I(治疗序列组1[n=7]:HI;治疗序列组2[n=7]:IH)。
- [0893] 小组6(n=16):
- [0894] 治疗J:在禁食条件下作为SF2b施用单个800mg剂量(4×200mg片剂)的化合物(a)。
- [0895] 治疗K:在进食条件(高脂肪高卡路里早餐)下作为SF2b施用单个800mg剂量(4×200mg片剂)的化合物(a)。
- [0896] 治疗J和治疗K(治疗序列组1[n=8]:JK;治疗序列组2[n=8]:KJ)。
- [0897] 小组7(n=32):
- [0898] 治疗L:在进食条件(低脂肪低卡路里早餐)下作为SF2b施用单个800mg剂量(4×200mg片剂)的化合物(a)。
- [0899] 治疗M:在进食条件(低脂肪高卡路里早餐)下作为SF2b施用单个800mg剂量(4×200mg片剂)的化合物(a)。
- [0900] 治疗L(n=16)或治疗M(n=16)。
- [0901] 小组8(n=32):
- [0902] 治疗N:在进食条件(低脂肪低卡路里早餐)下作为SF2b施用单个200mg剂量(1×200mg片剂)的化合物(a)。
- [0903] 治疗O:在进食条件(低脂肪高卡路里早餐)下作为SF2b施用单个200mg剂量(1×200mg片剂)的化合物(a)。
- [0904] 治疗N(n=16)或治疗O(n=16)。
- [0905] 在禁食或进食条件下,将片剂连同大约240mL非碳酸水一起口服施用。在禁食状态下,参与者在摄入研究药物前至少10小时不进食。
- [0906] 在每个小组所有治疗的第1天,参与者在摄入研究药物之前已禁食过夜至少10小时。除用于摄入研究药物和早餐的水外,从摄入研究药物前2小时直到摄入研究药物后2小时不允许摄入水。
- [0907] 在进食条件下摄入的情况下,在标准化早餐(治疗E、治疗G和治疗I)、高脂肪高卡路里早餐(治疗K)、低脂肪低卡路里早餐(治疗L和治疗N)或低脂肪高卡路里早餐(治疗M和治疗O)用餐后10分钟内施用研究药物。
- [0908] 对于治疗E、治疗G和治疗I,供应标准化早餐,其由以下各项组成(或其等同物包括):4片面包、2片火腿或奶酪、黄油、果冻和1或2杯(最多355mL)加奶和/或糖(如果需要)的去咖啡因咖啡或茶(大约含有:脂肪21g,碳水化合物67g,蛋白质19g;总卡路里数:533kcal)。
- [0909] 对于治疗K,供应高脂肪高卡路里早餐。高脂肪高卡路里早餐由以下各项组成(或其等同物包括):2个黄油煎蛋、2条培根、2片黄油吐司、100g马铃薯饼(用黄油油炸)和240mL全脂奶(大约含有:脂肪500kcal至600kcal,碳水化合物250kcal,蛋白质150kcal;总卡路里数为900kcal至1000kcal)。

[0910] 对于治疗L和治疗N,供应低脂肪低卡路里早餐,其由以下各项组成(或其等同物包括):2片黑面包、20g果酱、125mL脱脂奶和1杯无奶无糖的去咖啡因咖啡或茶(大约含有247kcal和2.5g脂肪)。

[0911] 对于治疗M和治疗O,供应低脂肪高卡路里早餐,其由以下各项组成(或其等同物包括):4片白面包、20g果酱、20g蜂蜜、330mL果汁、1根中等大小香蕉、125g低脂水果酸奶、250mL脱脂奶和1杯无奶无糖的去咖啡因咖啡或茶(大约含有911kcal和4.2g脂肪)。

[0912] 早餐用餐后10分钟内,但不超过早餐开始后30分钟,施用研究药物。

[0913] 在小组3至小组6中,在两个治疗期期间,每位参与者接受根据经典的2-序列、2-周期威廉姆斯设计随机化的两次治疗。个体参与者在后续治疗期中摄入化合物(a)由至少35天的清洗期隔开。治疗期1的研究药物摄入日(第1天)是清洗期的第一天。治疗期1的清洗期的最后一天(第35天)可能与治疗期2的前1天重合。在小组7和小组8中,每位参与者被随机分配,在一个治疗期中只接受两种治疗中的一种。

[0914] 在实施例1所指示的时间点收集静脉血液样品,用于测量化合物(a)的血浆浓度。使用实施例1中描述的LC-MS/MS方法来分析所收集的 plasma 样品。

[0915] 以与实施例1中所述相同的方式计算PK参数。表4A示出治疗D的血浆PK参数,表4B示出治疗E的血浆PK参数,表4C示出治疗F的血浆PK参数,表4D示出治疗G的血浆PK参数,表4E示出治疗H的血浆PK参数,表4F示出治疗I的血浆PK参数。

[0916] 表4A. 治疗D的血浆PK参数

	C_{max}	t_{max}	AUC_{last}	t_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2,term}$
	$\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$	h
[0917] N	12	12	12	12	12	12
平均值	1300	NC	148907	NC	160388	193.5
SD	614	NC	70982	NC	80993	75.9
最小	438	7.00	63449	840.00	64110	98.0
[0918] 中值	1450	8.00	137787	840.00	143752	179.0
最大	2350	12.00	260545	840.00	292725	295.6
CV%	47.2	NC	47.7	NC	50.5	39.2
几何平均值	1150	NC	133367	NC	141633	179.7

[0919] NC:未计算。

[0920] t_{max} 和 t_{last} 的各个数据和描述统计值以2位小数表示, $t_{1/2,term}$ 以1位小数表示,AUC四舍五入为整数,其他参数以3个有效数位表示。CV%以1位小数表示。

[0921] 使用最佳拟合方法来估算半衰期。

[0922] 表4B. 治疗E的血浆PK参数

	C_{max}	t_{max}	AUC_{last}	t_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2,term}$
	$\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$	h
[0923] N	15	15	15	15	14	14
平均值	3500	NC	357150	NC	347619	175.5
SD	848	NC	131310	NC	92295	61.0
最小	2130	5.00	200503	504.00	202255	94.8
中值	3510	6.00	337042	840.00	344704	150.3

最大	4930	16.00	750680	840.00	549182	253.9
CV%	24.3	NC	36.8	NC	26.6	34.8
几何平均值	3400	NC	339684	NC	336755	165.6

[0924] NC:未计算,NE:不可估计。

[0925] $t_{\max}$ 和 t_{last} 的各个数据和描述统计值以2位小数表示, $t_{1/2,\text{term}}$ 以1位小数表示,AUC四舍五入为整数,其他参数以3个有效数位表示.CV%以1位小数表示。使用最佳拟合方法来估算半衰期。

[0926] 表4C. 治疗F的血浆PK参数

	$C_{\max}$	$t_{\max}$	AUC_{last}	t_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2,\text{term}}$
	$\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$	h
N	12	12	12	12	11	12
平均值	602	NC	64806	NC	62041	205.1
SD	191	NC	24752	NC	19044	114.1
最小	334	5.00	38612	840.00	39189	118.9
中值	580	7.50	59008	840.00	58457	174.1
最大	889	12.00	119878	840.00	104195	552.2

CV%	31.7	NC	38.2	NC	30.7	55.6
几何平均值	573	NC	61065	NC	59598	188.0

[0929] NC:未计算

[0930] $t_{\max}$ 和 t_{last} 的各个数据和描述统计值以2位小数表示, $t_{1/2,\text{term}}$ 以1位小数表示,AUC四舍五入为整数,其他参数以3个有效数位表示.CV%以1位小数表示。使用最佳拟合方法来估算半衰期。

[0931] 表4D. 治疗G的血浆PK参数

	$C_{\max}$	$t_{\max}$	AUC_{last}	t_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2,\text{term}}$
	$\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$	h
N	12	12	12	12	12	12
平均值	996	NC	100317	NC	105882	198.5
SD	299	NC	28185	NC	30495	47.6
最小	682	5.00	75752	840.00	79436	141.9
中值	892	8.00	89500	840.00	95253	208.4
最大	1660	12.00	160157	840.00	165719	293.6
CV%	30.0	NC	28.1	NC	28.8	24.0
几何平均值	961	NC	97220	NC	102425	193.4

[0933] NC:未计算

[0934] $t_{\max}$ 和 t_{last} 的各个数据和描述统计值以2位小数表示, $t_{1/2,\text{term}}$ 以1位小数表示,AUC四舍五入为整数,其他参数以3个有效数位表示.CV%以1位小数表示。

[0935] 使用最佳拟合方法来估算半衰期。

[0936] 表4E. 治疗H的血浆PK参数

	$C_{\max}$	$t_{\max}$	AUC_{last}	t_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2,\text{term}}$
	$\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$	h	$\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$	h

N	13	13	13	13	13	13
平均值	214	NC	19868	NC	20981	176.0
SD	98.5	NC	9274	NC	10859	60.1
最小	79.4	5.00	6412	504.00	6851	72.4
中值	208	7.00	18516	840.00	18838	162.4
最大	482	12.00	42729	840.00	49385	322.6
CV%	46.1	NC	46.7	NC	51.8	34.2
几何平均值	195	NC	18033	NC	18806	166.6

[0938] NC:未计算

[0939] $t_{\max}$ 和 t_{last} 的各个数据和描述统计值以2位小数表示, $t_{1/2, \text{term}}$ 以1位小数表示, AUC 四舍五入为整数, 其他参数以3个有效数位表示。CV%以1位小数表示。

[0940] 使用最佳拟合方法来估算半衰期。

[0941] 表4F. 治疗I的血浆PK参数

[0942]

	$C_{\max}$	$t_{\max}$	AUC_{last}	t_{last}	AUC_{∞}	$t_{1/2, \text{term}}$
	μg/L	h	h*μg/L	h	h*μg/L	h
N	12	12	12	12	12	12
平均值	288	NC	22924	NC	24635	185.0
SD	160	NC	11896	NC	15384	74.4
最小	124	4.00	12201	648.00	12517	94.0
中值	267	6.50	20389	840.00	20763	159.2
最大	727	10.00	57880	840.00	71103	368.1
CV%	55.7	NC	51.9	NC	62.4	40.2
几何平均值	257	NC	21062	NC	22068	173.6

