



(21) 申請案號：111103408

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 26 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/7076(2006.01)**C07H19/207 (2006.01)**A61P31/14 (2006.01)*

(30) 優先權：2021/01/26 美國

63/141,789

(71) 申請人：美商亞堤製藥公司 (美國) ATEA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：摩薩 艾戴爾 MOUSSA, ADEL (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：9 共 103 頁

(54) 名稱

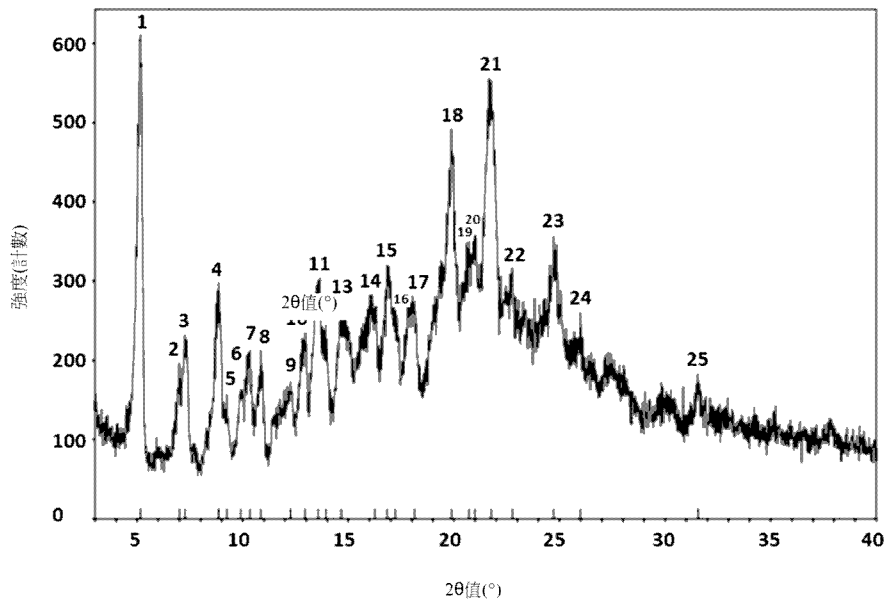
A T—5 2 7 半硫酸鹽之有利型式

(57) 摘要

本發明提供半硫酸鹽 AT-527 之有利經分離型式(形式 III)，其可以固體劑型用於醫藥組合物中或用作醫藥組合物之製造中間體，包括噴霧乾燥劑型。本發明亦包括使用 AT-527 之該有利型式 III 之方法及該型式 III 及含有其之固體劑型之製造方法。

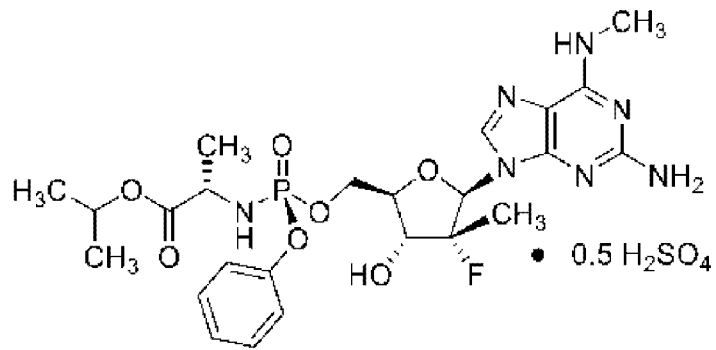
The present invention provides an advantageous isolated morpnic form of the hemi-sulfate salt AT-527 (Form III) that can be used a solid dosage form in a pharmaceutical composition or as a manufacturing intermediate for a pharmaceutical composition, including a spray-dried dosage form. The invention also includes methods for the use of the advantageous morpnic Form III of AT-527 and processes of manufacture of the morpnic Form III and solid dosage forms containing it.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

AT-527半硫酸鹽之有利型式

【英文發明名稱】

ADVANTAGEOUS MORPHIC FORM OF AT-527 HEMI-SULFATE SALT

【中文】

本發明提供半硫酸鹽AT-527之有利經分離型式(形式III)，其可以固體劑型用於醫藥組合物中或用作醫藥組合物之製造中間體，包括噴霧乾燥劑型。本發明亦包括使用AT-527之該有利型式III之方法及該型式III及含有其之固體劑型之製造方法。

【英文】

The present invention provides an advantageous isolated morphic form of the hemi-sulfate salt AT-527 (Form III) that can be used a solid dosage form in a pharmaceutical composition or as a manufacturing intermediate for a pharmaceutical composition, including a spray-dried dosage form. The invention also includes methods for the use of the advantageous morphic Form III of AT-527 and processes of manufacture of the morphic Form III and solid dosage forms containing it.

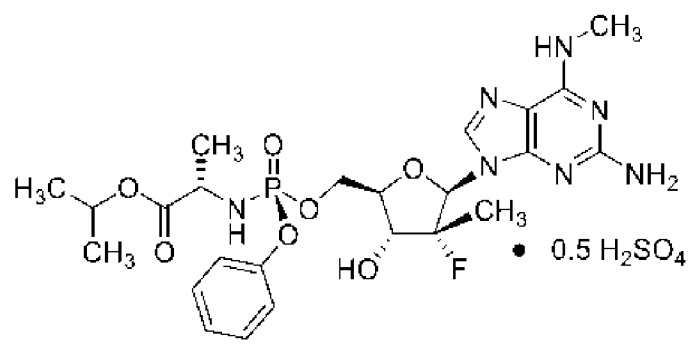
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

AT-527半硫酸鹽之有利型式

【英文發明名稱】

ADVANTAGEOUS MORPHIC FORM OF AT-527 HEMI-SULFATE SALT

【技術領域】

【0001】本發明提供((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-胺基-6-(甲基胺基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙基酯(AT-527)之半硫酸鹽之有利的經分離型式，其可以固體劑型用於醫藥組合物中或用作製造醫藥組合物之中間體，包括噴霧乾燥劑型。

【先前技術】

【0002】分配給Atea Pharmaceuticals之美國專利第9,828,410號、第10,000,523號、第10,005,811號、第10,239,911號、第10,519,186號、第10,815,266號、第10,870,672號、第10,870,673號、第10,875,885號及PCT申請案PCT/US16/21276 (WO2016/144918)、PCT/US2017/50323 (WO 2018/048937)、PCT/US18/16301 (WO2018/144640)及PCT/US2019/26837 (WO 2019/200005)揭示**化合物A** (亦稱為AT-527)及**化合物B**。**化合物A**係**化合物B**之半硫酸鹽且已顯示具有比**化合物B**改善之治療效應。**化合物A**亦具有有利的安全性概況，在任何臨床試驗中沒有觀察到與藥物相關之嚴重不良事件，且已發現**化合物A**不成比例地集中在作為某些病毒性疾病之治療靶標之肺及肝中。

【0010】在另一實施例中，**化合物A**形式III可用作醫藥組合物之高純度製造中間體，包括噴霧乾燥之分散體。形式III之純度、結晶度及穩定性對於製造係有利的。當藉由XRPD及HPLC-UV量測時，在環境條件下一年後，形式III之化學純度沒有降低。在加速降解之條件(40°C及75% RH)下儲存三個月後，未引起可量測之純度下降，或未產生雜質。

【0011】在一個非限制性實施例中，可使用例如實例3或4之程序大規模製造形式III。一般而言，在實施例中，大規模製造可包括使半硫酸鹽AT-527在丙酮中成漿、去除丙酮、在庚烷中成漿且然後乾燥之步驟。更特定而言，可使半硫酸鹽在熱丙酮中成漿，冷卻並過濾以得到濕濾餅，然後將其在冷卻之庚烷中成漿，過濾並乾燥。在另一實施例中，庚烷用另一種具有類似性質之非極性或烷烴溶劑替代。

【0012】在另一非限制性實施例中，藉由**化合物A**在甲醇及丙酮中之結晶、亦如本文更詳細闡述來產生**化合物A**形式III。在一個實施例中，藉由首先由游離鹼**化合物B**形成**化合物A**、然後隨後在甲醇及丙酮之混合物中使**化合物A**結晶來產生形式III。該方法之非限制性實施例在實例2中。在一個實施例中，將**化合物A**溶解於甲醇中，然後緩慢添加丙酮，並加熱混合物。之後冷卻並過濾以分離形式III。

【0013】除了形式III之外，亦製備**化合物A**形式I-II及IV-V，並在本文中提供。與形式III (實例2)相比，形式I-II及IV-V具有更多非晶形特徵。

【0014】在一態樣中，**化合物A**形式III之特徵在於實質上類似於圖2中所述之XRPD圖案的XRPD圖案。在一個實施例中，**化合物A**形式III之特徵在於包含至少5個、6個、7個、8個、9個或10個選自表2之2 θ 值的

XRPD圖案。在一些態樣中，形式III之特徵在於包含至少3個、4個、5個、6個或全部7個選自以下之峰之 2θ 值的XRPD圖案： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ 。舉例而言，形式III之特徵可在於包含至少為或選自以下之 2θ 值之XRPD圖案： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ 。在另一態樣中，形式III之特徵在於包含至少為或選自以下之 2θ 值之XRPD圖案： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ 。在另一實施例中，形式III之特徵在於包含至少 2θ 值 $5.2\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ 之XRPD圖案。在另一態樣中，形式III之特徵在於包含至少 2θ 值 $5.2\pm 0.2^\circ$ 之XRPD圖案。在替代實施例中，標準偏差係 $\pm 0.3^\circ 2\theta$ 或 $\pm 0.4^\circ 2\theta$ 。

【0015】因此，本發明提供化合物A之經分離型式III、包含該型式(包括固體劑型)之醫藥組合物、及用於治療正鏈RNA病毒感染之方法，該等正鏈RNA病毒包括SARS-CoV-2及來自黃病毒科(*Flaviviridae*)之病毒，例如HCV、登革熱(Dengue Fever)病毒、西尼羅熱(West Nile Fever)病毒、黃熱病(Yellow Fever)病毒及茲卡病毒(Zika virus)，其包括有效量之型式III以治療有需要之宿主(例如人類)。

【0016】化合物A形式III有利地以固體劑量醫藥調配物提供。在某些實施例中，調配物包含至少約400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg或700 mg化合物A形式III(當在重量計算中包括核苷酸及半硫酸鹽時)。在某些實施例中，調配物包含約200 mg至約1,200 mg化合物A。在某些實施例中，調配物包含約300 mg至約1,000 mg化合物A。在某些實施例中，調配物包含約400 mg至約800 mg化合物A。在某些實施例中，調配物包含約500 mg至約700 mg化合物A。在某些實施例中，

調配物包含至少約600 mg**化合物A**。當劑型在本文中係指毫克重量劑量時，除非另有相反說明，否則其係指**化合物A**之量(即，半硫酸鹽及核苷酸之重量)。舉例而言，約600 mg**化合物A**相當於約550 mg**化合物B**。

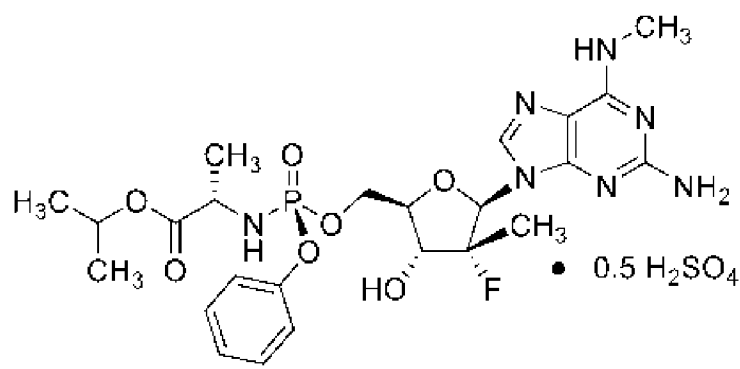
【0017】在具體實施例中，調配物適於經口遞送，例如固體劑型。在某些實施例中，包含**化合物A**形式III之固體劑型在30分鐘內至少約70%、75%、80%、85%或90%可溶於水性介質中。在某些實施例中，包含**化合物A**形式III之固體劑型在20分鐘內大於90%可溶於水性介質中。在某些實施例中，固體劑型包括在30分鐘內約99%或更多可溶於水性介質之**化合物A**形式III。認為固體劑型之高溶出速率及高溶解度經由增加之生物利用度而導致效能增強。

【0018】在其他實施例中，**化合物A**形式III材料因其高純度及穩定性用於製備醫藥組合物，例如以噴霧乾燥之固體分散體或顆粒狀分層固體分散體之形式。

【0019】在本發明之另一態樣，將有效量之**化合物A**形式III投與至有需要之宿主，以治療嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)或嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒(SARS-CoV)。在另一實施例中，將有效量之**化合物A**形式III投與感染受黃病毒科病毒之有需要之宿主，該黃病毒科病毒包括C型肝炎病毒、登革熱病毒、西尼羅病毒、茲卡病毒、黃熱病病毒、或日本腦炎病毒。

【0020】因此，本發明包括以下特徵：

(a) **化合物A**之經分離結晶型式III：



(b) (a)之結晶型式III，其特徵在於包含選自以下之 2θ 值的XRPD圖案： $5.2\pm 0.4^\circ$ 、 $7.3\pm 0.4^\circ$ 、 $8.9\pm 0.4^\circ$ 、 $13.6\pm 0.4^\circ$ 、 $17.0\pm 0.4^\circ$ 、 $19.9\pm 0.4^\circ$ 及 $21.8\pm 0.4^\circ$ ；

(c) (a)之結晶型式III，其特徵在於包含至少六個選自以下之 2θ 值的XRPD圖案： $5.2\pm 0.4^\circ$ 、 $7.3\pm 0.4^\circ$ 、 $8.9\pm 0.4^\circ$ 、 $13.6\pm 0.4^\circ$ 、 $17.0\pm 0.4^\circ$ 、 $19.9\pm 0.4^\circ$ 及 $21.8\pm 0.4^\circ$ ；

(d) (a)之結晶型式III，其特徵在於包含至少五個選自以下之 2θ 值的XRPD圖案： $5.2\pm 0.4^\circ$ 、 $7.3\pm 0.4^\circ$ 、 $8.9\pm 0.4^\circ$ 、 $13.6\pm 0.4^\circ$ 、 $17.0\pm 0.4^\circ$ 、 $19.9\pm 0.4^\circ$ 及 $21.8\pm 0.4^\circ$ ；

(e) (a)之結晶型式III，其特徵在於包含至少四個選自以下之 2θ 值的XRPD圖案： $5.2\pm 0.4^\circ$ 、 $7.3\pm 0.4^\circ$ 、 $8.9\pm 0.4^\circ$ 、 $13.6\pm 0.4^\circ$ 、 $17.0\pm 0.4^\circ$ 、 $19.9\pm 0.4^\circ$ 及 $21.8\pm 0.4^\circ$ ；

(f) (a)之結晶型式III，其特徵在於包含至少三個選自以下之 2θ 值的XRPD圖案： $5.2\pm 0.4^\circ$ 、 $7.3\pm 0.4^\circ$ 、 $8.9\pm 0.4^\circ$ 、 $13.6\pm 0.4^\circ$ 、 $17.0\pm 0.4^\circ$ 、 $19.9\pm 0.4^\circ$ 及 $21.8\pm 0.4^\circ$ ；

(g) (a)之結晶型式III，其特徵在於包含至少兩個選自以下之 2θ 值的XRPD圖案： $5.2\pm 0.4^\circ$ 、 $7.3\pm 0.4^\circ$ 、 $8.9\pm 0.4^\circ$ 、 $13.6\pm 0.4^\circ$ 、 $17.0\pm 0.4^\circ$ 、 $19.9\pm 0.4^\circ$ 及 $21.8\pm 0.4^\circ$ ；

(h) (a)之結晶型式III，其特徵在於包含至少一個選自以下之 2θ 值的XRPD圖案： $5.2\pm 0.4^\circ$ 、 $7.3\pm 0.4^\circ$ 、 $8.9\pm 0.4^\circ$ 、 $13.6\pm 0.4^\circ$ 、 $17.0\pm 0.4^\circ$ 、 $19.9\pm 0.4^\circ$ 及 $21.8\pm 0.4^\circ$ ；

(i) (a)之結晶型式III，其特徵在於包含至少兩個選自以下之 2θ 值的XRPD圖案： $5.2\pm 0.4^\circ$ 、 $8.9\pm 0.4^\circ$ 、 $19.9\pm 0.4^\circ$ 及 $21.8\pm 0.4^\circ$ ；

(j) (a)之結晶型式III，其特徵在於包含至少一個選自以下之 2θ 值的XRPD圖案： $5.2\pm 0.4^\circ$ 、 $8.9\pm 0.4^\circ$ 、 $19.9\pm 0.4^\circ$ 及 $21.8\pm 0.4^\circ$ ；