[0943] NC:未计算

[0944] $t_{\max}$ 和 t_{last} 的各个数据和描述统计值以2位小数表示, $t_{1/2, \text{term}}$ 以1位小数表示, AUC 四舍五入为整数, 其他参数以3个有效数位表示。CV%以1位小数表示。

[0945] 使用最佳拟合方法来估算半衰期。围绕每次比较的最小二乘 (LS) 检验平均值与参考LS平均值之间的差值来构建90%置信区间 (CI)。LS平均值之间的差值和90% CI均被重新转化为原始比例。

[0946] 表5A示出在治疗E和治疗D (对应于小组3) 中获得的PK参数的比较。表5B示出在治疗G和治疗F (对应于小组4) 中获得的PK参数的比较。表5C示出在治疗I和治疗H (对应于小组5) 中获得的PK参数的比较。表5D示出在治疗J和治疗K (对应于小组6) 中获得的PK参数的比较。表5E示出在治疗G和治疗N中获得的PK参数的比较。表5F示出在治疗E和治疗L中获得的PK参数的比较。表5G示出在治疗G和治疗O中获得的PK参数的比较。表5H示出在治疗E和治疗M中获得的PK参数的比较。

[0947] 表5A. 治疗E和治疗D的PK参数比较

[0948]

药代动力学 参数 (单位)	几何平均值			P 值			治疗 E 对比 治疗 D		受试者 内变异 性	受试者 间变异 性
	n	治疗 D	治疗 E	治疗	期	序列	几何平 均比率 (%)	90% CI (%)	CV (%)	CV (%)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/L}$)	(12; 15)	1219	3385	<0.0001	0.1305	0.6592	277.77	219.31- 351.80	33.1	25.8
AUC_{last} ($\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$)	(12; 15)	139557	336651	<0.0001	0.0063	0.9912	241.23	209.14- 278.25	18.9	34.7
AUC_{∞} ($\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$)	(12; 14)	147703	351698	<0.0001	0.0180	0.9060	238.11	202.90- 279.43	20.4	37.5

[0949] 对药代动力学参数进行对数转化,提交给线性混合效应模型,其包括治疗、序列、周期作为固定效应,以及参与者作为随机效应。

[0950] n: (具有治疗D的数据的受试者数目;具有治疗E的数据的受试者数目)。

[0951] CI: 置信区间。

[0952] 几何平均值不以小数表示,p值以4位小数表示,几何平均比率 (GMR) 和90% CI以2位小数表示。

[0953] CV: 变异系数。

[0954] 表5B. 治疗G和治疗F的PK参数比较

[0955]

药代动力学 参数 (单位)	几何平均值			P 值			治疗 G 对比 治疗 F		受试者 内变异 性	受试者 间变异 性
	n	治疗 F	治疗 G	治疗	期	序列	几何平 均比率 (%)	90% CI (%)	CV (%)	CV (%)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/L}$)	(12; 12)	559	984	0.0001	0.0631	0.0087	176.07	153.00- 202.60	17.7	14.5
AUC_{last} ($\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$)	(12; 12)	60522	101950	<0.0001	0.3749	0.0620	168.45	149.01- 190.43	15.2	24.1
AUC_{∞} ($\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$)	(11; 12)	60468	104004	<0.0001	0.4519	0.1485	172.00	152.04- 194.58	15.3	21.3

[0956] 对药代动力学参数进行对数转化,提交给线性混合效应模型,其包括治疗、序列、周期作为固定效应,以及参与者作为随机效应。

[0957] n: (具有治疗F的数据的受试者数目;具有治疗G的数据的受试者数目)。

[0958] CI: 置信区间。

[0959] 几何平均值不以小数表示,p值以4位小数表示,几何平均比率 (GMR) 和90% CI以2位小数表示。

[0960] CV: 变异系数。

[0961] 表5C. 治疗I和治疗H的PK参数比较

[0962]

药代动力学参数 (单位)	几何平均值			P 值			治疗 I 对比 治疗 H		受试者 内变异性	受试者 间变异性
	n	治疗 H	治疗 I	治疗	期	序列	几何平 均比率 (%)	90% CI (%)	CV (%)	CV (%)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/L}$)	(13; 12)	193	257	0.0352	0.7887	0.2846	132.83	107.46- 164.18	29.3	36.7
AUC_{last} ($\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$)	(13; 12)	17940	21595	0.0853	0.8836	0.5367	120.38	100.94- 143.55	23.9	39.8
AUC_{∞} ($\text{h}\cdot\mu\text{g/L}$)	(13; 12)	18709	22683	0.0767	0.8560	0.5607	121.24	101.58- 144.70	24.0	43.8

[0963] 对药代动力学参数进行对数转化,提交给线性混合效应模型,其包括治疗、序列、周期作为固定效应,以及参与者作为随机效应。

[0964] n: (具有治疗H的数据的受试者数目;具有治疗I的数据的受试者数目)。

[0965] CI: 置信区间。

[0966] 几何平均值不以小数表示,p值以4位小数表示,几何平均比率(GMR)和90% CI以2位小数表示。

[0967] CV: 变异系数。

[0968] 表5D. 治疗J和治疗K的PK参数比较

[0969]

药代动力学参数 (单位)	几何 LS 平均值			治疗 K 对比治疗 J		变异性来源
	n	治疗 J	治疗 K	几何平均 比率(%)	90% CI (%)	受试者内 CV (%)
$C_{\max}$ (ng/mL)	(11; 16)	991	4,052	409.01	(289.37-578.11)	46.2
AUC_{last} (ng.h/mL)	(11; 16)	107,463	420,740	391.52	(303.13-505.69)	32.3
AUC_{∞} (ng.h/mL)	(11; 15)	109,760	421,565	384.08	(299.41-492.69)	31.4

[0970] 对药代动力学参数进行对数转化,提交给线性混合效应模型,其包括治疗、序列、周期作为固定效应,以及参与者作为随机效应。

[0971] n: (治疗J的数据数目;治疗K的数据数目)。

[0972] CI: 置信区间。

[0973] 几何平均值不以小数表示,p值以4位小数表示,几何平均比率(GMR)和90% CI以2位小数表示。

[0974] CV: 变异系数。

[0975] 表5E. 治疗G和治疗N的PK参数比较

[0976]

药代动力学参数	几何 LS 平均值			治疗 N 对比治疗 G		变异性来源
	n	治疗 G	治疗 N	几何平均 比率(%)	90% CI (%)	参与者间 CV (%)
$C_{\max}$ (ng/mL)	(12; 14)	961	697	72.54	(58.69-89.65)	32.3
AUC_{last} (ng.h/mL)	(11; 13)	98,158	71,930	73.28	(58.73-91.43)	32.3
AUC_{∞} (ng.h/mL)	(11; 13)	103,038	75,844	73.61	(58.64-92.40)	33.2

[0977] 对药代动力学参数进行对数转化,提交给线性混合效应模型,其包括治疗、序列、周期作为固定效应,以及参与者作为随机效应。

[0978] n: (治疗G的数据数目;治疗N的数据数目)。

[0979] CI:置信区间。

[0980] 几何平均值不以小数表示,p值以4位小数表示,几何平均比率(GMR)和90% CI以2位小数表示。

[0981] CV:变异系数。

[0982] 表5F. 治疗E和治疗L的PK参数比较

药代动力学参数	几何 LS 平均值			治疗 L 对比治疗 E		变异性来源 参与者间 CV (%)
	n	治疗 E	治疗 L	几何平均 比率(%)	90% CI (%)	
[0983] $C_{\max}$ (ng/mL)	(15; 13)	3,400	2,059	60.56	(51.68-70.98)	24.9
AUC_{last} (ng.h/mL)	(13; 12)	347,353	209,701	60.37	(47.16-77.28)	37.2
AUC_{∞} (ng.h/mL)	(12; 13)	341,395	220,909	64.71	(50.74-82.52)	36.6

[0984] 对药代动力学参数进行对数转化,提交给线性混合效应模型,其包括治疗、序列、周期作为固定效应,以及参与者作为随机效应。

[0985] n: (治疗E的数据数目;治疗L的数据数目)。

[0986] CI:置信区间。

[0987] 几何平均值不以小数表示,p值以4位小数表示,几何平均比率(GMR)和90% CI以2位小数表示。

[0988] CV:变异系数。

[0989] 表5G. 治疗G和治疗O的PK参数比较

药代动力学参数	几何 LS 平均值			治疗 O 对比治疗 G		变异性来源 参与者间 CV (%)
	n	治疗 G	治疗 O	几何平均 比率 (%)	90% CI (%)	
[0990] $C_{\max}$ (ng/mL)	(12; 14)	961	700	72.81	(62.15-85.31)	23.9
AUC_{last} (ng.h/mL)	(11; 13)	98,158	65,248	66.47	(55.29-79.92)	26.6
AUC_{∞} (ng.h/mL)	(11; 13)	103,038	69,274	67.23	(55.35-81.66)	28.2

[0991] 对药代动力学参数进行对数转化,提交给线性混合效应模型,其包括治疗、序列、周期作为固定效应,以及参与者作为随机效应。

[0992] n: (治疗G的数据数目;治疗O的数据数目)。

[0993] CI:置信区间。

[0994] 几何平均值不以小数表示,p值以4位小数表示,几何平均比率(GMR)和90% CI以2位小数表示。

[0995] CV:变异系数。

[0996] 表5H. 治疗E和治疗M的PK参数比较

药代动力学参数	几何 LS 平均值			治疗 M 对比治疗 E		变异性来源 参与者间 CV (%)
	n	治疗 E	治疗 M	几何平均 比率(%)	90% CI (%)	
[0997] $C_{\max}$ (ng/mL)	(15; 13)	3,400	2,065	60.73	(49.47-74.57)	32.6
AUC_{last} (ng.h/mL)	(13; 13)	347,353	226,709	65.27	(52.57-81.03)	33.1
AUC_{∞} (ng.h/mL)	(12; 13)	341,395	236,760	69.35	(56.31-85.41)	31.1

[0998] 对药代动力学参数进行对数转化,提交给线性混合效应模型,其包括治疗、序列、

周期作为固定效应,以及参与者作为随机效应。

[0999] n: (治疗E的数据数目;治疗M的数据数目)。

[1000] CI:置信区间。

[1001] 几何平均值不以小数表示,p值以4位小数表示,几何平均比率(GMR)和90% CI以2位小数表示。

[1002] CV:变异系数。

[1003] 与禁食条件相比,在进食标准化早餐的条件下摄入配制为SF2a/b的化合物(a)增加了化合物(a)的生物利用度(图3和图4)。食物效应增加在较高的剂量下更明显,相对生物利用度在以下范围内:对于AUC_{last}为124%(50mg剂量)至243%(800mg剂量),对于C_{max}为133%(50mg剂量)至278%(800mg剂量)。