(k) (a)之結晶型式III，其特徵在於包含至少 2θ 值 $5.2\pm 0.4^\circ$ 及 $21.8\pm 0.4^\circ$ 之XRPD圖案；

(l) (a)之結晶型式III，其特徵在於包含至少 2θ 值 $5.2\pm 0.4^\circ$ 之XRPD圖案；

(m) 實施例(b)-(1)，其中標準偏差係 $\pm 0.3^\circ 2\theta$ ；

(n) 實施例(b)-(1)，其中標準偏差係 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ；

(o) 一種醫藥組合物，其包含如實施例(a)-(l)中任一項之結晶型式III及醫藥上可接受之載劑；

(p) 如(o)之醫藥組合物，其呈適於經口投與之固體劑型；

(q) 如(o)或(p)之醫藥組合物，其中該固體劑型係錠劑；

(r) 如(o)或(p)之醫藥組合物，其中該固體劑型係膠囊；

(s) 如(o)-(r)之醫藥組合物，其遞送介於約200 mg與約1,200 mg之間之化合物A形式III；

(t) 如(o)-(r)之醫藥組合物，其遞送介於約400 mg與約1,000 mg之間之化合物A形式III；

(u) 如(o)-(r)之醫藥組合物，其遞送介於約500 mg與約800 mg之間

之化合物A形式III；

(v) 如(o)-(r)之醫藥組合物，其遞送至少約400 mg化合物A形式III；

(w) 如(o)-(r)之醫藥組合物，其遞送至少約500 mg化合物A形式III；

(x) 如(o)-(r)之醫藥組合物，其遞送至少約600 mg化合物A形式III；

(y) 如(o)-(r)之醫藥組合物，其遞送至少約700 mg化合物A形式III；

(z) 如(o)-(y)之醫藥組合物，其係每天投與一次；

(aa) 如(o)-(y)之醫藥組合物，其係每天投與兩次；

(bb) 如(o)-(y)之醫藥組合物，其係每天投與至少兩次；

(cc) 如(o)-(aa)之醫藥組合物，其係使用化合物A形式II來製備而無需進一步處理；

(dd) 如(o)-(aa)之醫藥組合物，其中至少約90%之錠劑在30分鐘內溶解於水性溶劑中。

(ee) 如實施例(o)-(aa)之醫藥組合物，其中該劑型在20分鐘內至少約98%溶解。

(ff) 如實施例(o)-(aa)之醫藥組合物，其中該劑型在20分鐘內至少約99%溶解。

(gg) 如實施例(o)-(ff)之醫藥組合物，其在環境溫度下在1年內保持至少約90%純度。

(hh) 如實施例(o)-(ff)之醫藥組合物，其在環境溫度下在1年內保持

至少約98%純度。

(ii) 如實施例(o)-(ff)之醫藥組合物，其在環境溫度下在1年內保持至少約99%純度。

(jj) 如實施例(o)-(ii)之醫藥組合物，其不需要冷凍儲存。

(kk) 一種噴霧乾燥之固體分散體，其係使用化合物A形式III製備；

(ll) 一種顆粒狀分層固體分散體，其係使用化合物A形式III製備；

(mm) 一種治療SARS-CoV-2或SARS-CoV之方法，其包含向有需要之宿主投與有效量之視情況於醫藥上可接受之載劑中之實施例(a)-(n)中任一項之結晶型式III、實施例(o)-(jj)之醫藥組合物或實施例(kk)或(ll)之固體分散體；

(nn) 一種治療HCV之方法，其包含向有需要之宿主投與有效量之視情況於醫藥上可接受之載劑中之實施例(a)-(n)中任一項之結晶型式III、實施例(o)-(jj)之醫藥組合物或實施例(kk)或(ll)之固體分散體；

(oo) 一種治療黃病毒科病毒之方法，其包含向有需要之宿主投與有效量之視情況於醫藥上可接受之載劑中之實施例(a)-(n)中任一項之結晶型式III、實施例(o)-(jj)之醫藥組合物或實施例(kk)或(ll)之固體分散體；

(pp) 如實施例(mm)-(oo)中任一項之方法，其中該結晶型式III係以適於經口投與之劑型投與；

(qq) 如實施例(mm)-(pp)中任一項之方法，其中該宿主係人類；

(rr) 如實施例(a)-(n)中任一項之結晶型式III、實施例(o)-(jj)之醫藥組合物、或實施例(kk)或(ll)之固體分散體，視情況於醫藥上可接受之載劑中，用於治療有需要之宿主之SARS-CoV-2或SARS-CoV；

(ss) 如實施例(a)-(n)中任一項之結晶型式III、實施例(o)-(jj)之醫藥

組合物、或實施例(kk)或(ll)之固體分散體，視情況於醫藥上可接受之載劑中，用於治療有需要之宿主之HCV；

(tt) 如實施例(a)-(n)中任一項之結晶型式III、實施例(o)-(jj)之醫藥組合物、或實施例(kk)或(ll)之固體分散體，視情況於醫藥上可接受之載劑中，用於治療有需要之宿主之黃病毒科病毒；

(uu) 如實施例(rr)-(tt)中任一項之結晶型式III或固體分散體，其中該宿主係人類。

(vv) 如實施例(a)-(n)中任一項之結晶型式III、實施例(o)-(jj)之醫藥組合物、或實施例(kk)或(ll)之固體分散體之用途，視情況於醫藥上可接受之載劑中，用於製造用於治療有需要之宿主之SARS-CoV-2或SARS-CoV的藥劑；

(ww) 如實施例(a)-(n)中任一項之結晶型式III、實施例(o)-(jj)之醫藥組合物、或實施例(kk)或(ll)之固體分散體之用途，視情況於醫藥上可接受之載劑中，用於製造用於治療有需要之宿主之HCV的藥劑；

(xx) 如實施例(a)-(n)中任一項之結晶型式III、實施例(o)-(jj)之醫藥組合物、或實施例(kk)或(ll)之固體分散體之用途，視情況於醫藥上可接受之載劑中，用於製造用於治療有需要之宿主之黃病毒科病毒的藥劑；

(yy) 如(vv)-(xx)之用途，其中該宿主係人類。

(zz) 化合物A形式III之製造，其包括使半硫酸鹽AT-527在丙酮中成漿、去除該丙酮、在庚烷中成漿且然後乾燥之步驟。

(aaa) 化合物A形式III之製造，其包括在熱丙酮中成漿、冷卻並過濾以得到濕濾餅，然後將其在冷卻之庚烷中成漿，過濾並乾燥。

(bbb) 化合物A形式III之製造，其包括在甲醇及丙酮中結晶。

(ccc) 化合物A形式III之製造，其係藉由溶解於甲醇中且然後緩慢添加丙酮、之後加熱、冷卻且然後過濾來達成。

【圖式簡單說明】

【0021】

圖1係如實例1中所述之濕化合物A形式III之XRPD圖案。標記之峰對應於表1中之峰。x軸係以度數量測之 2θ ，且y軸係以計數量測之強度。

圖2係如實例1中所述之乾化合物A形式III之XRPD圖案。標記之峰對應於表2中之峰。x軸係以度數量測之 2θ ，且y軸係以計數量測之強度。

圖3係如實例2中所述之化合物A形式I、形式II、形式III、形式IV及形式V之XRPD圖案之疊加。形式III係結晶的，而形式I-II及IV-V在特徵上更加非晶形。x軸係以度數量測之 2θ ，且y軸係以計數量測之強度。

圖4係如實例2中所述之乾化合物A形式I之XRPD圖案。x軸係以度數量測之 2θ ，且y軸係以計數量測之強度。

圖5係如實例2中所述之乾化合物A形式II之XRPD圖案。x軸係以度數量測之 2θ ，且y軸係以計數量測之強度。

圖6係如實例2中所述之乾化合物A形式IV之XRPD圖案。x軸係以度數量測之 2θ ，且y軸係以計數量測之強度。

圖7係如實例2中所述之乾化合物A形式V之XRPD圖案。x軸係以度數量測之 2θ ，且y軸係以計數量測之強度。

圖8係如實例3中所述之乾化合物A形式III之XRPD圖案。x軸係以度數量測之 2θ ，且y軸係以計數量測之強度。

圖9係如實例4中所述之乾化合物A形式III之XRPD圖案。x軸係以度數量測之 2θ ，且y軸係以計數量測之強度。

【實施方式】**【0022】****相關申請案之交叉參考**

本申請案主張於2021年1月26日提出申請之美國臨時申請案63/141，789之權益。出於所有目的，該申請案之全部內容以引用方式併入本文中。

無法提前預測化合物係以結晶型式或一種以上固體形式存在，或者以何種溶劑合物存在，或者若一或多種存在，任何固體形式之各種性質可能如何。亦不能預測特定型式之性質是否對治療劑型有利。作為一個實例，藥物利托那韋(ritonavir)以一種型式有活性，而以另一形式無活性，且無活性之形式係更穩定的。

【0023】**I. 定義**

「患者」或「宿主」或「個體」係需要醫學治療之人類或非人類動物。通常，宿主係人類。「患者」或「宿主」或「個體」亦係指例如哺乳動物、靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、鳥及諸如此類。

【0024】術語「預防性」或「防治性」在使用時係指投與活性化合物以預防本文所述之病毒感染、降低其發生或復發之可能性，或相對於不進行該治療之感染，使新感染最小化。本發明包括治療及預防性或防治性療法。在一個實施例中，將活性化合物投與至已暴露於病毒感染並因此處於感染病毒感染風險下之宿主。在另一替代實施例中，提供預防傳播之方法，其包括在暴露於可被感染之人群之前，包括在旅行或公共活動或會議

期間，包括(例如)在可傳播情況之前最多3天、5天、7天、10天、12天、14天或更多天，向人類投與有效量之本文所述之化合物中之一者達足夠長之時間。

【0025】術語「共投與 (coadminister)」、「共投與 (coadministration)」或「組合」用於闡述**化合物A**形式III與至少一種其他抗病毒活性劑之組合投與。共投與之時間最好由治療患者之醫學專家決定。有時期望同時投與該等試劑。或者，選擇用於組合療法之藥物可在不同時間投與給患者。當然，當存在一種以上病毒或其他感染或其他病況時，本發明化合物可與其他藥劑組合，以根據需要治療其他感染或病況。

【0026】「劑型」意指活性劑之投與單位。劑型之非限制性實例包括錠劑、膠囊及凝膠帽。

【0027】「醫藥組合物」係包含結晶**化合物A**形式III及至少一種其他物質(例如載劑)之組合物。醫藥組合物視情況含有一種以上活性劑。

【0028】「載劑」意指在醫藥組合物中與結晶**化合物A**形式III一起提供之稀釋劑、賦形劑或媒劑。

【0029】「醫藥上可接受之賦形劑」意指可用於製備醫藥組合物/組合之賦形劑，其通常係安全的，足夠無毒，且在生物學上或其他方面皆並非不期望的。

【0030】如本文所用術語「分離之」係指實質上純形式之材料。分離之化合物沒有大大地影響化合物之性質之另一組分。在特定實施例中，分離形式之純度係至少60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%。

【0031】如本文所用「正鏈RNA病毒」意指含有由核糖核酸製得之單鏈基因體之病毒。此基因體係「正鏈」，即RNA可直接轉移成蛋白質，

而不需要合成互補鏈。正鏈RNA病毒之非限制性實例包括網巢病毒目(Nidovirales) (包括以下科：動脈炎病毒科(*Arteviridae*)、冠狀病毒科(*Coronaviridae*)、中等套病毒科(*Mesoniviridae*)及桿狀套病毒科(*Roniviridae*))、小核糖病毒目(Picornavirales) (包括以下科：二順反子病毒科(*Dicistroviridae*)、絲狀病毒科(*Ifaviridae*)、海洋RNA病毒科(*Marnaviridae*)、小核糖核酸病毒科(*Picornaviridae*)及伴生豇豆病毒科(*Secoviridae*))、蕪菁黃花葉病毒目(Tymovirales) (包括以下科： α 彎曲病毒科(*Alphaflexivirida*)、 β 彎曲病毒科(*Betaflexiviridae*)、 γ 彎曲病毒科(*Gammaflexiviridae*)及蕪菁變黃鑲嵌病毒科(*Tymoviridae*))、 α 四病毒科(*Alphatetraviridae*)、蜂窩狀病毒科(*Alvernaviridae*)、星狀病毒科(*Astroviridae*)、桿菌狀核糖核酸病毒科(*Barnaviridae*)、布尼亞病毒科(*Benyviridae*)、雀麥花葉病毒科(*Bromoviridae*)、杯狀病毒科(*Caliciviridae*)、卡爾莫四病毒科(*Carmotetraviridae*)、修道院病毒科(*Closteroviridae*)、黃病毒科(*Flaviviridae*)、鐮孢菌病毒科(*Fusariviridae*)、肝炎病毒科(*Hepeviridae*)、光滑噬菌體科(*Leviviridae*)、黃症病毒科(*Luteoviridae*)、裸露核糖病毒科(*Narnaviridae*)、野田病毒科(*Nodaviridae*)、派氏病毒科(*Permutotetraviridae*)、馬鈴薯Y病毒科(*Potyviridae*)、披膜病毒科(*Togaviridae*)、西紅柿叢矮病毒科(*Tombusviridae*)及帚狀病毒科(*Virgaviridae*)。

【0032】

II. 化合物A及化合物B

化合物A先前揭示於以下中：分配給Atea Pharmaceuticals之美國專

利第10,519,186號、第10,894,804號及第10,906,928號；及PCT申請案WO 2018/144640、WO 2019/200005及WO 2020/117966。化合物A係化合物B之半硫酸鹽。

【0033】 化合物B (((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-胺基-6-(甲基胺基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙基酯)及化合物B之合成先前闡述於以下中：分配給Atea Pharmaceuticals 之美國專利第9,828,410號、第10,000,523號、第10,005,811號、第10,239,911號、第10,815,266號、第10,870,672號、第10,870,673號及第10,875,885號及PCT申請案WO 2016/144918、WO 2018/048937、WO 2019/200005及WO 2020/117966。

【0034】 現在提供化合物A之有利的結晶及穩定形式，即型式III。亦提供其他形式，即形式I-II及IV-V。形式III展現優於非晶形化合物A之優異溶解度。由形式III產生之錠劑在20分鐘內溶解99%，而噴霧乾燥之非晶形物質需要> 60分鐘才能溶解99%。此增強之溶解性提供更高之暴露及臨床效能。

【0035】 在另一實施例中，化合物A形式III用作高純度製造中間體。形式III作為製造中間體係有利的，此乃因其已顯示驚人地穩定。環境條件下之穩定性研究顯示，在12個月內純度沒有可量測之下降。

【0036】 在某些實施例中，化合物A形式III在40°C ± 2°C、75% RH ± 5% RH下在一個月之過程內穩定。

【0037】 在某些實施例中，化合物A形式III在40°C ± 2°C、75% RH ± 5% RH下在兩個月之過程內穩定。

【0038】 在某些實施例中，化合物A形式III在40°C ± 2°C、75% RH

± 5% RH下在三個月之過程內穩定。

【0039】在某些實施例中，在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、75% RH ± 5% RH下儲存三個月後，化合物A形式III之純度藉由HPLC-UV >90%。

【0040】在某些實施例中，在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、75% RH ± 5% RH下儲存三個月後，化合物A形式III具有<0.05%雜質。

【0041】在某些實施例中，在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、75% RH ± 5% RH下儲存三個月後，化合物A形式III含有<1.1%水。

【0042】在某些實施例中，化合物A形式III在環境條件下在一年之過程內穩定。

【0043】在某些實施例中，化合物A形式III在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、60% RH ± 5% RH下在一個月之過程內穩定。

【0044】在某些實施例中，化合物A形式III在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、60% RH ± 5% RH下在兩個月之過程內穩定。

【0045】在某些實施例中，化合物A形式III在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、60% RH ± 5% RH下在三個月之過程內穩定。

【0046】在某些實施例中，在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、60% RH ± 5% RH下儲存三個月後，化合物A形式III之純度藉由HPLC-UV >90%。

【0047】在某些實施例中，在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、60% RH ± 5% RH下儲存三個月後，化合物A形式III具有<0.05%雜質。

【0048】在某些實施例中，在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、60% RH ± 5% RH下儲存三個月後，化合物A形式III含有<1.0%水。

【0049】本發明之一個態樣係化合物A之經分離型式III：

$10.4\pm 0.2^\circ$ $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及
 $21.8\pm 0.2^\circ$ ；

(f) 至少五個選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、
 $10.4\pm 0.2^\circ$ $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及
 $21.8\pm 0.2^\circ$ ；

(g) 至少三個選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、
 $10.4\pm 0.2^\circ$ $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及
 $21.8\pm 0.2^\circ$ ；

(h) 至少兩個選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、
 $10.4\pm 0.2^\circ$ $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及
 $21.8\pm 0.2^\circ$ ；

(i) 至少一個選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、
 $10.4\pm 0.2^\circ$ $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及
 $21.8\pm 0.2^\circ$ ；

(j) 包括至少為或選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm$
 0.2° 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ ；

(k) 至少四個包括至少為或選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm$
 0.2° 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ ；

(l) 至少三個包括至少為或選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm$
 0.2° 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ ；

(m) 至少一個選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、
 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ ；

(n) 至少一個選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及

21.8±0.2°；

- (o) 至少一個選自以下之2θ值：5.2±0.2°、8.9±0.2°及21.8±0.2°；
- (p) 至少一個選自以下之2θ值：5.2±0.2°及21.8±0.2°；
- (q) 至少5.2±0.2°之2θ值；
- (r) 實施例(a)-(q)中之任一項，其中標準偏差係±0.3° 2θ；及
- (s) 實施例(a)-(q)中之任一項，其中標準偏差係±0.4° 2θ。

【0051】 在替代實施例中，**化合物A**形式III係濕的且特徵在於實質上類似於圖1中所述之XRPD圖案的XRPD圖案。在一個實施例中，濕**化合物A**形式III之特徵在於包含至少5個、6個、7個、8個、9個或10個選自表1之2θ值的XRPD圖案。在一個實施例中，**化合物A**形式III之特徵在於包含以下之XRPD圖案：

(a) 至少為或選自以下之2θ值：5.2±0.2°、7.0±0.2°、7.3±0.2°、8.7±0.2°、10.3±0.2°、13.6 ±0.2°、16.8±0.2°、19.9±0.2°、21.8±0.2°及24.7±0.2°；

(b) 至少兩個、三個或四個選自以下之2θ值：5.2±0.2°、7.0±0.2°、7.3±0.2°、8.7±0.2°、10.3±0.2°、13.6 ±0.2°、16.8±0.2°、19.9±0.2°、21.8±0.2°及24.7±0.2°；

(c) 至少五個、六個或七個選自以下之2θ值：5.2±0.2°、7.0±0.2°、7.3±0.2°、8.7±0.2°、10.3±0.2°、13.6 ±0.2°、16.8±0.2°、19.9±0.2°、21.8±0.2°及24.7±0.2°；

(d) 至少八個、九個或十個選自以下之2θ值：5.2±0.2°、7.0±0.2°、7.3±0.2°、8.7±0.2°、10.3±0.2°、13.6 ±0.2°、16.8±0.2°、19.9±0.2°、21.8±0.2°及24.7±0.2°；

- (e) 包括至少為或選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ ；
- (f) 至少一個選自以下之 2θ 值 $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ ；
- (g) $5.2\pm 0.2^\circ$ 之 2θ 值；
- (h) 實施例(a)-(g)中之任一者，其中標準偏差係 $\pm 0.3^\circ 2\theta$ ；及
- (i) 實施例(a)-(g)中之任一者，其中標準偏差係 $\pm 0.4^\circ 2\theta$ 。

【0052】化合物A形式III可使用選擇性結晶來製備。該方法可藉由視情況在一或多種包含化合物A形式III之晶種存在下在提供化合物A形式III結晶之條件下處理包含一或多種適宜溶劑及化合物A之溶液來實施。選擇性結晶可在任何適宜有機溶劑中實施。舉例而言，其可在非質子溶劑、質子溶劑或其混合物中實施。質子溶劑之實例包括水、甲醇及乙醇。非質子溶劑之實例包括丙酮、二氯甲烷及二噁烷。

【0053】在一個實施例中，結晶係在甲醇及丙酮之混合物中實施。

【0054】在某些實施例中，化合物A之結晶型係形式I。

【0055】在某些實施例中，化合物A之結晶型係形式II。

【0056】在某些實施例中，化合物A之結晶型係形式III。

【0057】在某些實施例中，化合物A之結晶型係形式IV。

【0058】在某些實施例中，化合物A之結晶型係形式V。

【0059】在某些實施例中，結晶化合物A形式III係自丙酮及庚烷結晶。

【0060】在某些實施例中，結晶化合物A形式III係自丙酮及己烷結晶。

【0061】在某些實施例中，結晶化合物A形式III係自甲醇及丙酮結

晶。

【0062】在某些實施例中，結晶化合物A形式II係自乙醇及丙酮結晶。

【0063】在某些實施例中，結晶化合物A形式III係自正丙醇及丙酮結晶。

【0064】在某些實施例中，結晶化合物A形式III係自異丙醇及丙酮結晶。

【0065】在某些實施例中，結晶化合物A形式III係自甲醇及二氯甲烷結晶。

【0066】在某些實施例中，結晶化合物A形式III係自甲醇及二噁烷結晶。

【0067】在某些實施例中，結晶化合物A形式III係在介於約20°C與約55°C之間下結晶。

【0068】在一個實施例中，首先自游離鹼化合物B使用硫酸形成化合物A。在一個實施例中，將化合物B溶解於溶劑中且添加硫酸以得到化合物A。然後使化合物A結晶以得到形式III。

【0069】選擇性結晶可在例如約20°C至約50°C、約20°C至約40°C或約20°C至約30°C範圍內之溫度下實施。

【0070】化合物A之合成闡述於‘186、‘804及‘928專利中。化合物A之製備之一種非限制闡釋性方法包括

(i) 在燒瓶或容器中將化合物B溶解於有機溶劑(例如丙酮、乙酸乙酯、甲醇、乙腈、或醚或諸如此類)中之第一步驟；

(iii) 在環境溫度或稍微升高或降低之溫度(例如23-35°C)下，向步驟

(i)之化合物**B**之溶液中逐滴添加滴加 H_2SO_4 ；

(iv) 例如在環境溫度或稍微升高或降低之溫度下攪拌步驟(iii)之反應，直至形成化合物**A**之沈澱；

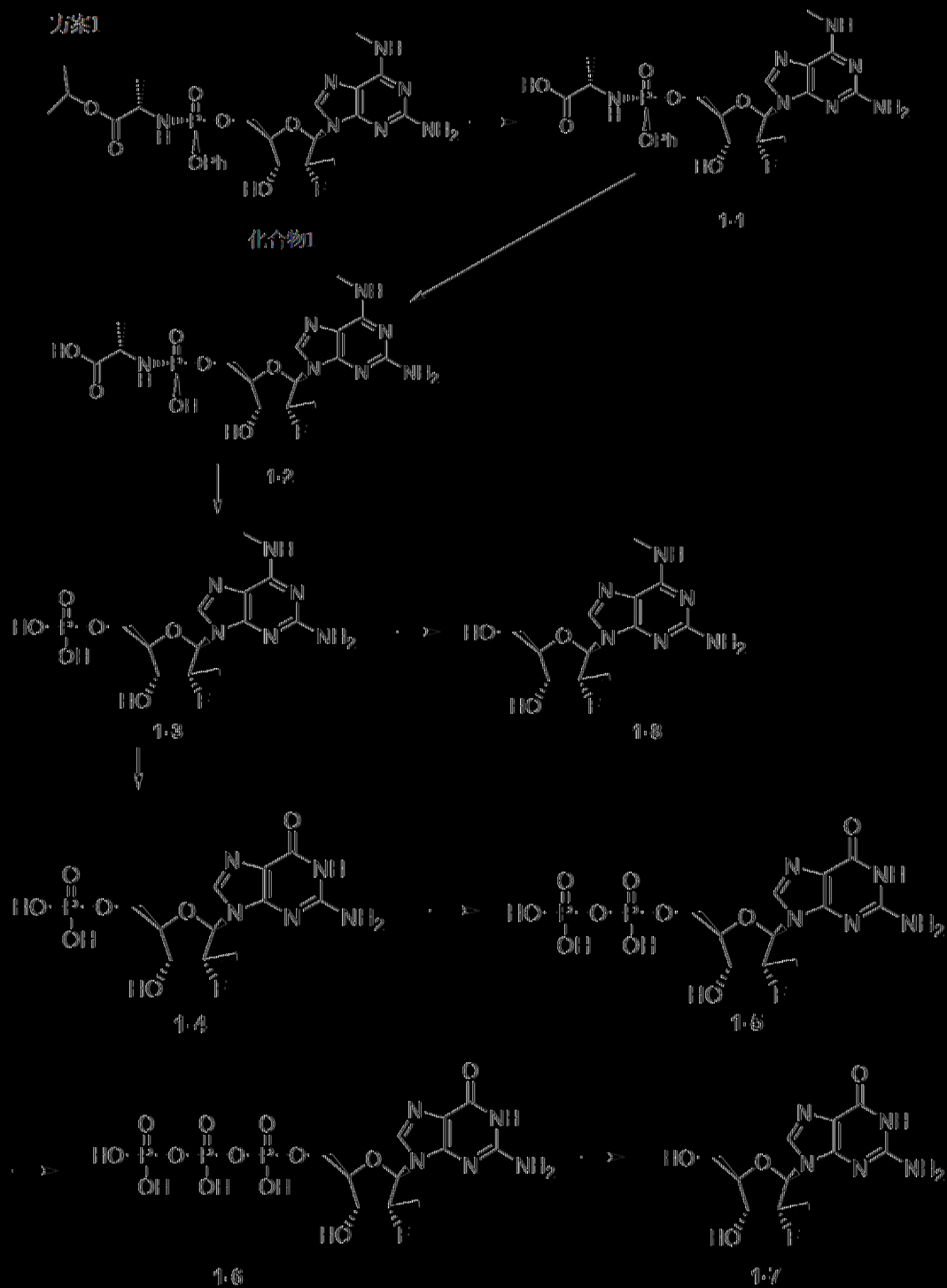
(v) 視情況過濾自步驟(iv)得到之沈澱，並用有機溶劑洗滌；及

(vi) 視情況在例如 $55^\circ C$ 、 $56^\circ C$ 、 $57^\circ C$ 、 $58^\circ C$ 、 $59^\circ C$ 或 $60^\circ C$ 之升高溫度下、視情況在真空中乾燥所得化合物**A**。

【0071】在一個實施例中，步驟(i)之溶劑係丙酮。

【0072】亦分配給Atea Pharmaceuticals之美國專利第10,874,687號闡述化合物**B**及化合物**A**用於治療SARS-CoV-2之用途。化合物**A**係一種經口投與之藥物，目前正在對中度COVID-19之住院患者進行2期臨床試驗研究。化合物**A**係對抗COVID-19之主要藥物且其經口遞送之能力促進其在全世界患者中之應用。

【0073】下文方案1提供化合物**B**之代謝路徑，其包括胺基磷酸酯(化合物**B**)之初始去酯化以形成代謝物**1-1**，其自發分解成代謝物**1-2**。代謝物**1-2**接著轉化為 N^6 -甲基-2,6-二胺基嘌呤-5'-單磷酸衍生物(代謝物**1-3**)，其又代謝成游離5'-羥基- N^6 -甲基-2,6-二胺基嘌呤核苷(代謝物**1-8**)及呈5'-單磷酸形式之磷酸二氫((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羥基-4-甲基四氫呋喃-2-基)甲基酯(代謝物**1-4**)。代謝物**1-4**合成代謝成相應二磷酸酯(代謝物**1-5**)及然後活性三磷酸酯衍生物(代謝物**1-6**)。5'-三磷酸酯可進一步代謝以產生2-胺基-9-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-氟-4-羥基-5-(羥基甲基)-3-甲基四氫呋喃-2-基)-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮(**1-7**)。代謝物**1-7**在血漿中係可量測的，且因此係活性三磷酸酯(**1-6**)之代用品，該活性三磷酸酯在血漿中係不可量測的。



(0074)

100C. 醫藥組合物及劑型

本文所述之分離之化合物A形式100C固體劑型可以有效量投與給宿主，以使用實現期望治療結果之任何適宜方法來治療本文所述之病症中之任一者。當然，化合物A形式100C投與之量及時間將取決於所治療之宿主。

監管醫學專家之指示、暴露之時程、投與方式、特定活性化合物之藥物動力學性質以及開處醫師之判斷。因此，由於宿主與宿主之間之可變性，下文給出之劑量係指南，且醫生可滴定化合物之劑量，以實現醫生認為適合宿主之治療。在考慮期望之治療程度時，醫師可平衡各種因素，例如宿主之年齡及體重、預先存在之疾病之存在以及其他疾病之存在。

【0075】 醫藥組合物可調配為任何醫藥上有用之形式，例如丸劑、膠囊、錠劑、經皮貼劑、皮下貼劑、乾粉末、吸入調配物、醫療裝置、栓劑、經頰或舌下調配物。一些劑型(例如錠劑及膠囊)細分成適當大小之單位劑量，其含有適當量之活性成分，例如實現期望目的之有效量。

【0076】 本文所述**化合物A**形式III之治療有效劑量將由健康照護從業者根據患者之病況、大小及年齡以及遞送途徑來確定。一般而言，端視所用之化合物、所治療之病況或感染以及投與途徑而定，醫藥劑型中**化合物A**形式III之治療有效量可在患者每天約0.001 mg/kg至約100 mg/kg或更高之範圍內，更通常每天略低於約0.1 mg/kg至高於約25 mg/kg或更多得多。端視藥劑在患者中之藥物動力學而定，**化合物A**形式III通常以患者每天約0.1 mg/kg至約15 mg/kg範圍內之量投與。此劑量範圍通常產生活性化合物之有效血液含量濃度，其範圍可為約0.001微克/cc至約100微克/cc、約0.05微克/cc至約100微克/cc患者之血液。除非另有相反說明，否則當本文之劑型係指毫克重量劑量時，其係指**化合物A**之量(即半硫酸鹽及核苷酸之重量)。舉例而言，約600 mg**化合物A**相當於約550 mg**化合物B**。

【0077】 在某些非限制性實施例中，**化合物A**形式III可以固體劑型以約250微克至高達約800毫克或更多之量每天至少一次、兩次或三次投

與。舉例而言，根據健康照護提供者之指導，至少約5毫克、10毫克、20毫克、25毫克、50毫克、75毫克、100毫克、150毫克、200毫克、250毫克、300毫克、350毫克、400毫克、450毫克、500毫克、550毫克、600毫克、650毫克、700毫克、750毫克或800毫克或更多，每天一次、兩次、三次或最多四次。化合物A形式III通常經口投與，但亦可非經腸、局部或以栓劑形式投與，以及鼻內、作為鼻噴霧或如本文所述之其他方式投與。更通常，化合物A形式III可以錠劑、膠囊、乳液、植入物、顆粒、球體、乳膏、軟膏劑、栓劑、可吸入形式、經皮形式、經頰、舌下、局部、凝膠、黏膜及諸如此類形式投與。

【0078】在某些實施例中，醫藥組合物呈單位劑型中含有約1 mg至約2000 mg、約10 mg至約1000 mg、約100 mg至約800 mg、約200 mg至約600 mg、約300 mg至約500 mg、約400 mg至約450 mg、約450 mg至約500 mg、約500 mg至約550 mg、約550至約600 mg、約550 mg至約650 mg或約600至約650 mg化合物A形式III之劑型。

【0079】在某些實施例中，醫藥組合物呈含有約100 mg至約750 mg、約150 mg至約600 mg或約200 mg至約550 mg之劑型。

【0080】在某些實施例中，醫藥組合物呈單位劑型中含有高達約10 mg、約50 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg、約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700 mg、約725 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950

mg、約975 mg或約1000 mg或更多化合物A形式III之劑型、例如固體劑型。

【0081】 在一個實施例中，化合物A形式III係以遞送至少約300 mg之劑型投與。在一個實施例中，化合物A形式III係以遞送至少約400 mg之劑型投與。在一個實施例中，化合物A形式III係以遞送至少約500 mg之劑型投與。在一個實施例中，化合物A形式III係以遞送至少約600 mg之劑型投與。在一個實施例中，化合物A形式III係以遞送至少約700 mg之劑型投與。在一個實施例中，化合物A形式III係以遞送至少約800 mg之劑型投與。

【0082】 在一個實施例中，化合物A形式III每天投與一次。在一個實施例中，化合物A形式III每天投與兩次。在一個實施例中，化合物A形式III每天投與三次、四次或更多次。在一個實施例中，化合物A形式III係以遞送至少約600 mg之劑型投與，每天兩次。

【0083】 在某些實施例中，化合物A形式III係以遞送初始劑量(或負荷劑量)、之後至少約300 mg、至少約350 mg、至少約400 mg、至少約450 mg、至少約500 mg、至少約550 mg、至少約650 mg或至少約750 mg之維持劑量之劑型投與，且該劑量每天服用一次或兩次。在一個實施例中，負荷劑量係維持劑量之約1.5倍、約2倍、約2.5倍或3倍。在一個實施例中，負荷劑量在第一維持劑量之前投與一次、兩次、三次、四次或更多次。在一個實施例中，化合物A形式III係以1200 mg之負荷劑量、之後600 mg之維持劑量投與，每天兩次。

【0084】 例如，對於COVID-19感染之治療，以下給藥方案係說明性的。在主要實施例中，化合物A每天提供一次、兩次或三次，持續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或20天或更多天。在某些實施例中，**化合物A**形式III每天至少投與兩次，持續高達12天。在某些實施例中，**化合物A**形式III每天至少投與兩次，持續高達10天。在某些實施例中，**化合物A**形式III每天至少投與兩次，持續高達8天。在某些實施例中，**化合物A**形式III每天至少投與兩次，持續高達6天。在某些實施例中，**化合物A**形式III每天至少投與兩次，持續高達5天。在某些實施例中，**化合物A**形式III每天至少投與兩次，持續高達1週、2週或3週。

【0085】對於HCV感染或可能其他RNA病毒感染，根據醫療專家之意見，較長之給藥方案可為有用的。在某些實施例中，**化合物A**形式III每天至少投與一次，持續至少3週或4週。在某些實施例中，**化合物A**形式III每天至少投與一次，持續至少6週。在某些實施例中，**化合物A**形式III每天至少投與一次，持續至少8週。在某些實施例中，**化合物A**形式III每天至少投與一次，持續至少10週。在某些實施例中，**化合物A**形式III每天至少投與一次，持續至少12週。在一個實施例中，至少約700 mg**化合物A**形式III每天至少投與一次，持續高達6週。在一個實施例中，至少約600 mg**化合物A**形式III每天至少投與一次，持續高達6週。在一個實施例中，至少約500 mg**化合物A**形式III每天至少投與一次，持續高達6週。在一個實施例中，至少約400 mg**化合物A**形式III每天至少投與一次，持續高達6週。在一個實施例中，至少300 mg**化合物A**形式III每天至少投與一次，持續高達6週。在一個實施例中，至少200 mg**化合物A**形式III每天至少投與一次，持續高達6週。在一個實施例中，至少100 mg**化合物A**形式III每天至少投與一次，持續高達6週。

【0086】**化合物A**形式III可經口、局部、非經腸、藉由吸入或噴霧、舌下、經由植入物、經皮、經由經頰投與、經直腸、肌內、吸入、主動脈內、顱內、真皮下、腹膜內、皮下、經鼻、舌下或直腸或藉由其他方式以含有習用醫藥上可接受之載劑之劑量單位調配物投與。

【0087】根據目前揭示之方法，用於投與之固體經口劑型可呈任何期望形式，其中**化合物A**形式III作為固體係穩定的。在某些實施例中，**化合物A**形式III以固體微粒或奈米顆粒遞送。當經由吸入投與時，分離之**化合物A**形式III可呈具有任何期望粒徑之複數個固體顆粒或小滴之形式。

【0088】可使用相轉化方法由本文所述之**化合物A**形式III形成顆粒。在此方法中，將**化合物A**形式III溶解於適宜溶劑中，並將溶液傾倒至強非溶劑中，使化合物在有利條件下自發產生微粒或奈米顆粒。該方法可用於產生大範圍大小之奈米顆粒，包括例如奈米顆粒至微粒，其通常具有窄的粒徑分佈。