[1004] 与禁食条件相比,在进食高脂肪高卡路里早餐的条件下以800mg单剂量施用配制为SF2a/b的化合物(a)后,对化合物(a)的暴露量大约升高到4倍(图3)。

[1005] 与进食标准化早餐后摄入相比,在进食低脂肪低卡路里早餐的条件下摄入配制为SF2a/b的化合物(a)显著降低暴露量,相对口服生物利用度在以下范围内:对于800mg剂量,C_{max}、AUC_{last}和AUC_∞为60%至65%,对于200mg剂量,以上参数为73%至74%(图3)。

[1006] 与进食标准化早餐后摄入相比,在进食低脂肪高卡路里早餐的条件下摄入配制为SF2a/b的化合物(a)显著降低暴露量,相对口服生物利用度在以下范围内:对于800mg剂量,C_{max}、AUC_{last}和AUC_∞为61%至69%,对于200mg剂量,以上参数为66%至73%(图3和图4)。在研究期间,使用味觉接受度问卷评估摄入配制为SF2a/b的化合物(a)的味觉接受度和总体接受度。

[1007] 如果研究干预是长期每日摄入药物,则接受治疗J(800mg,禁食)后的7名(87.5%)参与者和接受治疗K(800mg,高脂肪高卡路里)后的6名(75.0%)参与者将总体接受度评定为“很好接受”。

[1008] 如实施例1所述,在整个研究过程中评价了化合物(a)的安全性和耐受性。

[1009] 在研究期间报告的所有TEAE的发生率在研究干预组之间是相似的。安全性数据表明化合物(a)既安全,又耐受良好。

[1010] 禁食条件下:

[1011] 总的来说,在禁食条件下,报告了至少1例TEAE:

[1012]

	参考	参与者数(%)
小组3	治疗D(800mg,禁食)	9(69.2%)
小组4	治疗F(200mg,禁食)	6(46.2%)
小组5	治疗H(50mg,禁食)	5(38.5%)

[1013] 在小组3(治疗D)、小组4(治疗F)或小组5(治疗H)中,在禁食条件下给药后,没有任何一个TEAE被认为与研究干预相关。

[1014] 进食条件下(标准化早餐):

[1015] 总的来说,在进食条件下,报告了至少1例TEAE:

[1016]

	测试	参与者数(%)
小组3	治疗E(800mg,进食)	6(40.0%)
小组4	治疗G(200mg,进食)	7(58.3%)

小组5	治疗I (50mg, 进食)	8 (66.7%)
-----	----------------	-----------

[1017] 除接受治疗E (即, 腹部不适 (1级)) 后的1名 (6.7%) 参与者和接受治疗G (即, 腹泻 (1级)) 后的1名 (8.3%) 参与者外, 没有任何一个TEAE被认为与治疗E、治疗G和治疗I相关。

[1018] 实施例3:

[1019] 将包含化合物 (a) 的药物制剂以口服剂型施用于处于进食状态的成年参与者。应用两种给药方案:

[1020] 低剂量: 150mg 化合物 (a), 每天两次 (BID), 持续两天 (负荷剂量), 然后50mg, 每天一次 (QD), 持续26天 (维持剂量);

[1021] 高剂量: 400mg 化合物 (a), 每天两次 (BID), 持续两天 (负荷剂量), 然后150mg, 每天一次 (QD), 持续26天 (维持剂量)。

[1022] 实施例4

[1023] 将包含化合物 (a) 的药物制剂以口服剂型施用于处于进食状态或禁食状态的成年参与者。应用四种给药方案:

[1024] 低剂量 (每周): 150mg 化合物 (a), 每天两次 (BID), 持续两天, 例如在第1天 (D1) 和第2天 (D2) (负荷剂量), 然后300mg, 每周一次 (Q7D), 例如在第3天 (D3)、第10天 (D10)、第17天 (D17) 和第24天 (D24) (维持剂量);

[1025] 低剂量 (两周一次): 150mg 化合物 (a), 每天两次 (BID), 持续两天, 例如在第1天 (D1) 和第2天 (D2) (负荷剂量), 然后150mg Q3D和另外150mg Q4D, 例如在第3天 (D3)、第6天 (D6)、第10天 (D10)、第13天 (D13)、第17天 (D17)、第20天 (D20)、第24天 (D24) 和第27天 (D27) (或者反之, 例如Q4D接着Q3D), 每周分两剂施用, 每剂150mg, 共计300mg (维持剂量);

[1026] 高剂量 (每周): 450mg 化合物 (a), 每天两次 (BID), 持续两天, 例如在第1天 (D1) 和第2天 (D2) (负荷剂量), 然后900mg, 每周一次 (Q7D), 例如在第3天 (D3)、第10天 (D10)、第17天 (D17) 和第24天 (D24) (维持剂量);

[1027] 高剂量 (两周一次): 900mg 化合物 (a), 每天两次 (BID), 持续两天, 例如在第1天 (D1) 和第2天 (D2) (负荷剂量), 然后450mg Q3D和另外450mg Q4D, 例如在第3天 (D3)、第6天 (D6)、第10天 (D10)、第13天 (D13)、第17天 (D17)、第20天 (D20)、第24天 (D24) 和第27天 (D27) (或者反之, 例如Q4D接着Q3D), 每周分两剂施用, 每剂450mg, 共计900mg (维持剂量)。

[1028] 实施例5

[1029] 将包含如实施例2中所述的化合物 (a) 的药物制剂 (SF2a/b) 以口服剂型施用于处于进食状态的健康成年参与者。应用四种给药方案:

[1030] 小组I (每周给药): 450mg 化合物 (a), 每天两次 (BID), 持续两天: 在第1天 (D1) 和第2天 (D2) (负荷剂量); 然后900mg, 每周一次 (Q7D), 在第3天 (D3)、第10天 (D10)、第17天 (D17) 和第24天 (D24) (维持剂量)。

[1031] 小组II (两周一次给药): 450mg 化合物 (a), 每天两次 (BID), 持续两天: 在第1天 (D1) 和第2天 (D2), (负荷剂量), 然后450mg, 每3天一次 (Q3D) 或每4天一次 (Q4D): 在第3天 (D3)、第6天 (D6)、第10天 (D10)、第13天 (D13)、第17天 (D17)、第20天 (D20)、第24天 (D24) 和第27天 (D27), 每周分两剂施用, 每剂450mg, 共计900mg (维持剂量)。

[1032] 小组III (每周给药): 150mg 化合物 (a), 每天两次 (BID), 持续两天: 在第1天 (D1) 和第2天 (D2) (负荷剂量); 然后300mg, 每周一次 (Q7D): 在第3天 (D3)、第10天 (D10)、第17天

(D17) 和第24天 (D24) (维持剂量)。

[1033] 小组IV(两周一次给药):150mg化合物(a),每天两次(BID),持续两天:在第1天(D1) 和第2天(D2) (负荷剂量);然后150mg Q3D或Q4D:在第3天(D3)、第6天(D6)、第10天(D10)、第13天(D13)、第17天(D17)、第20天(D20)、第24天(D24) 和第27天(D27),每周分两剂施用,每剂150mg,共计300mg(维持剂量)。

[1034] 口服剂型在进食条件下连同大约240mL非碳酸水一起施用,并且在早晨的标准化正常脂肪早餐用餐后10分钟内服用,或者在夜晚给药的情况下,在标准化正常脂肪晚餐用餐后10分钟内服用。摄入化合物(a) 在每天大致相同的时间进行。将摄入化合物(a) 的时间标记为0小时。

[1035] 在摄入研究药物前大约30分钟供应标准化正常脂肪餐食。标准化正常脂肪餐食含有大约21g脂肪、67g碳水化合物、19g蛋白质,产生约533kcal热量(示例餐食是4片面包、2片火腿或奶酪、黄油、果冻和1或2杯(最多355mL) 加奶和/或糖的去咖啡因咖啡或茶)。标准化正常脂肪餐食在30分钟或更短时间内被完全摄入。用餐后10分钟内,但不超过用餐开始后30分钟,施用研究药物。在夜晚摄入化合物(a) 的情况下,标准化晚餐的用餐时间与药物摄入时间一致。

[1036] 除研究小组I之外,在表6所指示的时间点收集静脉血液样品,用于测量化合物(a) 的血浆浓度。使用实施例1中描述的LC-MS/MS方法来分析所收集的血液样品。

[1037] 对于研究小组I,使用TASSO-M20装置收集毛细管全血样品,以测定第1天、第24天、第25天、第26天、第30天、第38天、第40天、第45天、第51天和第59天的化合物(a) 毛细管全血浓度。将收集的毛细管全血样品直接与在相同时间点收集的静脉全血样品进行比较。

[1038] 仅对于研究小组1,在第1天、第24天、第25天、第26天、第38天、第45天、第51天和第59天使用静脉穿刺收集额外的全血样品。这些全血样品用于测定化合物(a) 的全血浓度和化合物(a) 的血浆浓度。为了测定化合物(a) 的静脉全血浓度,将全血样品的等分试样移液到TASSO M-20上,以便更好地与由TASSO M-20收集的毛细管全血样品比较。

[1039] 使用TASSO-M20装置收集毛细管全血样品和静脉全血样品,收集4个测定体积血液样品吸头。在样品提取和蛋白质沉淀之后进行生物分析样品处理,随后使用经充分验证的方法进行LC-MS/MS分析。因此,将相当于20 μ L干燥人类全血的1个血液样品吸头转移到Micronics管中,添加200 μ L含有2%甲酸的乙酸乙酯,随后添加200 μ L含有100ng/mL稳定同位素标记的内标物($D_6^{13}C_2$ 标记的化合物(a)) 的甲醇溶液。使用Thermomixer,在20 $^{\circ}C$ 下以1000rpm振荡试管120min,由此进行样品提取。之后,取50 μ L样品提取物转移到96圆形深孔微孔板(Porvair) 中,向其中添加450 μ L甲醇。用硅胶垫将板盖住,涡旋混合,随后注射到SIL-30AC MP自动进样器(Shimadzu) 中,以上样到LC-MS/MS分析仪中。