【0089】在替代實施例中，使**化合物A**形式III經受研磨過程(包括但不限於手工研磨、轉子研磨、球磨研磨及噴射研磨)，以獲得微粒及奈米顆粒。

【0090】在一個實施例中，顆粒介於約0.1 nm至約10,000 nm之間、介於約1 nm至約1000 nm之間、介於約10 nm與1000 nm之間、介於約1與100 nm之間、介於約1與10 nm之間、介於約1與50 nm之間、介於約100 nm與800 nm之間、介於約400 nm與600 nm之間，或為約500 nm。在一個實施例中，微粒不超過約0.1 nm、0.5 nm、1.0 nm、5.0 nm、10 nm、25 nm、50 nm、75 nm、100 nm、150 nm、200 nm、250 nm、300 nm、400 nm、450 nm、500 nm、550 nm、600 nm、650 nm、700 nm、

750 nm、800 nm、850 nm、900 nm、950 nm、1000 nm、1250 nm、1500 nm、1750 nm或2000 nm。

【0091】醫藥調配物可包含由**化合物A**形式III在任何醫藥上可接受之載劑中製得之活性劑型。

【0092】載劑包括賦形劑及稀釋劑，且必須具有足夠高之純度及足夠低之毒性，以使其適於投與至所治療之患者。載劑可係惰性的，或其可具有其自身之醫藥益處。與化合物結合使用之載劑之量足以為每單位劑量之化合物提供實際量之投與物質。

【0093】載劑之種類包括(但不限於)黏合劑、緩衝劑、著色劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、矯味劑、滑動劑、潤滑劑、防腐劑、穩定劑、表面活性劑、製錠劑及潤濕劑。一些載劑可列入超過一個種類中，例如，植物油可在一些調配物中用作潤滑劑，而在其他調配物中用作稀釋劑。實例性醫藥上可接受之載劑包括糖、澱粉、纖維素、粉末狀黃蓍膠、麥芽、明膠；滑石及植物油。醫藥組合物中可包括可選活性劑，其實質上不會干擾本發明化合物之活性。

【0094】在形式III結晶化合物用於醫藥調配物中之情況下，端視預期投與方式而定，醫藥組合物可呈**化合物A**形式III在其中穩定之固體形式或半固體劑型之形式，例如錠劑、栓劑、丸劑、膠囊、粉末或諸如此類，較佳為適於精確劑量之單次投與之單位劑型。組合物將包括有效量之所選藥物與醫藥上可接受之載劑之組合，且另外可包括其他醫藥劑、佐劑、稀釋劑、緩衝劑及諸如此類。

【0095】因此，本發明之組合物可作為醫藥調配物投與，包括適於經口(包括經頰及舌下)、直腸、鼻、局部、肺、陰道投與之彼等，或者以

適於藉由吸入或吹入投與之形式投與。較佳投與方式係使用可根據患病程度調整之便利日劑量方案之經口投與。對於固體組合物，習用無毒固體載劑包括(例如)藥物級之甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂及諸如此類。

【0096】 在另一實施例中，使用滲透增強賦形劑，包括聚合物，例如：聚陽離子(幾丁聚醣及其四級銨衍生物、聚L-精胺酸、胺化明膠)；多陰離子(N-羧基甲基幾丁聚醣、聚丙烯酸)；及硫醇化聚合物(羧甲基纖維素-半胱胺酸、聚卡波非(polycarbophil)-半胱胺酸、幾丁聚醣-硫代丁基脒、幾丁聚醣-巯基乙酸、幾丁聚醣-麩胱甘肽偶聯物)。

【0097】 對於經口投與，組合物通常採取錠劑或膠囊之形式。錠劑及膠囊係較佳之經口投與形式。經口使用之錠劑及膠囊可包括一或多種常用載劑，例如乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，例如硬脂酸鎂。通常，本發明之組合物可與經口、無毒、醫藥上可接受之惰性載劑(例如乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露醇、山梨醇及諸如此類)組合。另外，在期望或需要時，適宜黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑亦可納入混合物中。適宜黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(例如阿拉伯膠、黃蓍膠或藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及諸如此類。用於該等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及諸如此類。崩解劑包括(不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠及諸如此類。

【0098】 在某些實施例中，甘露醇用作賦形劑。

【0099】 在某些實施例中，矽化微晶纖維素用作賦形劑。

【0100】在某些實施例中，膠狀二氧化矽用作賦形劑。

【0101】在某些實施例中，交聯羧甲基纖維素鈉用作賦形劑。

【0102】在某些實施例中，硬脂酸鎂用作賦形劑。

【0103】在某些實施例中，矽化微晶纖維素用作顆粒內賦形劑。

【0104】在某些實施例中，矽化微晶纖維素用作顆粒外賦形劑。

【0105】在某些實施例中，交聯羧甲基纖維素鈉用作顆粒內賦形劑。

【0106】在某些實施例中，交聯羧甲基纖維素鈉用作顆粒外賦形劑。

【0107】在某些實施例中，硬脂酸鎂用作顆粒內賦形劑。

【0108】在某些實施例中，硬脂酸鎂用作顆粒外賦形劑。

【0109】在某些實施例中，無水磷酸二氫鈣用作賦形劑。

【0110】在某些實施例中，微晶纖維素用作賦形劑。

【0111】除了化合物A形式III或由化合物A形式III製得之活性物質之外，醫藥調配物亦可含有其他添加劑，例如pH調整添加劑。具體而言，有用之pH調整劑包括酸(例如鹽酸)、鹼或緩衝劑(例如乳酸鈉、乙酸鈉、磷酸鈉、檸檬酸鈉、硼酸鈉或葡萄糖酸鈉)。此外，調配物可含有抗微生物防腐劑。有用之抗微生物防腐劑包括對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯及苄醇。當將調配物置於設計用於多劑量使用之小瓶中時，通常採用抗微生物防腐劑。本文所述之醫藥調配物可使用業內熟知之技術凍乾。

【0112】對於經口投與，醫藥組合物可採取錠劑、丸劑、膠囊、粉末及諸如此類形式。含有各種賦形劑(例如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸鈣)之

錠劑可與各種崩解劑(例如澱粉(例如馬鈴薯或木薯澱粉)及某些複合矽酸鹽)以及黏合劑(例如聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖、明膠及阿拉伯膠)一起採用。另外，潤滑劑(例如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石)通常對於製錠目的極為有用。類似類型之固體組合物可在軟及硬填充明膠膠囊中用作填充劑。

【0113】亦提供醫藥調配物，其提供本文所述化合物之控制釋放，包括經由使用如業內已知之可降解聚合物。

【0114】適於直腸投與之調配物通常以單位劑量栓劑之形式呈遞。該等可藉由將揭示之活性化合物與一或多種習用固體載劑(例如可可脂)混合、然後將所得混合物成型來製備。

【0115】適於局部施用至皮膚之調配物較佳採取軟膏劑、乳膏、洗劑、膏糊、凝膠、噴霧、氣霧劑或油之形式，其維持經分離型式之穩定性。可使用之載劑包括凡士林(*petroleum jelly*)、羊毛脂、聚乙二醇、醇、經皮增強劑及其兩種或更多種之組合。

【0116】適於經皮投與之調配物可以適於保持與接受者表皮長期密切接觸之離散貼劑形式呈遞。在一個實施例中，提供微針貼劑或裝置用於將藥物遞送穿過或進入生物組織、特別是皮膚。微針貼劑或裝置允許以臨床相關之速率將藥物遞送穿過或進入皮膚或其他組織屏障，對組織之損傷、疼痛或刺激最小或沒有。

【0117】適於投與至肺之調配物可藉由多種被動呼吸驅動及主動動力驅動之單劑量/多劑量乾粉吸入器(DPI)來遞送。最常用於呼吸遞送之裝置包括霧化器、定劑量吸入器及乾粉吸入器。可獲得若干類型之霧化器，包括噴射霧化器、超音波霧化器及振動網霧化器。適宜肺遞送裝置之選擇

取決於諸如藥物及其調配物之性質、作用部位及肺之病理生理學等參數。

【0118】

IV. 固體劑型

本發明之態樣係包括視情況在醫藥上可接受之載劑中之有效量之**化合物A**形式III的固體劑型。

【0119】 在一個實施例中，由**化合物A**形式III直接製備之此固體劑型比藉由噴霧乾燥產生之劑型具有更大之溶解度。

【0120】 在一個實施例中，自**化合物A**形式III形成之錠劑在30分鐘內溶解>90%。

【0121】 在一個實施例中，自**化合物A**形式III形成之錠劑在20分鐘內溶解>90%。

【0122】 在一個實施例中，自**化合物A**形式III形成之錠劑在30分鐘內溶解>95%。

【0123】 在一個實施例中，自**化合物A**形式III形成之錠劑在30分鐘內溶解>98%。

【0124】 在一個實施例中，自**化合物A**形式III形成之錠劑在30分鐘內溶解>99%。

【0125】 在一個實施例中，本文所述之**化合物A**形式III用於產生噴霧乾燥之分散體(SDD),將其投與給有需要之患者。在此方法中，將**化合物A**形式III溶解於有機溶劑(例如丙酮、二氯甲烷或其他有機溶劑)中。溶液經由由壓縮氣體流驅動之微粉化噴嘴泵送，且所得氣溶膠懸浮於加熱之空氣氣旋中，從而使溶劑自微滴中蒸發，形成顆粒。可使用此方法獲得微粒及奈米顆粒。

【0126】在另一實施例中，使用**化合物A**形式III製備之噴霧乾燥之分散體(SDD)亦包含一或多種如本文定義之醫藥上可接受之賦形劑。在另一實施例中，使用**化合物A**形式III製備之噴霧乾燥之分散體(SDD)亦包含額外治療劑。在另一實施例中，使用**化合物A**形式III製備之噴霧乾燥之分散體(SDD)亦包含額外治療劑及一或多種醫藥上可接受之賦形劑。在另一實施例中，所述噴霧乾燥之分散體中之任一者可經塗覆以形成經塗覆錠劑。在替代實施例中，將噴霧乾燥之分散體調配成錠劑，但未經塗覆。在一個實施例中，本文所述之**化合物A**形式III用於產生顆粒狀分層固體分散體。

【0127】在其他實施例中，固體分散體亦含有至少一種選自共聚維酮(copovidone)、泊洛沙姆(poloxamer)及HPMC-AS之賦形劑。在一個實施例中，泊洛沙姆係泊洛沙姆407或可包括泊洛沙姆407之泊洛沙姆之混合物。在一個實施例中，HPMC-AS係HPMC-AS-L。

【0128】在其他實施例中，自**化合物A**形式III製備之固體劑型亦包含以下賦形劑中之一或多者：磷酸甘油酯；磷酯醯膽鹼；二棕櫚醯基磷酯醯膽鹼(DPPC)；二油基磷脂醯乙醇胺(DOPE)；二油基氧基丙基三乙基銨(DOTMA)；二油醯基磷酯醯膽鹼；膽固醇；膽固醇酯；二醯基甘油；二醯基甘油琥珀酸酯；二磷脂醯基甘油(DPPG)；己烷癸醇；脂肪醇，例如聚乙二醇(PEG)；聚氧乙烯-9-月桂基醚；表面活性脂肪酸，例如棕櫚酸或油酸；脂肪酸；脂肪酸甘油單酯；脂肪酸甘油二酯；脂肪酸醯胺；山梨醇酐三油酸酯(Span®85)甘膽酸酯；山梨醇酐單月桂酸酯(Span®20)；聚山梨醇酯20 (Tween®20)；聚山梨醇酯60 (Tween®60)；聚山梨醇酯65 (Tween®65)；聚山梨醇酯80 (Tween®80)；聚山梨醇酯85 (Tween®85)；

聚氧乙烯單硬脂酸酯；枯草菌表面活素；泊洛沙姆；山梨醇酐脂肪酸酯，例如山梨醇酐三油酸酯；卵磷脂；溶血卵磷脂；磷酯醯絲胺酸；磷酯醯肌醇；鞘磷脂；磷酯醯乙醇胺(腦磷脂)；心磷脂；磷酯酸；腦苷脂；磷酸鯨蠟酯；二棕櫚醯基磷酯醯基甘油；硬脂胺；十二烷基胺；十六烷基胺；棕櫚酸乙醯基酯；甘油蓖麻油酸酯；硬脂酸十六烷基酯；肉豆蔻酸異丙基酯；泰洛沙泊(tyloxapol)；聚(乙二醇)5000-磷酯醯乙醇胺；聚(乙二醇)400-單硬脂酸酯；磷酯；具有高表面活性劑性質之合成及/或天然清潔劑；去氧膽酸酯；環糊精；離液性鹽；離子配對劑；葡萄糖、果糖、半乳糖、核糖、乳糖、蔗糖、麥芽糖、海藻糖、纖維二糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、甘露糖醛酸、葡糖胺、半乳糖胺及神經胺酸；聚三葡萄糖、纖維素、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥基纖維素(HC)、甲基纖維素(MC)、聚葡萄糖、環聚葡萄糖、肝醣、羥乙基澱粉、鹿角菜膠、糖基、直鏈澱粉、幾丁聚醣、N,O-羧基甲基幾丁聚醣、藻素及海藻酸、澱粉、幾丁質、菊粉、蒟蒻(konjac)、葡甘露聚糖、石耳素、肝素、玻尿酸、卡特蘭多醣(curdlan)及黃原膠、甘露醇、山梨醇、木糖醇、赤藻糖醇、麥芽糖醇、及乳糖醇、普流尼克(pluronic)聚合物、聚乙烯、聚碳酸酯(例如聚(1,3-二噁烷-2酮))、聚酸酐(例如聚(癸二酸酐))、聚富馬酸丙基酯、聚醯胺(例如聚己內醯胺)、聚縮醛、聚醚、聚酯(例如聚乳酸、聚乙交酯、聚乳酸-共-乙交酯、聚己內酯、聚羥酸(例如聚((β -羥基烷酸酯)))、聚(原酸酯)、聚氰基丙烯酸酯、聚乙烯醇、聚胺基甲酸酯、聚磷氮烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚脲、聚苯乙烯、及多胺、聚離胺酸、聚離胺酸-PEG共聚物、及聚(次乙亞胺)、聚(仲乙基亞胺)-PEG共聚物,單辛基癸酸甘油酯、丙二醇、

維生素E TPGS (亦稱為d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、明膠、二氧化鈦、聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物(PEO/PPO)、聚乙二醇(PEG)、羧甲基纖維素鈉(NaCMC)或乙酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯(HPMCAS)。

【0129】在其他實施例中，由**化合物A**形式III製備之固體劑型亦包含一或多種以下表面活性劑：聚氧乙烯二醇、聚氧丙烯二醇、癸基葡糖苷、月桂基葡糖苷、辛基葡糖苷、聚氧乙烯二醇辛基酚、Triton X-100、甘油烷基酯、月桂酸甘油酯、椰油醯胺MEA、椰油醯胺DEA、十二烷基二甲基胺氧化物及泊洛沙姆。泊洛沙姆之實例包括泊洛沙姆188、237、338及407。該等泊洛沙姆可以商標名Pluronic®購得(購自BASF, Mount Olive, N.J.)且分別對應於Pluronic® F-68、F-87、F-108及F-127。泊洛沙姆188 (對應於Pluronic® F-68)係平均分子質量為約7,000至約10,000 Da、或約8,000至約9,000 Da、或約8,400 Da之嵌段共聚物。泊洛沙姆237 (對應於Pluronic® F-87)係平均分子質量為約6,000至約9,000 Da、或約6,500至約8,000 Da、或約7,700 Da之嵌段共聚物。泊洛沙姆338 (對應於Pluronic® F-108)係平均分子質量為約12,000至約18,000 Da、或約13,000至約15,000 Da、或約14,600 Da之嵌段共聚物。泊洛沙姆407 (對應於Pluronic® F-127)係比率介於約E101 P56 E101至約E106 P70 E106之間、或為約E101 P56E101、或約E106 P70 E106之聚氧乙烯-聚氧丙烯三嵌段共聚物，其中平均分子質量為約10,000至約15,000 Da、或約12,000至約14,000 Da、或約12,000至約13,000 Da、或約12,600 Da。

【0130】在其他實施例中，由**化合物A**形式III製備之固體劑型亦包

含以下表面活性劑中之一或多者：聚乙酸乙烯酯、膽酸鈉鹽、二辛基磺基琥珀酸鈉、十六烷基三甲基溴化銨、皂素、糖酯、Triton X系列、山梨醇酐三油酸酯、山梨醇酐單油酸酯、聚氧乙烯(20)山梨醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯(20)山梨醇酐單油酸酯、油基聚氧乙烯(2)醚、硬脂醯基聚氧乙烯(2)醚、月桂基聚氧乙烯(4)醚、氧乙烯及氧丙烯之嵌段共聚物、二乙二醇二油酸酯、油酸四氫糠基酯、油酸乙基酯、肉豆蔻酸異丙基酯、單油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、單蓖麻油酸甘油酯、十六烷醇、十八烷醇、氯化十六烷基吡啶鎊、氯化苄烷銨、橄欖油、單月桂酸甘油酯、玉米油、棉籽油及葵花籽油。

【0131】 在替代實施例中，由**化合物A**形式III製備之固體劑型係藉由包括以下之方法來製備：溶劑或乾法粒化，視情況之後壓製或壓實、噴霧乾燥、奈米懸浮液處理、熱熔擠出、擠出/滾圓、模製、滾圓、分層(例如噴霧分層懸浮液或溶液)或諸如此類。該等技術之實例包括使用適當沖頭及模具之直接壓製，例如其中沖頭及模具安裝至適宜壓錠機；使用適宜粒化設備(例如高剪切粒化器)之濕法粒化，以形成欲乾燥成顆粒之濕化粒子；粒化，之後使用適當沖頭及模具壓製，其中沖頭及模具安裝至適宜壓錠機；擠出濕物質以形成圓柱形擠出物，該擠出物在重力及磨耗下切割成期望長度或斷裂成期望長度；擠出/滾圓，其中擠出物滾圓成球形粒子並藉由滾圓緻密化；使用諸如習用盤或Wurster柱等技術將懸浮液或溶液噴塗分層至惰性核上；使用安裝至壓製單元之適宜模具之注射或壓縮模製；及諸如此類。

【0132】 實例性崩解劑包括海藻酸、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲纖維素鈉)、粉末化纖維素、幾丁聚

醣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聚維酮、瓜爾膠、低取代羥丙基纖維素、甲基纖維素、微晶纖維素、海藻酸鈉、澱粉羥乙酸鈉、部分預膠化澱粉、預明膠澱粉、澱粉、羧基甲基澱粉鈉、及諸如此類或其組合。

【0133】實例性潤滑劑包括硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、山嶺酸甘油酯、棕櫚硬脂酸甘油酯、氫化蓖麻油、輕質礦物油、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鋅、二氧化矽、膠狀二氧化矽、用二氧化矽處理之二甲基二氯矽烷、滑石或其組合。

【0134】本文所述之劑型核可經塗覆以形成經塗覆錠劑。來自核心之劑量可經功能性或非功能性塗層或功能性及非功能性塗層之組合來塗覆。「功能性塗層」包括改變總組合物之釋放性質之錠劑塗層，例如，持續釋放或延遲釋放塗層。「非功能性塗層」包括不為功能性塗層之塗層，例如化妝品塗層。非功能性塗層可由於塗層之初始溶解、水合、穿孔等而對活性劑之釋放具有一些影響，但不應視為與未經塗覆組合物之顯著偏差。非功能性塗層亦可遮蔽包括活性醫藥成分之未塗覆之組合物之味道。塗層可包含阻光材料、吸光材料或阻光材料及吸光材料。

【0135】實例性聚甲基丙烯酸酯包括丙烯酸及甲基丙烯酸酯之共聚物，例如a. 胺基甲基丙烯酸酯共聚物USP/NF，例如聚(甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸(2-二甲基胺基乙基)酯、甲基丙烯酸甲酯) 1:2:1 (例如EUDRAGIT E 100、EUDRAGIT EPO及EUDRAGIT E 12.5；CAS編號24938-16-7)；b. 聚(甲基丙烯酸、丙烯酸乙基酯) 1:1 (例如EUDRAGIT L30 D-55、EUDRAGIT L100-55、EASTACRYL 30D、KOLLICOAT MAE 30D及30DP；CAS編號25212-88-8)；c. 聚(甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯) 1:1 (例如EUDRAGIT L 100、EUDRAGIT L 12.5及12.5 P；亦稱

為甲基丙烯酸共聚物，類型A NF；CAS編號25806-15-1)；d. 聚(甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯) 1:2 (例如EUDRAGIT S 100、EUDRAGIT S 12.5及12.5P；CAS編號25086-15-1)；e. 聚(甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸) 7:3:1 (例如Eudragit FS 30 D；CAS編號26936-24-3)；f. 聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙基三甲基氯化銨) 1:2:0.2或1:2:0.1 (例如EUDRAGITS RL 100, RL PO, RL 30 D, RL 12.5, RS 100, RS PO, RS 30 D或RS 12.5；CAS編號33434-24-1)；g. 聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯) 2:1 (例如EUDRAGIT NE 30 D、Eudragit NE 40D、Eudragit NM 30D；CAS編號9010-88-2)；及諸如此類或其組合。

【0136】適宜烷基纖維素包括例如甲基纖維素、乙基纖維素、及諸如此類或其組合。實例性基於水之乙基纖維素塗層包括AQUACOAT，一種進一步含有月桂基硫酸鈉及十六烷醇之30%分散液，可自FMC, Philadelphia, PA獲得；SURELEASE，一種進一步含有穩定劑或其他塗層組分(例如油酸銨、癸二酸二丁基酯、膠狀無水二氧化矽、中鏈甘油三酯等)之25%分散液，可自Colorcon, West Point, PA獲得；乙基纖維素，可自Aqualon或Dow Chemical Co (Ethocel), Midland, MI獲得。熟習此項技術者將瞭解，其他纖維素聚合物(包括其他烷基纖維素聚合物)可替代部分或全部乙基纖維素。

【0137】可用於製備功能性塗層之其他適宜材料包括羥丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)；鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP)；鄰苯二甲酸聚乙酸乙烯酯；中性或合成蠟、脂肪醇(如月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鯨蠟醇或特別係鯨蠟硬脂醇)、脂肪酸(包括脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯(甘油單酯、甘油二酯及甘油三酯))、氫化脂肪、烴、普通蠟、硬脂酸、

硬脂醇、具有烴主鏈之疏水及親水材料或其組合。適宜蠟包括蜂蠟、糖蠟 (glycowax)、蓖麻蠟、巴西棕櫚蠟、微晶蠟、小燭樹蠟及蠟狀物質，例如在室溫下通常為固體且熔點為約30°C至約100°C之物質，或其組合。

【0138】在其他實施例中，功能性塗層可包括可消解之長鏈(例如，C8-C50，特別是C12-C40)、經取代或未經取代之烴，例如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、礦物油及植物油、蠟或其組合。可使用熔點介於約25°C與約90°C之間之烴。具體而言，可使用長鏈烴材料、脂肪(脂肪族)醇。

【0139】塗層可視情況包含額外醫藥上可接受之賦形劑，例如塑化劑、穩定劑、水溶性組分(例如成孔劑)、抗黏劑(例如滑石)、表面活性劑、及諸如此類或其組合。

【0140】功能性塗層可包括影響功能性塗層之釋放性質之釋放調節劑。釋放調節劑可例如起成孔劑或基質破壞劑之作用。釋放調節劑可為有機或無機的，且包括可在使用環境中自塗層溶解、萃取或瀝濾出之材料。釋放調節劑可包含一或多種親水聚合物，包括纖維素醚及其他纖維素，例如羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素或鄰苯二甲酸羥丙基甲基乙酸纖維素；聚維酮；聚乙烯醇；丙烯酸聚合物，例如胃溶性Eudragit FS 30D、pH敏感性Eudragit L30D 55、L 100、S 100或L 100-55；或其組合。其他實例性釋放調節劑包括聚維酮；糖(例如乳糖及諸如此類)；金屬硬脂酸鹽；無機鹽(例如磷酸氫鈣、氯化鈉及諸如此類)；聚乙二醇(例如，聚乙二醇(PEG) 1450及諸如此類)；糖醇(例如山梨醇、甘露醇及諸如此類)；鹼性烷基硫酸鹽(例如十二烷基硫酸鈉)；聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯(例如，聚山梨醇酯)；或

其組合。實例性基質破壞劑包括水不溶性有機或無機材料。有機聚合物包括(但不限於)纖維素、纖維素醚(例如乙基纖維素)、纖維素酯(例如乙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素及乙酸丙酸纖維素)；且澱粉可起基質破壞劑之作用。無機破壞劑之實例包括許多鈣鹽，例如磷酸一鈣、磷酸二鈣及磷酸三鈣；二氧化矽及滑石。

【0141】塗層可視情況含有塑化劑以改良塗層之物理性質。舉例而言，由於乙基纖維素具有相對高之玻璃轉換溫度，且在正常塗覆條件下不形成撓性膜，故在使用乙基纖維素作為塗覆材料之前向乙基纖維素中添加塑化劑可為有利的。通常，塗覆溶液中包括之塑化劑之量係基於聚合物之濃度，例如，端視聚合物而定，可為約1%至約200%，但最通常為約1 wt%至約100 wt%之聚合物。然而，塑化劑之濃度可藉由習用實驗來確定。

【0142】用於乙基纖維素及其他纖維素之塑化劑之實例包括塑化劑，例如癸二酸二丁酯、鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯、乙酸甘油酯或其組合，但可使用其他水不溶性塑化劑(例如乙醯化甘油單酯、鄰苯二甲酸酯、蓖麻油等)。

【0143】用於丙烯酸聚合物之塑化劑之實例包括檸檬酸酯，例如檸檬酸三乙酯NF、檸檬酸三丁酯、鄰苯二甲酸二丁酯、1,2-丙二醇、聚乙二醇、丙二醇、鄰苯二甲酸二乙酯、蓖麻油、三乙酸甘油酯或其組合，但可使用其他塑化劑(例如乙醯化甘油單酯、鄰苯二甲酸酯、蓖麻油等)。

【0144】可使用適宜方法將塗佈材料施加至劑型核之表面。可使用諸如簡單或複雜凝聚、界面聚合、液體乾燥、熱及離子凝膠化、噴霧乾燥、噴霧致冷、流化床塗佈、盤塗佈或靜電沈積等方法。

【0145】在某些實施例中，在劑型核與外部塗層之間使用可選中間體塗層。該中間體塗層可用於保護核亞單元之活性劑或其他組分免受外部塗層中所用材料之影響，或提供其他性質。實例性中間體塗層通常包括水溶性成膜聚合物。該等中間體塗層可包括成膜聚合物，例如羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、明膠、羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇、聚氧化乙烯、及諸如此類或其組合；及塑化劑。塑化劑可用於降低脆性並增加拉伸強度及彈性。實例性塑化劑包括聚乙二醇丙二醇及甘油。

【0146】

V. 用以治療SARS-CoV-2病毒感染之方法

在一個實施例中，提供了一種方法，其包括投與有效量之化合物A形式III，用於治療或預防引起COVID-2019之嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒-2 (SARS-CoV-2)感染。

【0147】對感染SARS-CoV-2之宿主之治療包括抗藥性及多重抗藥性形式之病毒及病毒感染之相關疾病狀態、病況或併發症，包括肺炎，例如2019新型冠狀病毒感染之肺炎(NCIP)、急性肺損傷(ALI)及急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。額外非限制性併發症包括低氧性呼吸衰竭、急性呼吸衰竭(ARF)、急性肝損傷、急性心臟損傷、急性腎損傷、敗血性休克、散播性血管內凝血、血凝塊、多系統發炎症候群、慢性疲勞、橫紋肌溶解及細胞介素風暴。

【0148】在一個實施例中，向有需要之患者投與化合物A形式III導致進行性呼吸功能不全(PRI)之發生率降低，如藉由使用下述6層分級程度之呼吸支持方法來維持滿意氧合($SpO_2 \geq 93\%$)所需之呼吸支持方法中增加大於或等於1層或甚至2層或更多來量測。

【0149】增加呼吸支持程度之量表包括：

1級：室內空氣正常氧合($SpO_2 \geq 93\%$)，不需要補充 O_2

2級：室內空氣持續低氧血症($SpO_2 \geq 93$)，需要藉由鼻導管或面罩低程度補充 O_2 (高達2L/min)以維持 $SpO_2 \geq 93$

3級：需要藉由鼻導管或面罩更高程度地被動補充 O_2 (高達2L/min)以維持 $SpO_2 \geq 93$

4級：對正壓裝置氧合之要求，例如持續氣道正壓(CPAP)或雙水平氣道正壓(BiPAP)或其他侵入性正壓呼吸支持方法，以維持滿意之氧合及/或通氣

5級：需要侵入性呼吸支持(插管機械通氣或ECMO)

6級：死亡

【0150】在一個實施例中，PRI之減輕係自5級增加至3級、自5級增加至2級或自5級增加至1級。在一個實施例中，PRI之減輕係自4級增加至2級或自4級增加至1級。在一個實施例中，PRI之減輕係自3級增加至1級。

【0151】在一個實施例中，化合物A形式III之投與將臨床恢復之中位時間(使用改編之國家過敏及傳染病研究所(NIAID)臨床狀態之順序量表之NIAID臨床狀態量表中之狀態6、7或8)減少至少3天、4天、5天或更多天。在一個實施例中，化合物A形式III之投與導致如藉由臨床狀態之改編之順序量表量測之改良。

【0152】自最嚴重疾病作逐漸不太嚴重之疾病，總體臨床狀態之改良之順序量表之階段定義如下：

1. 死亡

2. 住院，使用侵入性機械通氣或ECMO
3. 住院，使用非侵入性通氣或高流量氧氣裝置
4. 住院，需要補充氧氣
5. 住院，不需要補充氧氣-需要正在進行之醫療護理(COVID-19相關或其他)
6. 住院，不需要補充氧氣；COVID-19不再需要嚴密之醫療護理
7. 未住院，但活動受限，且需要對COVID-19表現進行密切之門診護理
8. 未住院，活動未受限，不需要持續之密切醫療護理。

【0153】在一個實施例中，**化合物A**形式III之投與將臨床恢復之中位時間(使用改編之國家過敏及傳染病研究所(NIAID)臨床狀態之順序量表之NIAID臨床狀態量表中之狀態6、7或8)減少至少5天、至少6天、至少7天、至少8天、至少9天或至少10天。

【0154】在一個實施例中，**化合物A**形式III之投與減少感染COVID-19之患者之住院持續時間。

【0155】在一個實施例中，**化合物A**形式III之投與減少在感染COVID-19之患者之鼻及/或喉中持續不可檢測之SARS-CoV-2病毒之時間。

【0156】在一個實施例中，**化合物A**形式III之投與降低在治療至少約5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或14天後醫院人群中SARS-CoV-2陽性之患者之比例。

【0157】

VI. 治療C型肝炎(HCV)之方法

在另一態樣中，本發明係預防(prevention或prophylaxis) HCV感染或疾病狀態或相關或後續疾病狀態、HCV感染之病況或併發症之方法，尤其包括肝硬化及相關肝毒性、虛弱、食慾不振、體重減輕、乳房增大(尤其在男性中)、皮疹(尤其在手掌上)、凝血困難、皮膚上之蜘蛛狀血管、意識模糊、昏迷(腦病)、腹腔內液體(腹水)積聚、食管靜脈曲張、門靜脈高壓症、腎衰竭、脾腫大、血球減少、貧血、血小板減少、黃疸及肝細胞(肝)癌，該方法包含向處於風險下之患者投與有效量之如上所述之**化合物A**形式II與醫藥上可接受之載劑、添加劑或賦形劑之組合，視情況與另一抗HCV劑之組合。在另一實施例中，本發明之活性化合物可投與給肝炎相關肝移植後之患者以保護新器官。

【0158】 **化合物A**形式III亦可用於治療一系列HCV基因型。全球已鑑別至少六種不同之HCV基因型，其各自具有多種亞型。基因型1-3在世界範圍內普遍存在，且基因型4、5及6在地理上更受限。基因型4常見於中東及非洲。基因型5主要在南非發現。基因型6主要存在於東南亞。儘管在美國最常見之基因型係基因型1，但界定基因型及亞型可有助於治療類型及持續時間。舉例而言，不同基因型對不同藥物有不同之反應，且最佳治療時間根據基因型感染而變化。在基因型內，亞型(例如基因型1a及基因型1b)對治療之反應亦不同。感染一種類型之基因型並不排除稍後感染不同之基因型。

【0159】 在一個實施例中，**化合物A**形式III用於治療HCV基因型1、HCV基因型2、HCV基因型3、HCV基因型4、HCV基因型5或HCV基因型6。在一個實施例中，**化合物A**形式III用於治療HCV基因型1a。在一個實施例中，**化合物A**形式III用於治療HCV基因型1b。在一個實施例中，化

化合物A形式III用於治療HCV基因型2a。在一個實施例中，化合物A形式III用於治療HCV基因型2b。在一個實施例中，化合物A形式III用於治療HCV基因型3a。在一個實施例中，化合物A形式III用於治療HCV基因型4a。在一個實施例中，化合物A形式III用於治療HCV基因型4d。

【0160】在一個實施例中，化合物A形式III用於治療HCV基因型5a。在一個實施例中，化合物A形式III用於治療HCV基因型6a。在一個實施例中，化合物A形式III用於治療HCV基因型6b、6c、6d、6e、6f、6g、6h、6i、6j、6k、6l、6m、6n、6o、6p、6q、6r、6s、6t或6u。

【0161】

VII. 治療其他RNA病毒感染之方法

在本發明之一個態樣中，化合物A形式III以有效量投與給有需要之宿主用於治療RNA病毒。本發明包括RNA病毒之治療及預防性或防治性療法。在一個實施例中，化合物A形式III投與給已暴露於RNA病毒並因此處於感染風險或處於再感染風險之宿主。舉例而言，可向尚未暴露於或感染RNA病毒、但對RNA病毒易感或處於暴露或感染RNA病毒之風險下之個體投與預防性治療。在一個實施例中，向處於感染或再感染風險下之宿主無限期投與化合物A形式III，直至暴露風險不再存在。

【0162】在一個實施例中，提供一種預防傳播之方法，該方法包括在暴露於可被感染之人群之前，包括在旅行或公共活動或會議期間，包括例如在可傳播情況之前高達3天、5天、7天、10天、12天、14天或更多天，向人類投與有效量之化合物A形式III達足夠長之時間，這係因為人被感染或為了預防在可傳播情況下被感染者感染。

【0163】在一個實施例中，化合物A形式III在感染後以有效量投與

至少兩週、三週、一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月或六個月或更長時間。

【0164】 本發明係關於治療或預防RNA病毒之方法，包括抗藥性及多重抗藥性形式之RNA病毒及RNA病毒感染之相關疾病狀態、病況或併發症、以及繼發於RNA病毒感染之其他病況，尤其例如虛弱、食慾不振、體重減輕、乳房增大(尤其在男性中)、皮疹(尤其在手掌上)、凝血困難、皮膚上之蜘蛛狀血管、意識模糊、昏迷(腦病)、腹腔內液體(腹水)積聚、食管靜脈曲張、門靜脈高壓、腎衰竭、脾增大、血球減少、貧血、血小板減少及黃疸。該方法包含向有需要之宿主投與有效量之**化合物A**形式III，視情況與至少一種額外生物活性劑、例如額外抗RNA病毒劑之組合，進一步與醫藥上可接受之載劑添加劑及/或賦形劑之組合。