[1040] 在50 $^{\circ}C$ 下将2 μ L样品提取物注射到Acquity UPLC BEH C18柱(50 $\times$ 2.1mm,1.7 μ m, Waters) 上,使用10mM碳酸氢铵溶液作为流动相A,使用甲醇:乙腈(50:50,v/v) 作为流动相B,实现代谢物与干扰内源性化合物之间的分离。使用以下程序以0.600mL/min的流速应用梯度洗脱:在3min内从35% B增加到90% B,在3.01min进一步增加到98% B,保持恒定直到4.00min。在4.01min,将洗脱剂设置回其初始条件,以重新平衡色谱柱,直到5.0min。

[1041] 配备有涡轮离子喷雾源的三重四极杆6500+质谱仪(Sciex) 用于利用电喷雾电离以正离子模式进行分析物检测。质谱仪在以下条件下工作:气体1(雾化器气体) 流量(N_2),

40个任意单位;气体2(加热器气体)流量(N_2),50个任意单位;离子源电压4.5kV;毛细管温度500℃。气帘气和CAD气体(N_2)分别为35L/min和6L/min。优化质谱仪,以便定量化合物(a)(MRM跃迁 m/z 583.1>354)和稳定同位素标记的内标物(MRM跃迁 m/z 591.1>354),驻留时间分别为75ms。

[1042] 在空白人类血液中制备5.00ng/mL至5000ng/mL化合物(a)范围内的10点校准曲线,缓慢吸移大约150 μ L人类全血标准物中的每一者到各个TASSO-M20装置中,直到在满溢隔室的底部可以看到血液为止,由此来填充TASSO-M20装置。15.0ng/mL、150ng/mL、2000ng/mL和4000ng/mL的质量控制(QC)样品由单独的分析物储备溶液加标到空白人类血液中来制备,随后类似地填充到各个TASSO-M20装置中,这些装置在与研究样品类似的条件下储存。剥除TASSO-M20装置背面的透明膜,露出样品吸头透气孔。将这些TASSO-M20装置放置到装有干燥剂包的储存袋中,在室温处储存最少2小时,理想地在橱柜中储存过夜或更长时间,直到进行样品提取。

[1043] 校准标准品、QC样品和研究样品同时处理。

[1044] 使用 $1/x^2$ 加权的线性回归模型,将分析物与其内标物的峰面积比相对于分析物浓度作图。从标准曲线通过内插法计算样品中的浓度。

[1045] 表6. 血液样品收集间隔

[1046]

研究天数	小组 I 和小组 III	小组 II 和小组 IV
	采样时间 (小时) 化合物 (a) 在 0 小时摄入	采样时间 (小时) 化合物 (a) 在 0 小时摄入
第 1 天	给药前	给药前
	+1	+1
	+3	+3
	+5	+5
	+6	+6
	+7	+7
	+8	+8
	+10	+10
	+12	+12
第 2 天	给药前	给药前
	+1	+1
	+3	+3
	+5	+5
	+6	+6
	+7	+7
	+8	+8
	+10	+10
	+12	+12
第 3 天	给药前	给药前
	+1	+1
	+3	+3
	+5	+5
	+6	+6
	+7	+7
	+8	+8
	+10	+10
	+12	+12
第 4 天	+16	+16
	+24	+24
	+36	+36
第 5 天	+48	+48
第 6 天	+72	给药前
		+8
第 10 天	给药前	给药前
	+8	+8
第 13 天	-	给药前
		+8
第 17 天	给药前	给药前
	+8	+8
第 20 天	-	给药前

[1047]

		+8
第 24 天	给药前	给药前
	+1	
	+3	
	+5	
	+6	+8
	+7	
	+8	
	+10	
	+12	
第 25 天	+16	-
	+24	
	+36	
第 26 天	+48	-
第 27 天	+72	给药前
		+1
		+3
		+5
		+6
		+7
		+8
		+10
第 28 天	+96	+12
		+16
		+24
第 29 天	-	+36
第 30 天	+144	+48
第 31 天	+168	+72
第 34 天	-	+96
第 38 天	+336	+168
第 40 天	+384	-
第 41 天	-	-
第 45 天	+504	+336
第 48 天	-	-
第 51 天	+648	+504
第 54 天	-	-
第 59 天	+840	+648
第 62 天	-	-
		+840

[1048] 以与实施例1中所述相同的方式计算PK参数。表7A示出小组I和小组III的天数/血浆PK参数,表7B示出小组II和小组IV的天数/血浆PK参数。图5至图10示出小组I和小组III中受试者的化合物(a)血浆浓度。图11至图16示出小组II和小组IV中受试者的化合物(a)血浆浓度。图17示出小组1、小组2、小组3和小组4中受试者的化合物(a)血浆浓度。图5至图10以及图11至图16基于初步数据分析,而图17中的坐标图基于最终数据分析。因此,图17中描

绘的坐标图是使用来自比产生表7A和表7B中所示数据的时间点更晚的时间点的数据产生的。

[1049] 表7A. 小组I和小组III的天数/血浆PK参数

	小组 I	小组 III
第 1 天		
n	2	6
C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	2015 (658)	741 (126)
平均 C _{min} (ng/mL) (SD)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)
t _{max} 中值 (h) (min-max)	7.50 (7.00-8.00)	5.00 (5.00-6.00)
AUC _τ 平均值 (h*ng/mL) (SD)	17464 (5375)	5676 (868)
第 2 天		
n	2	6
C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	5075 (1322)	1813 (323)
平均 C _{min} (ng/mL) (SD)	2750 (1089)	899 (151)
t _{max} 中值 (h) (min-max)	5.50 (5.00-6.00)	5.00 (5.00-6.00)
AUC _τ 平均值 (h*ng/mL) (SD)	46458 (12555)	16758 (2744)
C _{trough} 平均值 (ng/mL) (SD)	2780 (1047)	899 (151)
第 3 天		
n	2	6
C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	6565 (1096)	3098 (475)
t _{max} 中值 (h) (min-max)	5.00 (5.00-5.00)	5.00 (5.00-6.00)
AUC _{24h} 平均值 (h*ng/mL) (SD)	128718 (15355)	52448 (8235)
AUC _{72h} 平均值 (h*ng/mL) (SD)	317868 (40344)	122317 (22421)
C _{72h} 平均值 (ng/mL) (SD)	3435 (262)	1209 (217)
C _{trough} 平均值 (ng/mL) (SD)	4370 (976)	1582 (298)
第 10 天		
n	2	6
C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	4235 (1167)	2182 (257)
C _{trough} 平均值 (ng/mL) (SD)	1965 (35.4)	775 (99.3)
第 17 天		
n	2	6
C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	4280 (948)	2052 (255)
C _{trough} 平均值 (ng/mL) (SD)	1500 (113)	700 (98.1)
第 24 天		
n	2	5
C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	4265 (361)	2134 (284)
t _{max} 中值 (h) (min-max)	6.00 (5.00-7.00)	7.00 (5.00-12.0)
AUC _{24h} 平均值 (h*ng/mL) (SD)	79718 (5752)	37249 (4711)
AUC _{72h} 平均值 (h*ng/mL) (SD)	195458 (6092)	92482 (12992)
AUC _∞ 平均值 (h*ng/mL) (SD)	675902 (93433)	325179 (40058) ^a
AUC _{last} 平均值 (h*ng/mL) (SD)	657393 (75085)	299205 (38398)

[1052] C_{trough} 测量在早晨给药和夜晚给药之前进行。

[1053] SD标准偏差。

[1054] 表7B. 小组II和小组IV的天数/血浆PK参数

	小组 II	小组 IV
第 1 天		
n	6	7
C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	1965 (307)	753 (260)
平均 C _{min} (ng/mL) (SD)	0.000 (0.000)	0.000 (0.000)
t _{max} 中值 (h) (min-max)	5.50 (5.00-7.00)	5.00 (5.00-6.00)
AUC _τ 平均值 (h*ng/mL) (SD)	15528 (2411)	5977 (1950)
第 2 天		
n	6	7
C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	4643 (592)	1600 (521)
平均 C _{min} (ng/mL) (SD)	2492 (307)	892 (257)
t _{max} (h)	5.00 (5.00-8.00)	5.00 (5.00-12.0)
AUC _τ 平均值 (h*ng/mL) (SD)	44913 (5805)	15777 (4660)
C _{trough} 平均值 (ng/mL) (SD)	2503 (293)	892 (257)
第 3 天		
n	6	6
C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	5952 (808)	2118 (579)
t _{max} 中值 (h) (min-max)	6.50 (5.00-12.0)	5.00 (5.00-7.00)
AUC _{24h} 平均值 (h*ng/mL) (SD)	109522 (11705)	38629 (10833)
AUC _{72h} 平均值 (h*ng/mL) (SD)	262512 (26542)	89224 (23496)
C _{72h} 平均值 (ng/mL) (SD)	2708 (429)	865 (236)
C _{trough} 平均值 (ng/mL) (SD)	4132 (401)	1472 (385)
第 6 天		
n	6	6
C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	4382 (503)	1455 (410)
C _{trough} 平均值 (ng/mL) (SD)	2708 (429)	865 (236)
第 10 天		
n	6	6
C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	4083 (443)	1232 (391)
C _{trough} 平均值 (ng/mL) (SD)	2340 (577)	681 (234)
第 13 天		

[1055]

[1056]	n	6	6
	C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	4068 (670)	1185 (356)
	C _{trough} 平均值 (ng/mL) (SD)	2343 (639)	689 (238)
	第 17 天		
	n	5	4
	C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	3942 (710)	1209 (315) ^a
	C _{trough} 平均值 (ng/mL) (SD)	2088 (693)	570 (269)
	第 20 天		
	n	5	3
	C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	4062 (729)	1201 (285)
	C _{trough} 平均值 (ng/mL)	2270 (652)	710 (236)
	第 24 天		
	n	5	3
	C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	3916 (771)	1257 (337)
	C _{trough} 平均值 (ng/mL) (SD)	2016 (847)	612 (239)
	第 27 天		
	n	5	3
	C _{max} 平均值 (ng/mL) (SD)	3980 (906)	1383 (292)
	t _{max} 中值 (h) (min-max)	6.00 (5.00-6.00)	5.00 (5.00-12.0)
	AUC _{24h} 平均值 (h*ng/mL) (SD)	74221 (19998)	25998 (7983)
	AUC _{72h} 平均值 (h*ng/mL) (SD)	197209 (62345)	65776 (23960)
	AUC _∞ 平均值 (h*ng/mL) (SD)	808837 (470444)	274422 (118487)
	AUC _{last} 平均值 (h*ng/mL) (SD)	771143 (416180)	258090 (107553)
	C _{trough} 平均值 (ng/mL) (SD)	1928 (605)	623 (237)

[1057] ^an=3

[1058] C_{trough} 测量在早晨给药和夜晚给药之前进行。

[1059] SD标准偏差。

[1060] 如实施例1所述,在整个研究过程中评价了化合物(a)的安全性和耐受性。

[1061] 总体报告事件:

[1062] • 4个2级治疗期间出现的事件。

[1063] • 没有3级治疗期间出现的事件。

[1064] 报告的相关不良事件(AE)

[1065] 小组I-(450mg负荷剂量(LD),每天两次,持续两天,之后是900mg维持剂量(MD),每周一次(Q7D))-无相关AE。

[1066] 小组II-(450mg LD,每天两次,持续两天,之后是450mg MD,每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D))-认为一例1级皮肤灼烧感AE是相关的。

[1067] 小组III-(150mg LD,每天两次,持续两天,之后是300mg MD,每周一次(Q7D))-无相关AE。

[1068] 小组IV-(150mg LD,每天两次,持续两天,之后是150mg MD,每3天一次(Q3D)或每4天一次(Q4D))-认为两例1级皮疹AE是相关的。

[1069] 没有观察到严重不良事件(SAE)和/或严重意外不良反应(SUSAR)。

[1070] 可以得出以下结论。

[1071] • 通过每周给药或每周两次给药来维持化合物 (a) 随时间推移的暴露量是可行的。

[1072] • 化合物 (a) 既安全,又耐受良好。

[1073] • 对于每周给药化合物 (a) 的考虑:

[1074] -与每日给药相比,峰谷比更高。

[1075] -治疗/食物依从性的重要性。

[1076] 虽然本文已示出和描述了本发明的优选实施方案,但对本领域的技术人员将显而易见的是,此类实施方案仅以举例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域的技术人员可设想出多种变型、改变和替代形式。应当理解,在实施本发明时可采用本文所述的本发明的实施方案的各种替代方案,并且由此涵盖在这些权利要求及其等同物的范围内的实施方案。

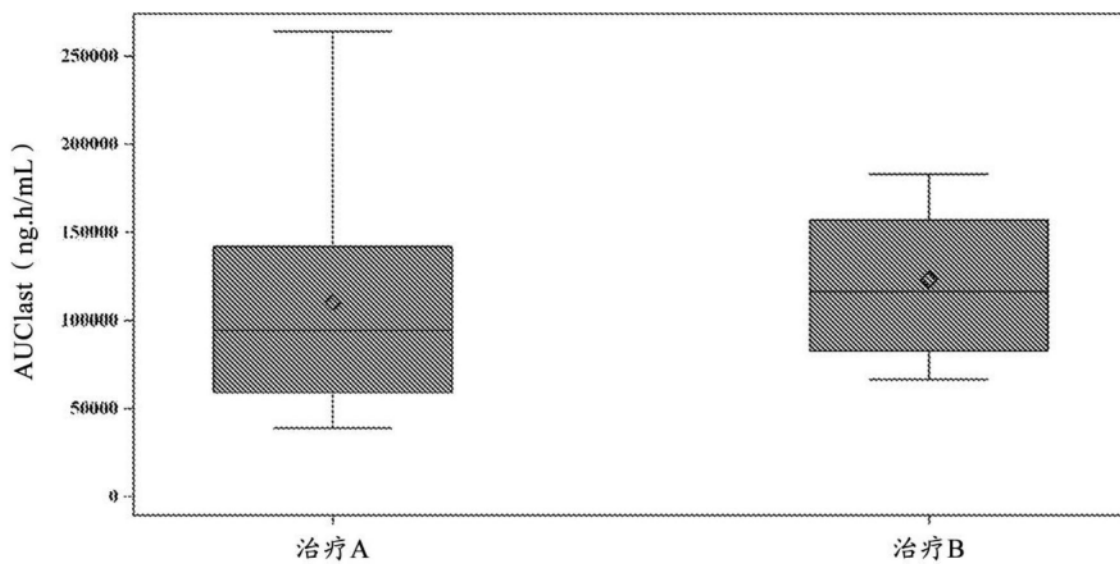


图1

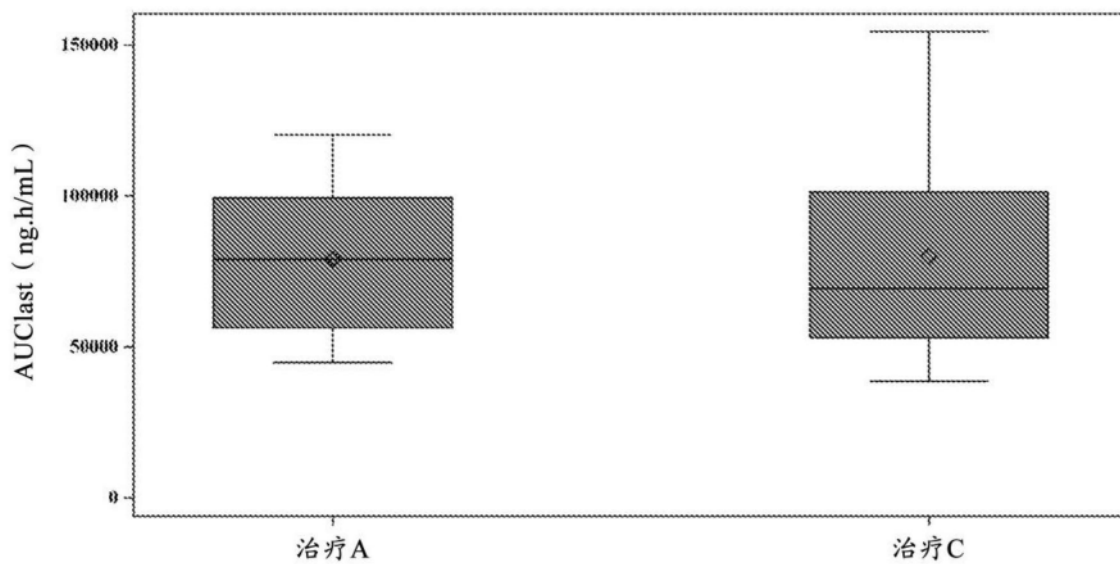


图2

参数: AIJClast (ng.h/mL)

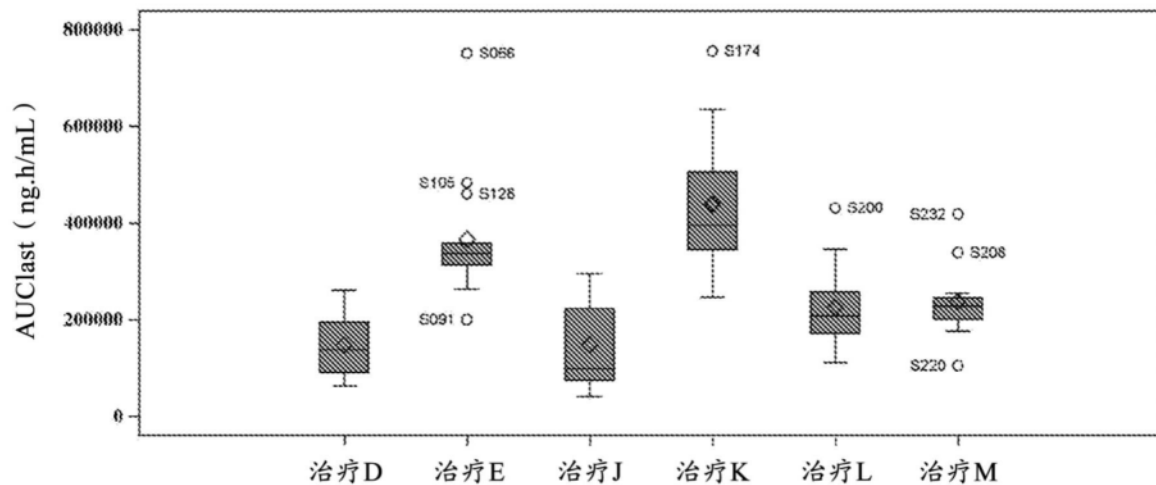


图3

参数: AUClast (ng.b/mL)