【0165】 在另一態樣，本發明係預防(prevention 或 prophylaxis) RNA病毒感染或疾病狀態或相關或後續疾病狀態、RNA病毒感染之病況或併發症之方法，尤其包括肝毒性、虛弱、食慾不振、體重減輕、乳房增大(尤其在男性中)、皮疹(尤其在手掌上)、凝血困難、皮膚上之蜘蛛狀血管、意識模糊、昏迷(腦病)、腹腔內液體(腹水)積聚、食管靜脈曲張、門靜脈高壓症、腎衰竭、脾腫大、血球減少、貧血、血小板減少、黃疸及肝細胞(肝)癌，該方法包含向處於風險下之患者投與有效量之如上所述之根據本發明之至少一種化合物與醫藥上可接受之載劑、添加劑或賦形劑之組合，視情況與另一抗RNA病毒劑之組合。

【0166】 巴爾的摩(Baltimore)分類系統根據病毒之基因體將病毒分選成組，標記為I-VII。DNA病毒屬I、II及VII組，而RNA病毒屬III-VI組。RNA病毒使用核糖核酸作為其遺傳物質。RNA病毒可具有雙鏈(ds)

RNA或單鏈RNA，且亦可為正鏈或負鏈。III組病毒係雙鏈RNA病毒。IV及V組二者皆係單鏈RNA病毒，但IV組病毒係正義的且V組係負義的。VI組係經由DNA中間體複製之正義單鏈RNA病毒。

【0167】在一個實施例中，將化合物A形式III投與給感染雙鏈RNA病毒之宿主。

【0168】在一個實施例中，將化合物A形式III投與給感染單鏈RNA病毒之宿主。

【0169】在一個實施例中，將化合物A形式III投與給感染正鏈RNA病毒之宿主。

【0170】在替代實施例中，將化合物A形式III投與給感染負鏈RNA病毒之宿主。

【0171】在一個實施例中，將化合物A形式III投與給有需要之宿主(包括人類)，以治療選自以下之III組dsRNA病毒：混合病毒科(*Amalgaviridae family*)、雙核糖核酸病毒科(*Birnaviridae family*)、金色病毒科(*Chrysoviridae family*)、囊狀噬菌體科(*Cystoviridae family*)、內源核糖核酸病毒科(*Endornaviridae family*)、減毒病毒科(*Hypoviridae family*)、巨型雙核糖核酸病毒科(*Megabirnaviridae family*)、分體病毒科(*Partitiviridae family*)、小雙核糖核酸病毒科(*Picobirnaviridae family*)、四組分病毒科(*Quadriviridae family*)、呼腸孤病毒科(*Reoviridae family*)及整體病毒科(*Totiviridae family*)。

【0172】在一個實施例中，將化合物A形式III投與給有需要之宿主(包括人類)，以治療IV組正義ssRNA病毒。網巢病毒目包括以下科：動脈炎病毒科、冠狀病毒科、中等套病毒科及桿狀套病毒科。小核糖病毒目包

括以下科：二順反子病毒科、絲狀病毒科、海洋RNA病毒科、小核糖核酸病毒科及伴生豇豆病毒科。蕪菁黃花葉病毒目包括以下科： α 彎曲病毒科、 β 彎曲病毒科、 γ 彎曲病毒科及蕪菁變黃鑲嵌病毒科。以下正義ssRNA病毒包括來自以下未分配科之病毒： α 四病毒科、蜂窩狀病毒科、星狀病毒科、桿菌狀核糖核酸病毒科、布尼亞病毒科、雀麥花葉病毒科、杯狀病毒科、卡爾莫四病毒科、修道院病毒科、黃病毒科、鐮孢菌病毒科、肝炎病毒科、光滑噬菌體科、黃症病毒科、裸露核糖病毒科、野田病毒科、派氏病毒科、馬鈴薯Y病毒科、披膜病毒科、西紅柿叢矮病毒科及帚狀病毒科。

【0173】 在一個實施例中將**化合物A**形式III投與給有需要之宿主(包括人類)，以治療嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒2 (SARS-CoV-2)。在其他實施例中，將**化合物A**形式III投與給有需要之宿主(包括人類)，以治療其他冠狀病毒科病毒感染。冠狀病毒科病毒感染包括感染以下屬之病毒： α 冠狀病毒、 β 冠狀病毒(其包括嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒(SARS-CoV))、 γ 冠狀病毒及 δ 冠狀病毒。在一個實施例中將**化合物A**形式III投與給有需要之宿主(包括人類)，以治療嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒(SARS-CoV)。

【0174】 在一個實施例中將**化合物A**形式III投與給有需要之宿主(包括人類)，以治療黃病毒科病毒感染，包括但不限於感染黃病毒屬、肝炎病毒屬及瘟疫病毒屬之病毒。黃病毒感染包括登革熱、科薩努森林病(Kyasanur Forest disease)、波瓦桑病(Powassan disease)、韋氏病(Wesselsbron disease)、西尼羅熱、黃熱病、茲卡病毒、裡約布拉沃(Rio bravo)病毒、羅西奧(Rocio)病毒、根岸(Negishi)病毒及腦炎，包括：日

本 B 型腦炎、蒙大拿鼠耳蝙蝠白細胞腦炎病毒 (*Montana myotis leukoencephalitis virus*)、中歐腦炎(蜚傳腦炎)、伊列烏斯病毒 (*Ilheus virus*)、墨累谷腦炎 (*Murray Valley encephalitis*)、聖路易斯腦炎 (*St. Louis encephalitis*)、羊跳躍病及俄羅斯春夏齧齒類動物腦炎。

【0175】肝炎病毒屬之物種包括 A 型肝炎病毒 – N 型肝炎病毒。C 型肝炎病毒 (HCV) 係由 C 型嗜肝病毒 (*Hepatovirus*) 引起，且在一個實施例中，投與化合物 A 形式 III 以治療 HCV。

【0176】瘟疫病毒屬感染主要包括家畜疾病，包括豬中之豬瘟、BVDV (牛病毒腹瀉病毒) 及邊界病病毒感染。

【0177】在一個實施例中，將化合物 A 形式 III 投與給有需要之宿主 (包括人類)，以治療微小 RNA 病毒感染，包括但不限於感染以下屬之病毒：口蹄疫病毒屬 (*Aphthovirus*)、水棲哺乳動物病毒屬 (*Aquamavirus*)、禽肝病毒屬 (*Avihepatovirus*)、心病毒屬 (*Cardiovirus*)、寇沙病毒屬 (*Cosavirus*)、地西皮病毒屬 (*Dicipivirus*)、腸病毒屬 (*Enterovirus*)、馬鼻病毒屬 (*Erbovirus*)、嗜肝病毒屬 (*Hepatovirus*)、脊病毒屬 (*Kobuvirus*)、梅格病毒屬 (*Megrivirus*)、副腸孤病毒屬 (*Parechovirus*)、薩力病毒屬 (*Salivirus*)、薩佩羅病毒屬 (*Sapelovirus*)、塞尼卡病毒屬 (*Senecavirus*)、鐵士古病毒屬 (*Teschovirus*) 及禽腦脊髓炎病毒屬 (*Tremovirus*)。

【0178】在一個實施例中將化合物 A 形式 III 投與給有需要之宿主 (包括人類)，以治療披膜病毒科病毒。披膜病毒科包含四個屬： α 病毒屬、動脈炎病毒屬、風疹病毒屬及瘟疫病毒屬。 α 病毒屬含有四種產生腦炎之病毒：東方馬腦炎 (EEE) 病毒、委內瑞拉馬腦炎 (VEE) 病毒、西方馬腦炎 (WEE) 病毒及大沼澤地病毒 (*Everglades virus*)。另外， α 病毒屬包括屈公

病病毒(*Chikungunya virus*)、馬亞羅病毒(*Mayaro virus*)、奧克爾布病毒(*Ockelbo virus*)、阿尼昂-尼昂病毒(*O'nyong-nyong virus*)、羅氏河病毒(*Ross River virus*)、塞姆利基森林病毒(*Semliki Forest virus*)及辛得比斯病毒(*Sindbis virus*) (*SINV*)。動脈炎病毒屬含有單一成員：馬動脈炎病毒。瘟病毒屬含有具有獸醫重要性之三者病毒，即牛病毒性腹瀉病毒(*BVDV*)、豬霍亂病毒及邊界病病毒。風疹病毒屬之唯一成員係德國麻疹病毒。

【0179】 在一個實施例中，將化合物A形式III投與給有需要之宿主(包括人類)，以治療V組負義ssRNA病毒，包括但不限於單股反鏈病毒目。單股反鏈病毒目包括(但不限於)以下科及病毒：玻那病毒科(*Bornaviridae*)，玻那疾病病毒；絲狀病毒科(*Filoviridae*)，伊波拉病病毒(*Ebola virus*)及馬爾堡病毒(*Marburg virus*)；副黏液病毒科(*Paramyxoviridae*)，麻疹病毒、腮腺炎病毒、立百病毒(*Nipah virus*)、亨德拉病毒(*Hendra virus*)、呼吸道融合病毒(*RSV*)及新城雞瘟病毒(*NDV*)；彈狀病毒科(*Rhabdoviridae*)，狂犬病病毒；及尼亞米病毒科(*Nyamiviridae*)，尼亞病毒(*Nyavirus*)。未分配之科及病毒包括(但不限於)：沙粒病毒科(*Arenaviridae*)，拉薩病毒(*Lassa virus*)；布尼亞病毒科(*Bunyaviridae*)，漢他病毒(*Hantavirus*)、克裡米雅-剛果出血熱(*Crimean-Congo hemorrhagic fever*)；蛇形病毒科(*Ophioviridae*)及正黏液病毒科，流行性感冒病毒。

【0180】 在一個實施例中，將化合物A形式III投與給有需要之宿主(包括人類)，以治療布尼亞病毒科病毒。布尼亞病毒科包含超過200種已命名之病毒，且該科分為五個屬：漢他病毒、諾羅病毒(*Nairovirus*)、正

布尼亞病毒(Orthobunyavirus)、白蛉病毒(Phlebovirus)及蕃茄斑萎病毒(Tospovirus)。漢他病毒屬包括漢江病毒(Hantaan virus)。諾羅病毒屬包括克裡米亞-剛果出血熱病毒(Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus)及杜比病毒(Dugbe virus)。正布尼亞病毒屬由約170種病毒組成，該等病毒分成多個血清群。血清群包括按蚊A型血清群(Anopheles A serogroup)、按蚊B型血清群(Anopheles B serogroup)、巴考血清群(Bakau serogroup)、布尼亞韋拉血清群(Bunyamwera serogroup)、班姆巴血清群(Bwamba serogroup)、加利福尼亞血清群(California serogroup)、卡皮姆血清群(Capim serogroup)、岡比亞血清群(Gamboa serogroup)、C組血清群(Group C serogroup)、瓜馬血清群(Guama serogroup)、孔格爾血清群(Koongol serogroup)、馬普塔血清群(Mapputta serogroup)、米納蒂特蘭血清群(Minatitlan serogroup)、尼揚多血清群(Nyando serogroup)、奧利凡斯萊血清群(Olifanstlei serogroup)、帕托瓦斯血清群(Patois serogroup)、西姆布血清群(Simbu serogroup)、太特血清群(Tete serogroup)、特洛克血清群(Turlock serogroup)、懷俄米亞血清群(Wyeomyia serogroup)及未分類之組。按蚊A型血清群包括按蚊A型病毒、塔卡厄馬病毒(Tacaiuma virus)、維爾京河病毒(Virgin River virus)、特龍貝塔斯複合物(Trombetas complex)、阿魯馬特病毒(Arumateua virus)、卡拉皮病毒(Caraipe virus)、特龍貝塔斯病毒及土庫瑞病毒(Tucurui virus)。按蚊B型血清群包括按蚊B型病毒及博拉塞亞病毒(Boraceia virus)。巴考血清群包括巴考病毒及諾拉病毒(Nola virus)。布尼亞韋拉血清群包括比勞病毒(Birao virus)、博若病毒(Bozo virus)、布尼亞韋拉病毒(Bunyamwera virus)、卡奇谷病毒(Cache Valley

virus)、謝爾曼堡病毒(Fort Sherman virus)、傑米斯頓病毒(Germiston virus)、瓜羅阿病毒(Guaroa virus)、依萊沙病毒(Ilesha virus)、凱裡病毒(Kairi virus)、梅恩君病毒(Main Drain virus)、諾斯韋病毒(Northway virus)、普拉亞斯病毒(Playas virus)、波託西病毒(Potosi virus)、尚克韋病毒(Shokwe virus)、斯坦菲爾德病毒(Stanfield virus)、滕索病毒(Tensaw virus)、欣古河病毒(Xingu virus)、巴泰病毒(Batai virus)、恰洛沃病毒(Calovo virus)、奇圖爾病毒(Chittoor virus)、加里薩病毒(Garissa virus)、KV-141病毒及阿裡病毒(Ngari virus)。班姆巴血清群包括班姆巴病毒及蓬戈拉病毒(Pongola virus)。加利福尼亞血清群包括加利福尼亞腦炎病毒(California encephalitis virus)、查坦伽病毒(Chatanga virus)、印古病毒(Inkoo virus)、詹姆斯敦峽谷病毒(Jamestown Canyon virus)、傑裡·斯勞病毒(Jerry Slough virus)、基斯通病毒(Keystone virus)、卡坦加病毒(Khatanga virus)、拉克羅斯病毒(La Crosse virus)、腰鼓病毒(Lumbo virus)、梅勞病毒(Melao virus)、莫羅貝病毒(Morro Bay virus)、聖安吉洛病毒(San Angelo virus)、塞拉多納沃病毒(Serra do Navio virus)、雪鞋野兔病毒(Snowshoe hare virus)、南河病毒(South River virus)、塔赫納病毒(Tahyna virus)及特裡費塔圖斯病毒(Trivittatus virus)。卡皮姆血清群包括阿卡拉病毒(Acara virus)、本內維德斯病毒(Benevides virus)及卡皮姆病毒(Capim virus)。岡比亞血清群包括阿拉胡埃拉病毒(Alajuela virus)、岡比亞病毒(Gamboia virus)、普韋布洛維耶霍病毒(Pueblo Viejo virus)及聖胡安病毒(San Juan virus)。C組血清群包括(但不限於)布魯肯尼亞病毒(Bruconha virus)、歐薩病毒(Ossa virus)、阿珀病毒(Apeu virus)、布魯肯尼亞病毒(Brunconha virus)、卡拉帕魯病毒

(Caraparu virus)、賓塞斯病毒(Vinces virus)、馬德里病毒(Madrid virus)、岡姆博林姆搏病毒(Gumbo limbo virus)、馬裡圖巴病毒(Marituba virus)、穆魯圖庫病毒(Murutucu virus)、尼普約病毒(Nepuyo virus)、雷斯坦病毒(Restan virus)、伊塔奎病毒(Itaqui virus)及奧裡博卡病毒(Oriboca virus)。瓜馬血清群包括(但不限於)貝爾蒂奧加病毒(Bertioga virus)、比米提病毒(Bimiti virus)、卡納內亞病毒(Cananea virus)、瓜馬病毒、瓜納圖巴病毒(Guaratuba virus)、伊蒂米林病毒(Itimirim virus)及米林病毒(Mirim virus)。孔格爾血清群包括(但不限於)孔格爾病毒及王蓋病毒(Wongal virus)。馬普塔血清群包括(但不限於)水牛河病毒(Buffalo Creek virus)、馬普塔病毒(Mapputta virus)、馬普裡克病毒(Maprik virus)、馬蘭比吉病毒(Murrumbidgee virus)及鹽灰病毒(Salt Ash virus)。米納蒂特蘭血清群包括(但不限於)米納蒂特蘭病毒及巴勒斯坦病毒(Palestina virus)。尼揚多血清群包括(但不限於)前肢蚊病毒(Eretmapodites virus)及尼亞姆多病毒(Nyamdo virus)。奧利凡斯萊血清群包括(但不限於)博坦比病毒(Botambi virus)及奧利凡斯萊病毒(Olifanstlei virus)。帕托瓦斯血清群包括(但不限於)阿布拉斯病毒(Abras virus)、巴巴奧約病毒(Babahoyo virus)、帕哈約基病毒(Pahayokee virus)、帕托瓦斯病毒(Patois virus)及鯊魚河病毒(Shark River virus)。西姆布血清群包括(但不限於)伊基托斯病毒(Iquitos virus)、賈托巴病毒(Jatobal virus)、萊尼爾病毒(Leanyer virus)、馬德雷德蒂奧斯病毒(Madre de Dios virus)、奧羅波克病毒(Oropouche virus)、奧亞病毒(Oya virus)、蒂米裡病毒(Thimiri virus)、阿卡斑病毒(Akabane virus)、蒂納羅病毒(Tinaroo virus)、道格拉斯病毒(Douglas virus)、薩蘇佩裡病毒

(Sathuperi virus)、艾羅病毒(Aino virus)、舒尼病毒(Shuni virus)、皮頓病毒(Peaton virus)、沙門達病毒(Shamonda virus)、施馬倫貝格病毒(Schmallenberg virus)及西姆布病毒。太特血清群包括(但不限於)巴塔馬病毒(Batama virus)及太特病毒。特洛克血清群包括(但不限於)姆波科病毒(M'Poko virus)、特洛克病毒(Turlock virus)及安佈雷病毒(Umbre virus)。懷俄米亞血清群包括(但不限於)安亨比病毒(Anhembí virus)、卡喬埃拉·波塔拉病毒(Cachoeira Porteira virus)、亞科病毒(Iaco virus)、馬卡烏病毒(Macaua virus)、索羅羅卡病毒(Sororoca virus)、塔亞蘇病毒(Taiassuí virus)、圖坎杜巴病毒(Tucunduba virus)及懷俄米亞病毒(Wyeomyia virus)。未分類之血清群包括(但不限於)巴塔馬病毒(Batama virus)、貝爾蒙病毒(Belmont virus)、恩塞納達病毒(Enseada virus)、埃斯特羅雷亞爾病毒(Estero Real virus)、羅納病毒(Jurona virus)、肯科伊病毒(Kaeng Khei virus)及高旺山病毒(Kowanyama virus)。白蛉病毒屬包括(但不限於)那不勒斯及西西里白蛉熱病毒(Naples and Sicilian Sandfly Fever virus)及裂谷熱病毒(Rift Valley Fever virus)。蕃茄斑萎病毒屬包括(但不限於)蕃茄斑萎病毒型屬及以下種：豆壞死花葉病毒、番椒黃化病毒、落花生芽壞死病毒、落花生環斑病毒、落花生黃斑病毒、鳳仙花壞死斑病毒、鳶尾黃斑病毒、甜瓜黃斑病毒、花生芽壞死病毒、花生黃斑病毒、大豆脈壞死相關病毒、蕃茄褪綠斑病毒、蕃茄壞死環斑病毒、蕃茄黃環病毒、蕃茄環紋斑點病毒、西瓜芽壞死病毒、西瓜銀斑駁病毒及西葫蘆致死病毒。

【0181】

黃病毒科病毒感染

在本發明之一個態樣中，提供一種方法，其包括向有需要之宿主(包括人類)投與**化合物A**形式III，用於治療或預防黃病毒科病毒感染。在一個實施例中，黃病毒科之病毒屬黃病毒屬，包括但不限於登革熱病毒、黃熱病病毒、茲卡病毒及西尼羅病毒。在一個實施例中，黃病毒屬之病毒係登革熱。在一個實施例中，登革熱係登革熱1 (DENV-1)。在一個實施例中，登革熱係登革熱2 (DENV-2)。在一個實施例中，登革熱係登革熱3 (DENV-3)。在一個實施例中，登革熱係登革熱4 (DENV-4)。在一個實施例中，黃病毒屬之病毒係腦炎，包括中歐腦炎、伊列烏斯病毒、墨累谷腦炎、聖路易斯腦炎、日本B型腦炎、羊跳躍病及俄羅斯春夏齧齒類動物腦炎。在一個實施例中，黃病毒屬之病毒係日本B型腦炎。

【0182】 在替代實施例中，*黃病毒屬之病毒*選自阿波伊病毒(Apoi virus)、阿羅阿病毒(Aroa virus)、巴馬加病毒(Bamaga virus)、巴加紮病毒(Bagaza virus)、班齊病毒、博博衣病毒(Bouboui virus)、布卡拉沙蝙蝠病毒(Bukalasa bat virus)、卡西帕科利病毒(Cacipacore virus)、卡勒島病毒(Carey Island virus)、牛骨山脊病毒(Cowbone Ridge virus)、達喀爾蝙蝠病毒(Dakar bat virus)、埃傑山病毒(Edge Hill virus)、恩德培蝙蝠病毒(Entebbe bat virus)、加德格茲谷病毒(Gadgets Gully virus)、以色列火雞腦膜炎病毒(Israel turkey meningoencephalomyelitis virus)、朱格拉病毒(Jugra virus)、朱蒂亞帕病毒(Jutiapa virus)、卡丹病毒(Kadam virus)、凱多各病毒(Kedougou virus)、科科百拉病毒、科坦戈病毒(Koutango virus)、科薩努森林病病毒、蘭加特病毒(Langat virus)、米班病毒(Meaban virus)、莫多克病毒(Modoc virus)、蒙大拿鼠耳蝙蝠白細胞腦炎病毒、恩塔亞病毒(Ntaya virus)、鄂木斯克出血熱病毒(Omsk

hemorrhagic fever virus)、粉判蝙蝠病毒(Phnom Penh bat virus)、布氏病毒(Powassan virus)、裡約布拉沃病毒、皇家農場病毒(Royal Farm virus)、薩博亞病毒(Saboya virus)、薩爾別霍病毒(Sal Vieja virus)、聖帕利塔病毒(San Perlita virus)、索馬裡滋裡夫病毒(Saumarez Reef virus)、塞皮克病毒(Sepik virus)、坦布蘇病毒(Tembusu virus)、蜚傳腦炎病毒、秋列尼病毒(Tyuleniy virus)、烏幹達S病毒(Uganda S virus)、烏蘇圖病毒(Usutu virus)、韋塞爾斯布朗病毒(Wesselsbron virus)、雅溫德病毒(Yaounde virus)及橫須賀病毒(Yokose virus)。

【0183】在一個實施例中，黃病毒科之病毒屬趨肝性病毒屬。在一個實施例中，趨肝性病毒屬之病毒選自A型趨肝性病毒、B型趨肝性病毒、C型趨肝性病毒、D型趨肝性病毒、E型趨肝性病毒、F型趨肝性病毒、G型趨肝性病毒、H型趨肝性病毒、I型趨肝性病毒、J型趨肝性病毒、K型趨肝性病毒及西法卡趨肝性病毒(Sifaka pegivirus)。

【0184】黃病毒科之瘟疫病毒屬感染主要包括家畜疾病，包括豬中之豬瘟、牛中之BVDV (牛病毒性腹瀉病毒)及邊界病病毒感染。

【0185】

VIII. 組合及交替療法

如本文所述之化合物A形式III可在當前護理標準上投與，或可與健康照護提供者認為對患者有益之任何其他化合物或療法組合或交替投與。組合及/或交替療法可為治療性的、輔助性的或姑息性的。

【0186】眾所周知，在用抗病毒劑長期治療後，可出現病毒之抗藥性變體。抗藥性最通常因編碼病毒複製中使用之酶之基因之突變而出現。藉由將化合物與另一種、且或者甚至兩種或三種其他抗病毒化合物組合或

交替投與，可延長、增強或恢復藥物抗RNA病毒感染之效能，該等其他抗病毒化合物誘導與主要藥物不同之突變或經由不同之路徑起作用。或者，可藉由該組合療法(若認為係協同的，則其可包括交替療法)來改變藥物之藥物動力學、生物分佈、半衰期或其他參數。由於揭示之嘌呤核苷酸係聚合酶抑制劑，故可有用地向宿主投與該化合物與例如以下之組合：

- (1) 蛋白酶抑制劑；
- (2) 另一聚合酶抑制劑；
- (3) 別位聚合酶抑制劑；
- (4) 干擾素 α -2a，其可經聚乙二醇化或另外經修飾，及/或為利巴韋林(ribavirin)；
- (5) 非受質基抑制劑；
- (6) 解旋酶抑制劑；
- (7) 反義寡去氧核苷酸(S-ODN)；
- (8) 適配體；
- (9) 核酸酶抗性核酶；
- (10) iRNA，包括微小RNA及SiRNA；
- (11) 針對病毒之抗體、部分抗體或結構域抗體；或
- (12) 誘導宿主抗體反應之病毒性抗原或部分抗原。

【0187】

SARS-CoV-2

已觀察到，COVID-19患者可經歷疾病之不同階段，且護理標準可基於患者呈現之疾病階段或發展到之疾病階段而不同。COVID-19值得注意的是免疫系統與凝血系統之間「串擾」之發展。隨著疾病進展，患者之免

疫系統可產生過度反應，此可導致許多嚴重牽涉，包括細胞介素風暴。經由免疫系統與凝血系統之間之串擾，患者可在身體之各個區域(包括呼吸系統、腦、心臟及其他器官)開始凝血。在COVID-19患者中觀察到全身多處凝塊，需要抗凝治療。認為若不進行治療及緩解疾病，則該等凝塊可導致長期或甚至永久性損害。

【0188】更特定而言，COVID-19已闡述為進展經過疾病之三個一般階段：階段1 (早期感染)、階段2 (肺部期)及階段3 (過度發炎期/細胞介素風暴)。

【0189】階段1之特徵在於非特異性且通常輕度症狀。病毒複製正在發生，且適當地立即開始用本文所述之化合物且可能與另一抗病毒療法組合或交替治療。亦可投與干擾素- β 以增強對病毒之先天免疫反應。因此，在一個實施例中，**化合物A**形式III以有效量與干擾素- β 及/或額外抗病毒藥物組合或交替使用。在此階段或隨著疾病進展，有時亦投與鋅補充劑及/或維生素C。

【0190】COVID-19之階段2係肺部期，其中患者可經歷急性低氧性呼吸衰竭。事實上，COVID-19之主要器官衰竭係低氧性呼吸衰竭。已顯示，經由類固醇(例如地塞米松(dexamethasone))之適度免疫抑制可有益於患有急性低氧性呼吸衰竭之患者及/或進行機械通氣之患者。在一個實施例中，**化合物A**形式III以有效量與皮質類固醇組合使用，皮質類固醇可為糖皮質激素。非限制性實例係布地奈德(budesonide) (Entocort EC)、倍他米松(bethamethasone) (Celestone)、普賴松(prednisone) (Prednisone Intensol)、普賴蘇濃(prednisolone) (Orapred、Prelone)、曲安奈德(triamcinolone) (關節內 Aristospan、病灶內 Aristospan、

Kenalog)、甲基普賴蘇濃(Medrol、Depo-Medrol、Solu-Medrol)、氫化可體松(hydrocortisone)或地塞米松(Dexamethasone Intensol、DexPak 10天、DexPak 13天、DexPak 6天)。

【0191】階段3係疾病之最後階段，其特徵在於進行性散播性血管內凝血(DIC)，即一種在整個血流中形成小血凝塊之病況。此階段亦可包括多器官衰竭(例如血管舒張性休克、心肌炎)。亦觀察到許多患者以「細胞介素風暴」對COVID-19感染之此嚴重階段起反應。DIC與細胞介素風暴之間確實存在雙向之協同關係。為了對抗DIC，通常向患者投與抗凝劑，其可為例如間接凝血酶抑制劑或直接經口抗凝劑(「DOAC」)。非限制性實例係低分子量肝素、殺鼠靈(warfarin)、比伐盧定(bivalirudin)(Angiomax)、利伐沙班(rivaroxaban)(Xarelto)、達比加群(dabigatran)(Pradaxa)、阿哌沙班(apixaban)(Eliquis)或依杜沙班(edoxaban)(Lixiana)。在一個實施例中，**化合物A**形式III與抗凝血療法組合或交替投與。在COVID患者之一些嚴重凝血情況下，可投與TPA(組織纖維蛋白溶酶原活化劑)。

【0192】已觀察到，高含量之細胞介素介白素-6(IL-6)係COVID-19患者呼吸衰竭及死亡之先兆。為了治療此種可構成細胞介素風暴之免疫反應激增，可向患者投與靶向IL-6之單株抗體、醫藥抑制劑或蛋白質降解劑，例如結合至IL-6亦及介導降解之蛋白質之雙特異性化合物。抗體之實例包括托珠單抗(tocilizumab)、沙利姆單抗(sarilumab)、司妥昔單抗(siltuximab)、奧洛組單抗(olokizumab)及克拉紮珠單抗(clazakizumab)。在一個實施例中，**化合物A**形式III與托珠單抗或沙利姆單抗組合或交替投與。用於治療免疫系統過度反應之免疫抑制藥物的額外非限制性實例包括

傑納斯(Janus)激酶抑制劑(托法替尼(tofacitinib) (Xeljanz))；鈣調神經磷酸酶抑制劑(環孢素(cyclosporine) (Neoral、Sandimmune、SangCya))、他克莫司(tacrolimus) (Astagraf XL、Envarsus XR、Prograf)；mTOR抑制劑(西羅莫司(sirolimus) (Rapamune)、依維莫司(everolimus) (Afinitor、Zortress))；及IMDH抑制劑(硫唑嘌呤(azathioprine) (Azasan、Imuran)、來氟米特(leflunomide) (Arava)、麥考酚酯(mycophenolate) (CellCept、Myfortic))。額外抗體及生物劑包括阿巴西普(abatacept) (Orencia)、阿達木單抗(adalimumab) (Humira)、阿那白滯素(anakinra) (Kineret)、賽妥珠單抗(certolizumab) (Cimzia)、依那西普(etanercept) (Enbrel)、戈利木單抗(golimumab) (Simponi)、英利昔單抗(infliximab) (Remicade)、依奇珠單抗(ixekizumab) (Taltz)、那他珠單抗(natalizumab) (Tysabri)、利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan)、蘇金單抗(secukinumab) (Cosentyx)、托珠單抗(Actemra)、優特克單抗(ustekinumab) (Stelara)、維多珠單抗(vedolizumab) (Entyvio)、巴利昔單抗(basiliximab) (Simulect)及達克珠單抗(daclizumab) (Zinbryta)。

【0193】 IL-1阻斷IL-6及其他促炎性細胞介素之產生。COVID患者有時亦用抗IL-1療法治療以減少過度發炎反應，例如靜脈投與阿那白滯素。抗IL-1療法通常可為例如靶向單株抗體、醫藥抑制劑或蛋白質降解劑，例如結合至IL-1亦及介導降解之蛋白質之雙特異性化合物。

【0194】 患有COVID之患者通常會發生病毒性肺炎，其可導致細菌性肺炎。患有嚴重COVID-19之患者亦可受敗血症或「敗血症休克」影響。對繼發於COVID之細菌性肺炎或敗血症之治療包括投與抗生素，例如巨環內酯(macrolide)抗生素，包括阿奇黴素(azithromycin)、克拉黴素

(clarithromycin)、紅黴素(erythromycin)或羅紅黴素(roxithromycin)。額外抗生素包括阿莫西林(amoxicillin)、去氧羧四環素(doxycycline)、頭孢力新(cephalexin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、克林達黴素(clindamycin)、甲硝唑(metronidazole)、磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole)、甲氧苄啶(trimethoprim)、阿莫西林(amoxicillin)、克拉維酸鹽(clavulanate)或左氧氟沙星(levofloxacin)。因此，在一個實施例中，**化合物A**形式III與抗生素(例如阿奇黴素)組合或交替投與。該等抗生素中之一些(例如阿奇黴素)具有獨立之抗發炎性質。該等藥物既可用作COVID患者之抗發炎劑，亦對繼發性細菌感染具有治療效應。

【0195】 治療感染COVID-19之患者之一個獨特挑戰係，若患者需要機械通氣，則需要相對長期之鎮靜，這可能持續高達或大於5天、10天或甚至14天。對於此治療期間之進行性疼痛，可依序添加止痛藥，且對於進行性焦慮，可依序添加鎮靜劑。止痛藥之非限制性實例包括乙醯胺酚(acetaminophen)、氯胺酮(ketamine)及PRN類鴉片(opioid)(氫嗎啡酮(hydromorphone)、芬太尼(fentanyl)及嗎啡(morphine))。鎮靜劑之非限制性實例包括褪黑激素(melatonin)、具有鎮靜佔優勢之性質之非典型抗精神病藥(奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine))、丙泊酚(propofol)或右美托咪定(dexmedetomidine)、氟哌醇(haloperidol)及苯巴比妥(phenobarbital)。在一個實施例中，**化合物A**形式III與疼痛減輕劑(例如乙醯胺酚、氯胺酮、氫嗎啡酮、芬太尼或嗎啡)組合或交替投與。在一個實施例中，**化合物A**形式III與鎮靜劑(例如褪黑激素、奧氮平、喹硫平、丙泊酚、右美托咪定、氟哌醇或苯巴比妥)組合或交替投與。

【0196】 亦可投與蛋白酶抑制劑，例如先前批准用於HIV之洛匹那

韋(lopinavir)或利托那韋(ritonavir)。

【0197】可用於治療COVID患者之額外藥物包括(但不限於)法匹拉韋(favipiravir)、芬戈莫德(fingolimod) (Gilenya)、甲基普賴蘇濃、貝伐珠單抗(bevacizumab) (Avastin)、阿克特姆拉(Actemra) (托珠單抗)、烏米諾韋(umifenovir)、氯沙坦(losartan)、及REGN3048及REGN3051或利巴韋林之單株抗體組合。該等藥物或疫苗中之任一者可與本文提供之活性化化合物組合或交替使用，以治療對此敏感之病毒感染。

【0198】在一個實施例中，本發明化合物以有效量與抗冠狀病毒疫苗療法(包括(但不限於) mRNA-1273 (Moderna, Inc.)、AZD-1222 (AstraZeneca及University of Oxford)、BNT162 (Pfizer及BioNTech)、CoronaVac (Sinovac)、NVX-CoV 2372 (NovoVax)、SCB-2019 (Sanofi及GSK)、ZyCoV-D (Zydus Cadila)、CoVaxin (Bharat Biotech)及JNJ-78436735 (亦稱為Ad26.COV2.S, Janssen)組合使用。在另一實施例中，本發明之化合物以有效量與被動抗體療法或恢復期血漿療法組合使用。

【0199】SARS-CoV-2不斷變異，這增加了其毒力及傳播率。用抗病毒劑長期治療後，可出現病毒之抗藥性變體。抗藥性可因編碼病毒複製中使用之酶之基因之突變而出現。在某些情況下，藉由將該化合物與另一且可能甚至兩種或三種其他抗病毒化合物組合或交替投與，可延長、增強或恢復藥物抗RNA病毒感染之效能，該等其他抗病毒化合物誘導與主要藥物不同之突變或經由不同之路徑起作用。

【0200】

HCV

對於HCV之治療，可有用地向宿主投與**化合物A**形式III與例如以下

之組合：

- (1) 蛋白酶抑制劑，例如NS3/4A蛋白酶抑制劑；
- (2) 另一NS5A抑制劑；
- (3) 另一NS5B聚合酶抑制劑；
- (4) NS5B非受質抑制劑；
- (5) 干擾素 α -2a，其可經聚乙二醇化或另外經修飾，及/或為利巴韋林；

林；

- (6) 非受質基抑制劑；
- (7) 解旋酶抑制劑；
- (8) 反義寡去氧核苷酸(S-ODN)；
- (9) 適配體；
- (10) 核酸酶抗性核酶；
- (11) iRNA，包括微小RNA及SiRNA；
- (12) 針對病毒之抗體、部分抗體或結構域抗體，或
- (13) 誘導宿主抗體反應之病毒性抗原或部分抗原。