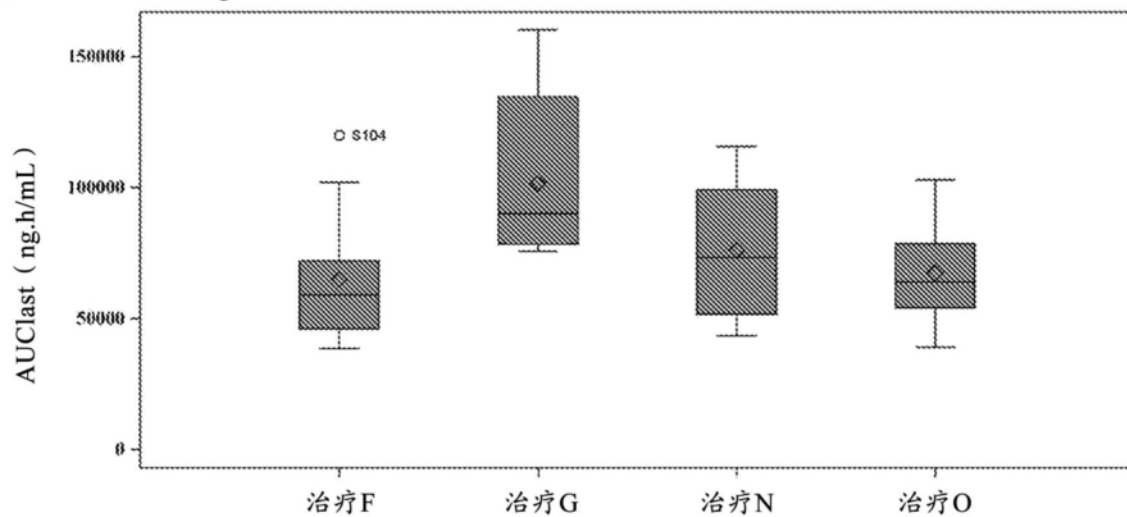


图4

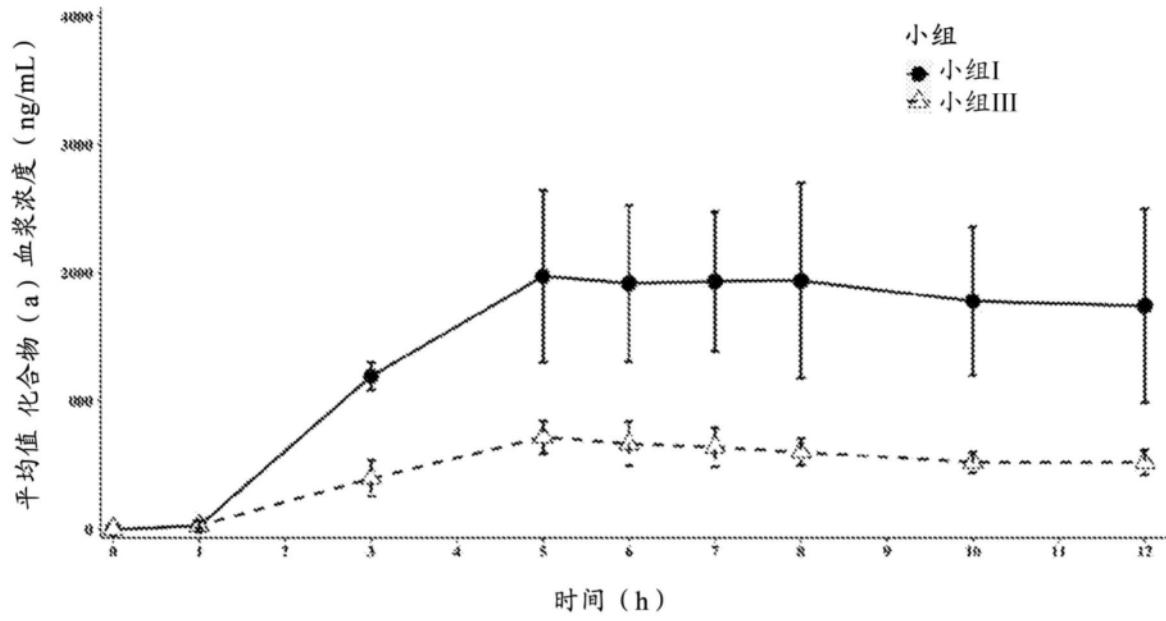


图5

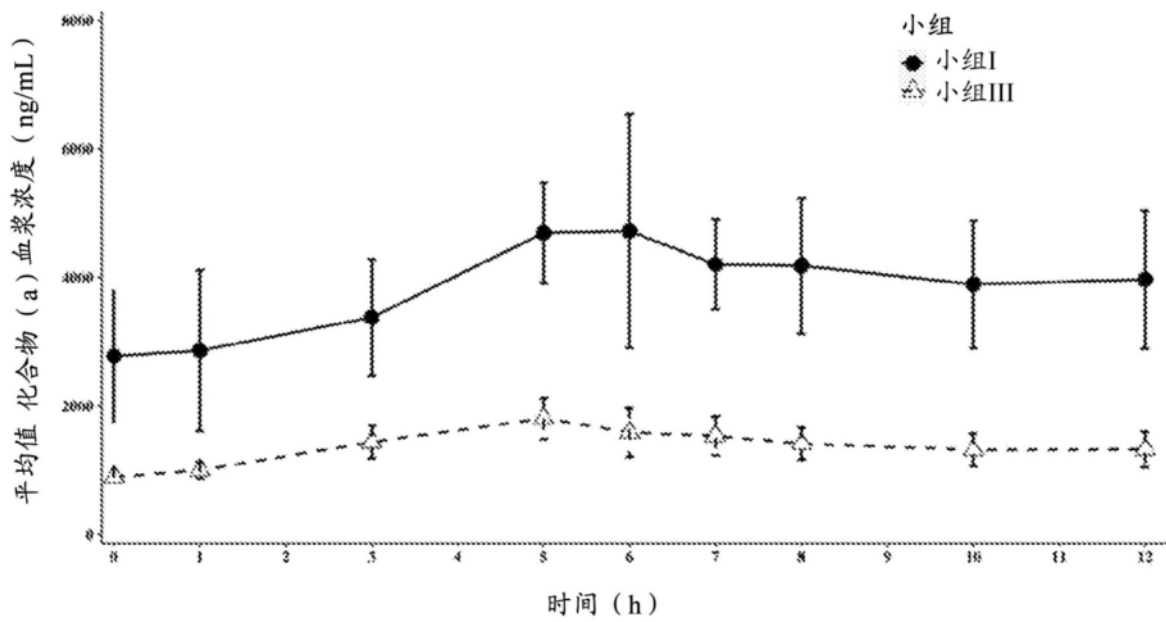


图6

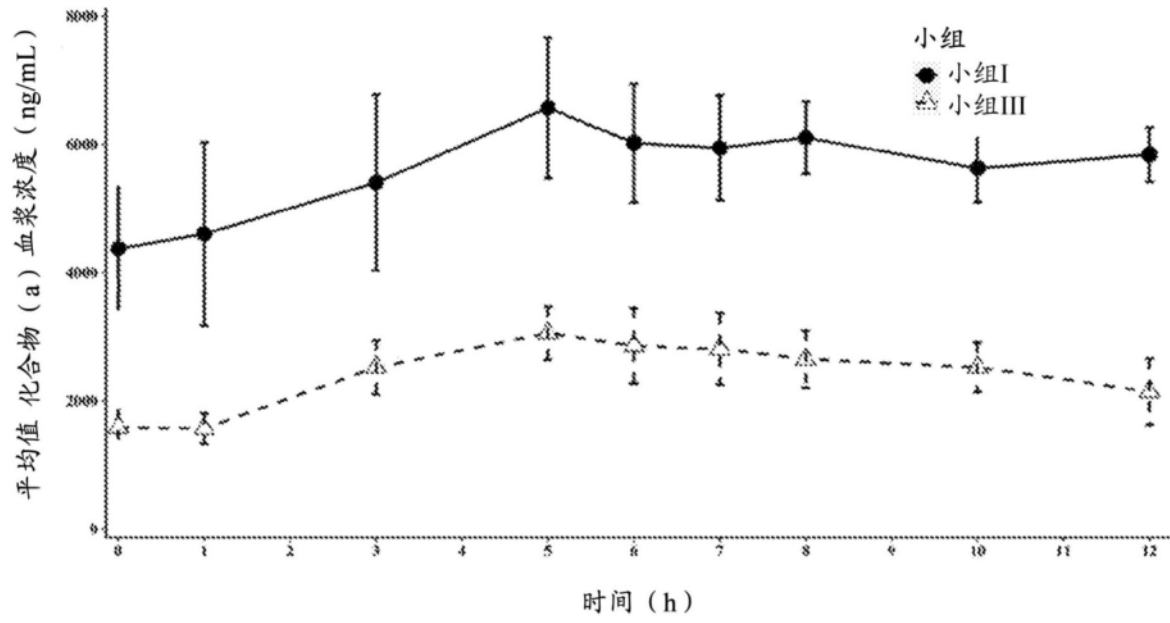


图7

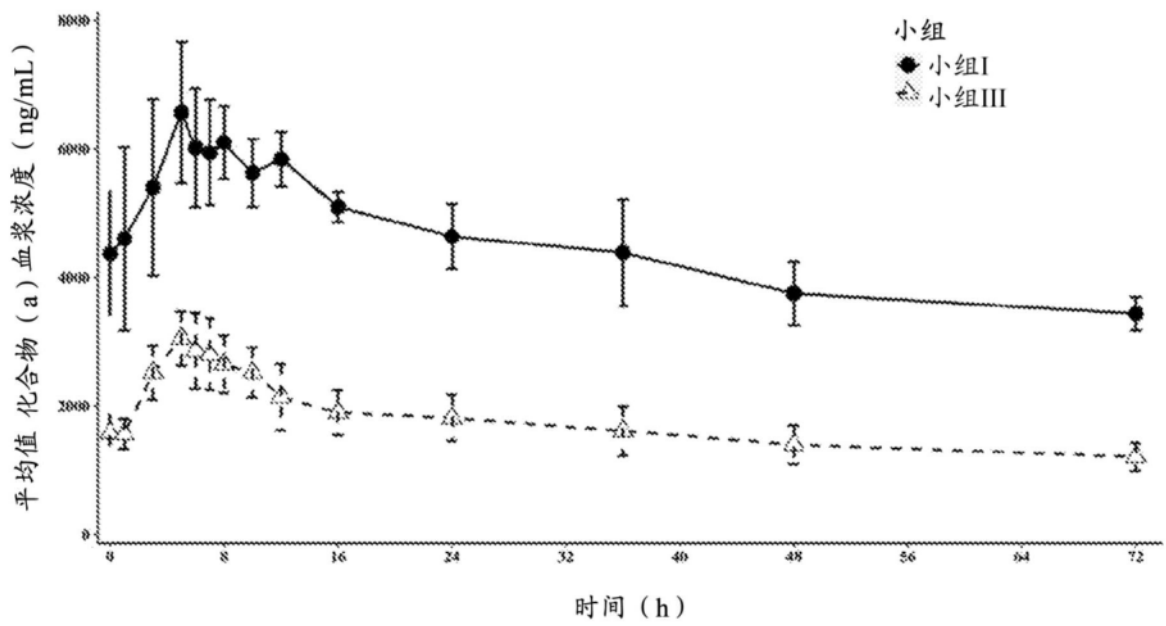


图8

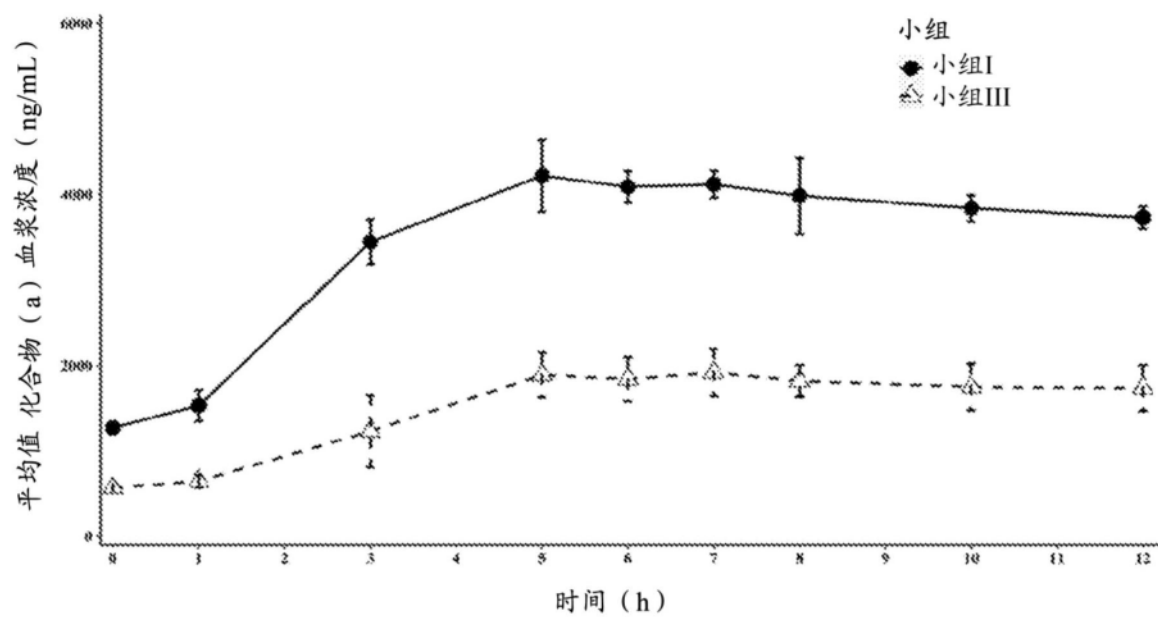


图9

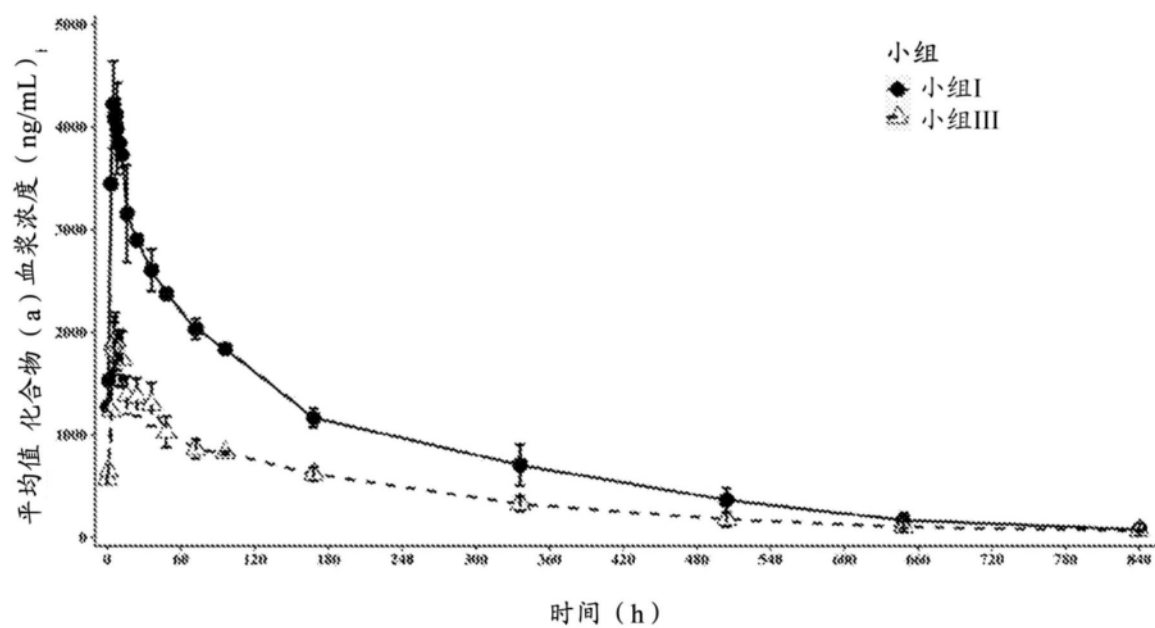


图10

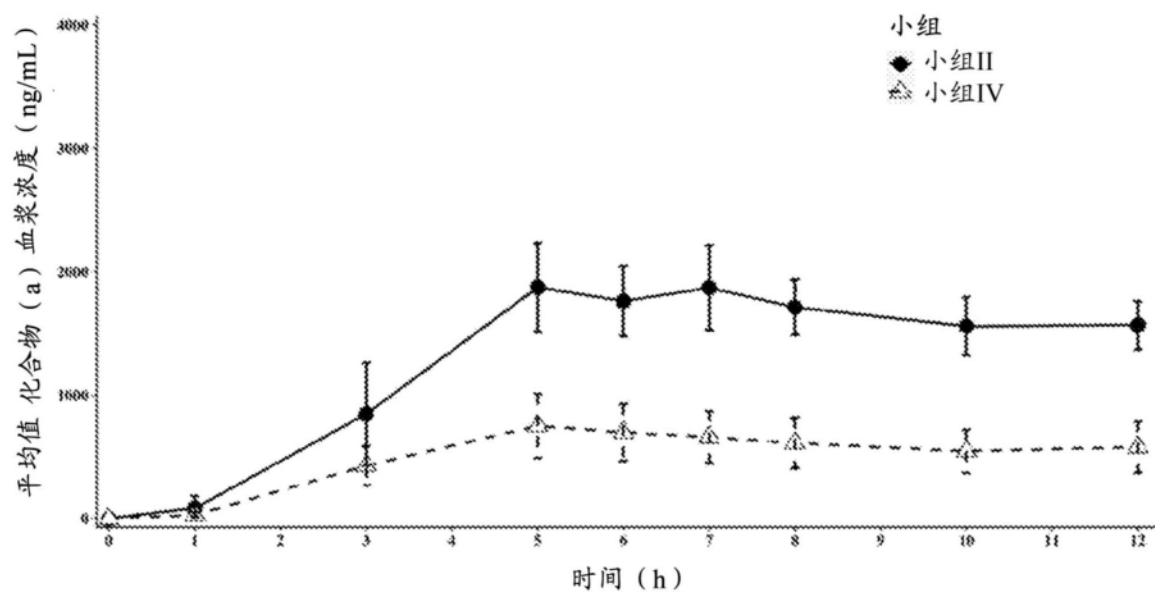


图11

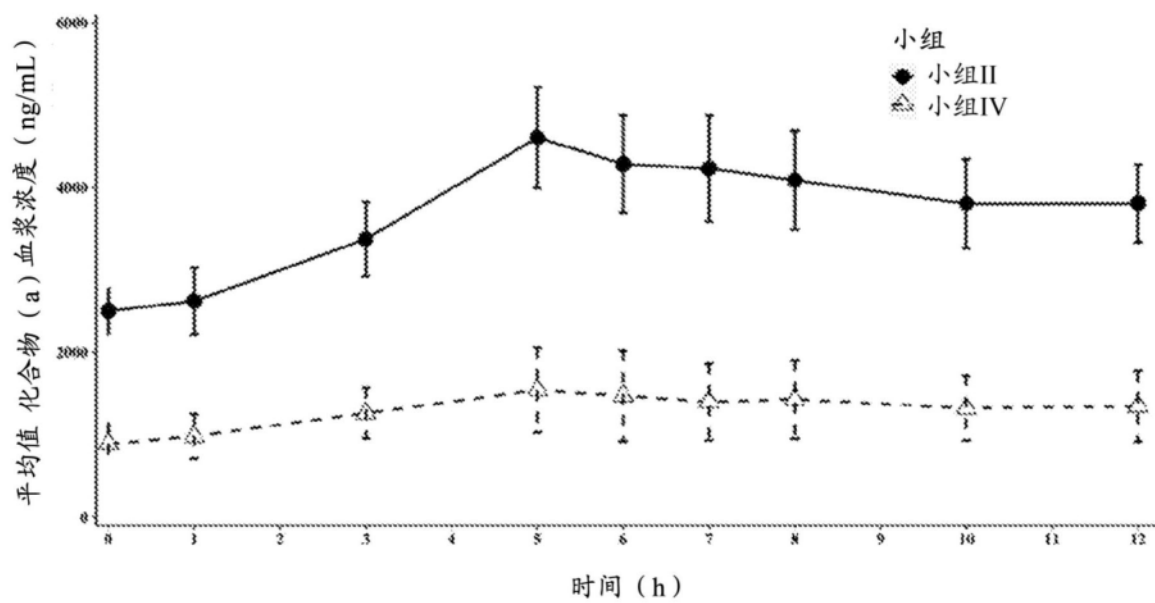


图12

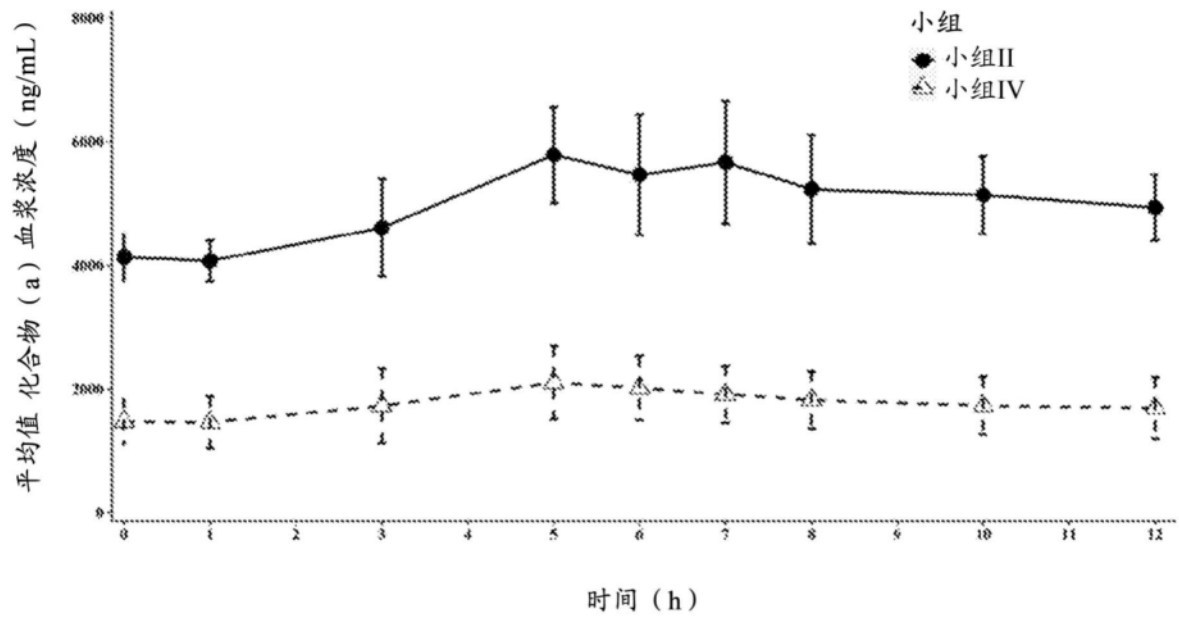


图13

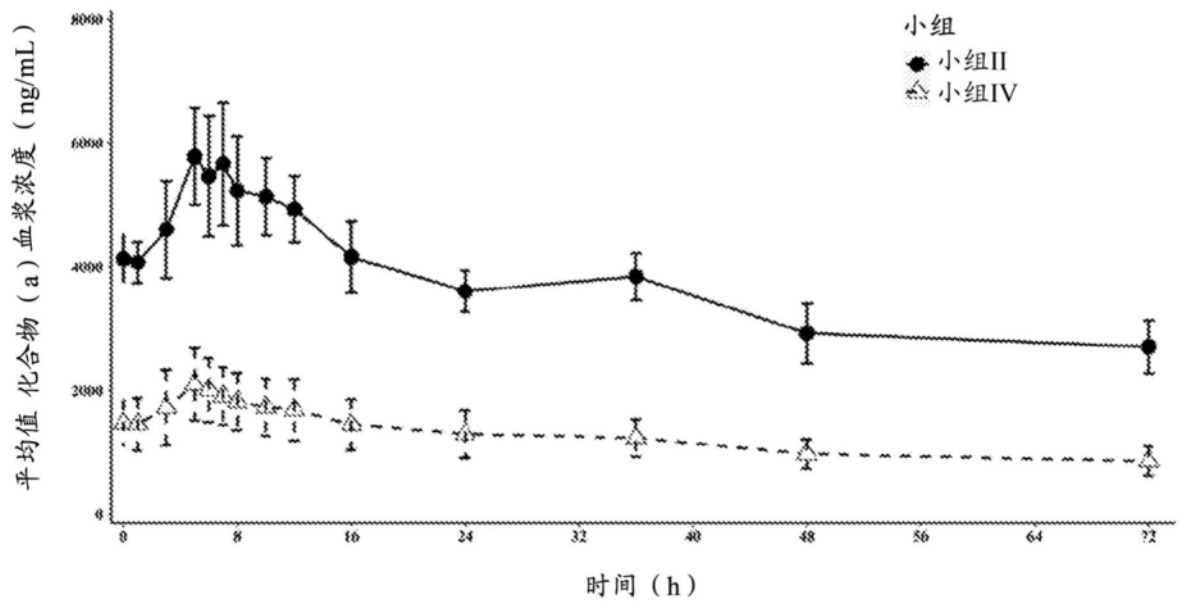


图14

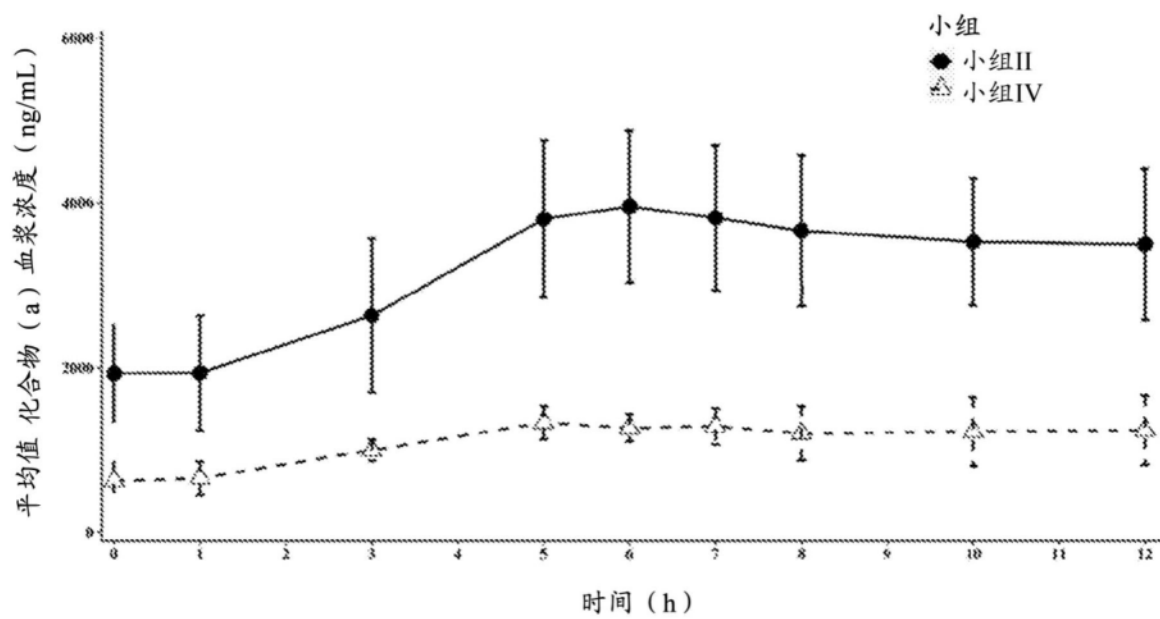


图15

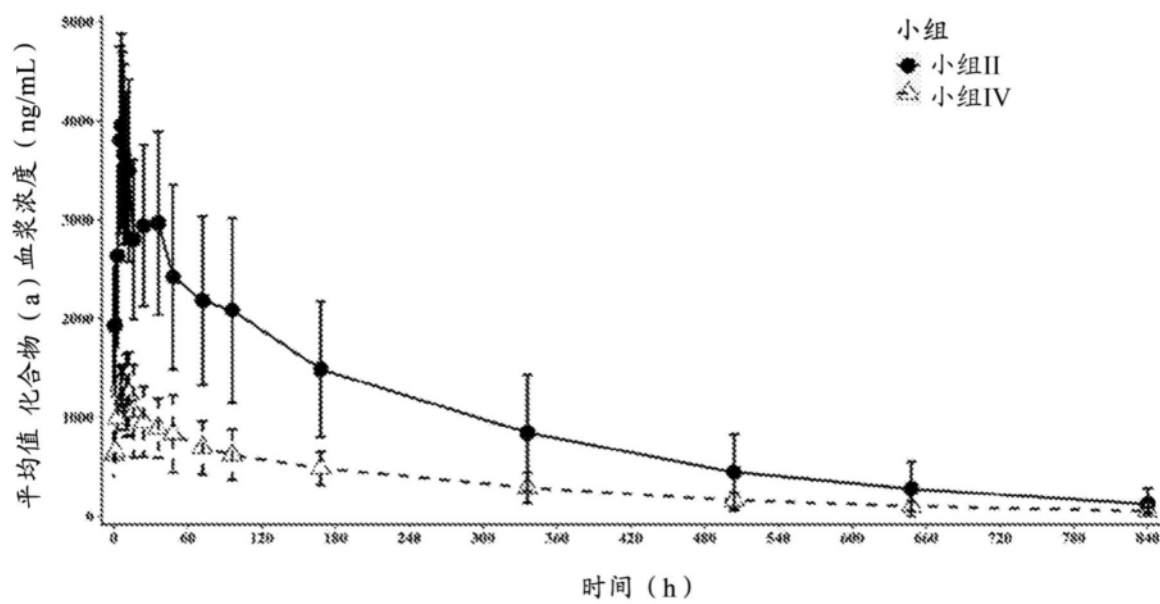


图16

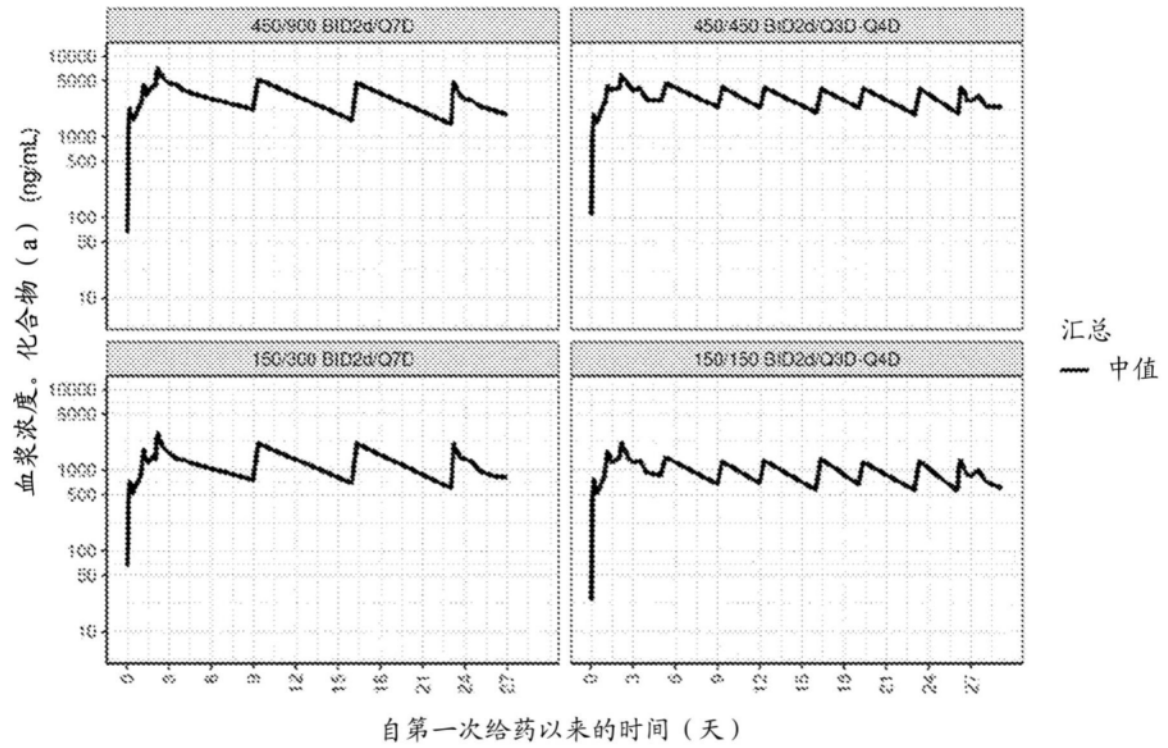


图17