【0201】可進一步與化合物A形式III組合或交替投與之額外抗HCV劑之非限制性實例包括

(i) 蛋白酶抑制劑，例如特拉匹韋(telaprevir) (Incivek®)、波普瑞韋(boceprevir) (Victrelis™)、司美匹韋(simeprevir) (Olysio™)、帕瑞他韋(paritaprevir) (ABT-450)、吉匹普韋(glecaprevir) (ABT-493)、利托那韋(ritonavir) (Norvir)、ACH-2684、AZD-7295、BMS-791325、丹諾普韋(danoprevir)、非利布韋(Filibuvir)、GS-9256、GS-9451、MK-5172、如雜西韋(Ruzasvir) (MK-8408)、賽妥布韋(Setrobuvir)、索瓦普

韋(Sovaprevir)、替格布韋(Tegobuvir)、VX-135、VX-222、ALS-220及伏西瑞韋(voxilaprevir)。

(ii) NS5A抑制劑，例如ACH-2928、ACH-3102、IDX-719、達卡他韋(daclatasvir)、雷迪帕韋(ledipasvir)、維帕他韋(velpatasvir)(Epclusa)、艾爾巴韋(elbasvir)(MK-8742)、格拉瑞韋(grazoprevir)(MK-5172)及奧畢他韋(Ombitasvir)(ABT-267)；

(iii) NS5B抑制劑，例如AZD-7295、克立咪唑(Clemizole)、達沙布韋(dasabuvir)(Exviera)、ITX-5061、PPI-461、PPI-688、索非布韋(sofosbuvir)(Sovaldi®)、MK-3682及美西他濱(mericitabine)；

(iv) NS5B抑制劑，例如ABT-333及MBX-700；

(v) 抗體，例如GS-6624；

(vi) 組合藥物，例如Harvoni(雷迪帕韋/索非布韋)；Viekira Pak(奧畢他韋/帕瑞他韋/利托那韋/達沙布韋)；Viekirax(奧畢他韋/帕瑞他韋/利托那韋)；G/P(帕瑞他韋及吉匹普韋)；Technivie™(奧畢他韋/帕瑞他韋/利托那韋)、Epclusa(索非布韋/維帕他韋)、Zepatier(艾爾巴韋及格拉瑞韋)、Mavyret(吉匹普韋及哌侖他韋(pibrentasvir))及Vosevi(索非布韋、維帕他韋及伏西瑞韋)。

【0202】在一個實施例中，若投與**化合物A**形式III以治療導致肝癌或肝硬化之晚期C型肝炎病毒，則**化合物A**形式III可與另一藥物組合或交替投與，該另一藥物通常用於治療肝細胞癌(HCC)，例如如Andrew Zhu於「New Agents on the Horizon in Hepatocellular Carcinoma」Therapeutic Advances in Medical Oncology, V 5(1), 2013年1月, 41-50中所述。其中宿主患有或處於患有HCC風險下之組合療法之適宜化合物的

實例包括抗血管生成劑、舒尼替尼(sunitinib)、布立尼布(brivanib)、利尼伐尼(linifanib)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、貝伐珠單抗、西地尼布(cediranib)、帕唑帕尼(pazopanib)、TSU-68、樂伐替尼(lenvatinib)、抗EGFR之抗體、mTor抑制劑、MEK抑制劑、及組織蛋白去乙醯酶抑制劑、卡培他濱(capecitabine)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、多柔比星(doxorubicin)、5-氟尿嘧啶、吉西他濱(gemcitabine)、伊立替康(irinotecan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、托泊替康(topotecan)及其他拓樸異構酶(topoisomerase)。在一個實施例中，**化合物A**與如雜西韋(MK-8408)組合投與給患有HCV感染之患者。

【0203】 在一個實施例中，組合部分中所述之額外治療劑以醫藥上可接受之鹽(例如下述鹽)之形式投與。因此，術語「鹽」係指目前揭示之化合物之相對無毒之無機及有機酸加成鹽。該等鹽可在化合物之最終分離及純化期間製備，或藉由使游離鹼形式之純化化合物與適宜有機或無機酸單獨反應並分離由此形成之鹽來製備。鹼性化合物能夠與各種無機及有機酸形成多種不同鹽。鹼性化合物之酸加成鹽係藉由使游離鹼形式與足量之期望酸接觸以習用方式產生鹽來製備。游離鹼形式可藉由使鹽形式與鹼接觸並以習用方式分離游離鹼來再生。游離鹼形式可在某些物理性質(例如在極性溶劑中之溶解度)上不同於其各別鹽形式。醫藥上可接受之鹼加成鹽可利用金屬或胺(例如鹼金屬及鹼土金屬氫氧化物、或有機胺)形成。用作陽離子之金屬之實例包括(但不限於)鈉、鉀、鎂、鈣及諸如此類。適宜胺之實例包括(但不限於)N,N'-二苳基乙二胺、氯普魯卡因(chlorprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺及普魯卡因(procaine)。酸性化合物之鹼加成鹽係藉由使游離酸形式與足量之期望

鹼接觸以習用方式產生鹽來製備。游離酸形式可藉由使鹽形式與酸接觸並以習用方式分離游離酸來再生。游離酸形式可在某些物理性質(例如在極性溶劑中之溶解度)上稍微不同於其各別鹽形式。

【0204】鹽可由無機酸硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物(例如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸)、磷及諸如此類來製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基磺酸鹽及羥乙磺酸鹽及諸如此類。鹽亦可由有機酸(例如脂肪族一羧酸及二羧酸、苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷烴二酸、芳香族酸、脂香族及芳香族磺酸等)來製備。代表性鹽包括乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及諸如此類。醫藥上可接受之鹽可包括基於鹼金屬及鹼土金屬(例如鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及諸如此類)之陽離子，以及非毒性銨、四級銨及胺陽離子，包括(但不限於)銨、四甲基銨、四乙基銨、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙基胺、乙基胺及諸如此類。亦考慮胺基酸之鹽，例如精胺酸鹽、葡萄糖酸鹽、半乳糖醛酸鹽及諸如此類。參見(例如) Berge 等人，*J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19，其係以引用方式併入本文中。

【0205】**額外RNA病毒**

目前批准用於治療流行性感冒之藥物係金剛烷胺(Amantadine)、金剛乙胺(Rimantadine)、巴洛沙韋馬博西(baloxavir marboxil)(Xofluza®)、磷酸奧司他韋(oseltamivir phosphate)(Tamiflu®)、紮那米韋(zanamivir)(Relenza®)及帕拉米韋(peramivir)(Rapivab®)。該等藥物中之任一者可與本文提供之活性化合物組合或交替使用，以治療對此敏感之病毒感染。

【0206】目前，尚無批准用於西尼羅病毒之藥物。建議醫師提供強化支持療法，其可涉及住院、靜脈內輸液、使用呼吸機輔助呼吸、控制癲癇發作、腦腫脹、惡心及嘔吐之藥物，以及使用抗生素防止細菌感染使疾病惡化。此突出本發明化合物對於病毒醫學療法之重要性。

【0207】另外，對於茲卡病毒無疫苗或特定治療。相反，重點係緩解症狀，包括休息、補液及乙醯胺酚用於發熱及疼痛。

【0208】登革熱亦無疫苗或特定治療。對感染之彼等之支持性情形包括補液及止痛藥、以及乙醯胺酚、阿斯匹林(aspirin)及類固醇消炎藥以治療發熱及其他症狀。

【0209】黃熱病疫苗(YF-Vax)由Sanofi Pasteur, Inc.製造且推薦用於前往高風險地區(包括南美及非洲)之9歲及以上之彼等。在一個實施例中，化合物A形式III與YF-Vax組合投與給宿主。黃熱病不存在治療，但強調緩解發熱、肌肉疼痛及脫水。由於內部出血之風險，不推薦使用阿斯匹林及非類固醇消炎藥。

【0210】

實例

實例1. 形式III之製備

將化合物B (150 g)添加至丙酮(180 mL)中，且在20-30°C下攪拌混合物，以得到溶液。然後，在15-20°C下緩慢添加硫酸(12.6 g, 0.5 eq)，且固體逐漸沈澱。將混合物在15-20°C下攪拌30分鐘，且然後在40-45°C下攪拌4-5小時。將混合物冷卻至25-30°C，並在此溫度下攪拌1小時，之後過濾混合物。用丙酮(150 mL)沖洗所得濾餅。

【0211】在30-40°C下將濕材料溶解在甲醇(150 ml)中。添加丙酮(450 ml)，且然後在40-45°C下緩慢添加額外丙酮。將混合物在40-45°C下攪拌8-10小時，且然後冷卻至25-30°C。過濾混合物，且用丙酮(150 mL)沖洗所得濾餅。濕形式III之XRPD圖案示於圖1中，且峰列於表1中。表中之峰對應於圖1中編號之峰。

【0212】將濕物質在30-35°C下真空乾燥4-5小時，且然後在50-60°C下真空乾燥約15小時，以87%產率得到乾燥化合物A形式III (130g)。形式III之XRPD圖案示於圖2中，且峰列於表2中。表中之峰對應於圖2中編號之峰。

表1. 濕化合物A形式III XRPD峰

峰編號	2- θ	d-間隔 (埃)	BG	高度	高度%	面積	面積%	FWHM
1	5.159	17.1143	91	521	100.0	8131	100.0	0.265
2	6.999	12.6199	72	124	23.8	3071	37.8	0.421
3	7.260	12.1659	71	161	30.9	3991	49.1	0.421
4	8.860	9.9719	78	220	42.4	4935	60.7	0.381
5	9.257	9.5455	88	68	13.1	796	9.8	0.199
6	9.898	8.9284	101	61	11.7	967	11.9	0.269
7	10.337	8.5507	82	130	25.0	4312	53.0	0.564
8	10.860	8.1396	106	106	20.3	1038	12.8	0.166
9	12.263	7.2119	111	61	11.7	1982	24.4	0.552
10	12.959	6.8257	138	96	18.4	1506	18.5	0.267
11	13.580	6.5153	137	163	31.3	4453	54.8	0.464
12	13.938	6.3484	142	102	19.6	2069	25.4	0.345
13	14.661	6.0372	159	113	21.7	2527	31.1	0.380
14	16.258	5.4473	196	70	13.4	2245	27.6	0.545
15	16.842	5.2597	196	124	23.8	2864	35.2	0.393
16	17.215	5.1466	191	71	13.6	2286	35.5	0.691
17	18.138	4.8868	173	101	19.4	2295	28.2	0.386
18	19.882	4.4619	254	238	45.7	5376	66.1	0.384
19	20.718	4.2387	282	68	13.1	1304	16.0	0.326
20	20.999	4.2270	292	66	12.7	1307	16.1	0.337
21	21.760	4.0809	288	266	51.1	6026	74.1	0.385
22	22.764	3.9031	258	58	11.1	523	6.4	0.153
23	24.719	3.5988	216	140	26.9	3376	41.5	0.410
24	25.989	3.4256	191	69	13.2	888	10.9	0.219
25	31.559	2.8326	123	59	11.3	801	9.9	0.231

表2. 乾燥化合物A形式III XRPD峰

峰編號	2- θ	d-間隔 (埃)	BG	高度	高度%	面積	面積%	FWHM
1	5.180	17.0458	73	517	100.0	7821	100.0	0.257
2	6.965	12.6814	72	100	19.3	2589	33.1	0.440
3	7.340	12.0343	72	158	30.6	3452	44.1	0.371
4	8.921	9.9040	69	229	44.3	5095	65.1	0.378
5	9.297	9.5049	75	71	13.7	1013	13.0	0.243
6	9.962	8.8720	92	76	14.7	1355	17.3	0.303
7	10.360	8.5315	75	131	25.3	4363	55.8	0.566
8	10.921	8.0944	95	99	19.1	1130	14.4	0.194
9	11.539	7.6622	88	44	8.5	1380	17.6	0.533
10	12.259	7.2138	113	61	11.8	1742	22.3	0.485
11	12.998	6.8057	144	96	18.6	1077	13.8	0.191
12	13.561	6.5239	127	173	33.5	4822	61.7	0.474
13	13.901	6.3654	138	90	17.4	2585	33.1	0.488
14	14.739	6.0053	144	142	27.5	2838	36.3	0.340
15	15.016	5.8950	150	98	19.0	2844	36.4	0.493
16	15.614	5.6707	164	80	15.5	1074	13.7	0.228
17	16.241	5.4531	178	94	18.2	2540	32.5	0.459
18	16.958	5.2243	173	153	29.6	3419	43.7	0.380
19	17.281	5.1273	166	92	17.8	1876	24.0	0.347
20	18.161	4.8806	162	116	22.4	2941	37.6	0.431
21	19.879	4.4625	249	219	42.4	5302	67.8	0.412
22	20.678	4.2919	277	69	13.3	1158	14.8	0.285
23	21.078	4.2114	293	87	16.8	1162	14.9	0.227
24	21.820	4.0699	282	264	51.1	5395	69.0	0.347
25	22.829	3.8922	238	86	16.6	798	10.2	0.158
26	23.452	3.7901	233	53	10.3	244	3.1	0.078
27	24.882	3.5755	219	107	20.7	2090	26.7	0.332
28	26.021	3.4215	184	54	10.4	897	11.5	0.282
29	31.640	2.8255	118	52	10.1	864	11.0	0.282

【0213】或者，形式III亦係藉由將化合物A (2 g)裝入甲醇(4 ml)及

丙酮(24 ml)之混合物中來製備。將混合物在30°C下攪拌20小時。過濾後，將濕材料在60°C下無真空乾燥20小時，以得到**化合物A**形式III (1.7g, 產率85%)。

【0214】

實例2. 額外**化合物A**型式之製備

除了形式III，亦製備**化合物A**之四種其他型式，即形式I-II及IV-V。每種形式之溶劑及條件提供於表3中，且每種形式之分析結果提供於表4中。五種形式之XRPD重疊示於圖3中。下文闡述每種形式之製備。

表3. 化合物A 型式I-V之說明及條件

	說明	溶劑及條件	乾燥	量及產率
形式I	形式I及非晶形之混合物。 不能很好地控制比率。	自 化合物B 製備 化合物A 甲醇/丙酮，在30-40°C下結晶。	無真空	40g, 75%
形式II	形式II及非晶形之混合物。 再現性較差。	在50-55°C下自異丙醇/ 乙酸異丙酯重結晶。	真空	45g, 90%
形式III	混合物係結晶的且含有少量非晶形。	在45-50°C下自甲醇/丙酮重結晶。	真空	90g, 90%
形式IV	形式IV及非晶形之混合物。	在約55°C下將形式I在乙酸乙酯中製成漿液。	真空	105g, 87.5%
形式V	大部分材料係非晶形的。	在約78°C下將形式I在乙酸乙酯中製成漿液。 在乙酸乙酯中自 化合物B 製備 化合物A	真空	96g, 96%

表4. 化合物A 型式I-V之分析結果

	粒徑(um)			密度(g/ml)		純度 (%)	KF (%)
	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	體	振實		
形式I	/	/	/	0.31	0.52	99.83	1.76
形式II	0.98	3.50	18.6	0.12	0.17	99.95	/
形式III	0.96	2.68	12.5	0.17	0.26	99.92	
形式IV	1.01	4.51	36.2	0.25	0.49	99.95	/
形式V	1.1	6.48	264	0.204	0.298	99.94	1.27
	0.80	2.44	15.2	0.122	0.275		

【0215】

形式I

將化合物B (50 g)裝入甲醇(100 mL)及丙酮(150 mL)中。將混合物加熱至約50°C，以得到透明溶液。緩慢添加硫酸(4 g)，且混合物保持溶液狀態。在50-55°C下緩慢添加丙酮(600 mL)後，將混合物冷卻至25-30°C並在此溫度下攪拌16-20小時。白色固體在36°C開始沈澱。然後藉由抽吸收集固體，並用甲醇及丙酮之混合溶劑(10±150 mL)沖洗濾餅。將該材料在55°C下非真空乾燥18小時，以75%產率得到40g化合物A形式I。形式I之XRPD圖案示於圖4中。

【0216】或者，形式I亦係藉由將化合物B (5 g)添加至丙酮(60 mL)中來製備。在20-30°C下攪拌混合物，以得到澄清溶液。在15-20°C下緩慢添加硫酸(0.42 g, 0.5 eq)。在添加期間，固體逐漸沈澱。將混合物在15-20°C下攪拌30分鐘，且然後在30-45°C下攪拌2小時。將混合物冷卻至25°C。過濾後，用丙酮(10 mL)沖洗濾餅。將濕物質在40°C下非真空乾燥2小時，且然後在60°C下非真空乾燥20小時，以得到化合物A形式I (4.8g,

產率96%)。

【0217】

形式II

將化合物A (50 g)裝入異丙醇(500 mL)中，並將混合物加熱至50-55°C，以得到澄清溶液。然後緩慢添加乙酸異丙酯(250 mL)，且混合物保持溶液狀態。添加化合物A (100 mg)晶種。攪拌1小時後，一些固體逐漸沈澱，且然後緩慢添加乙酸異丙酯(250 mL)。將混合物在45-50°C下攪拌20小時後，停止加熱，且溫度緩慢降至約25-30°C。然後過濾固體，用乙酸異丙酯(50 mL)洗滌，並在25-30°C下真空乾燥4小時。然後研磨該物質，並繼續在60°C下真空乾燥16小時，以得到化合物A形式II (45g, 90%產率)。形式II之XRPD圖案示於圖5中。

【0218】

形式III

替代實例1中闡述之程序，將化合物A (100 g)裝入甲醇(100 mL)中，並將混合物加熱至50°C，以得到透明溶液。然後在45-50°C下緩慢添加丙酮(300 mL)。滴加後系統保持完全溶解。然後添加100 mg化合物A形式III之晶種。攪拌1小時後，固體逐漸沈澱。在45-50°C下在1小時內在攪拌下緩慢添加丙酮(300 mL)。添加後，將混合物在40-45°C下攪拌18小時。然後停止加熱，且溫度緩慢降至約25-30°C。過濾固體，用丙酮(100 mL)洗滌，並在60°C下真空乾燥16小時，以90%產率得到90g化合物A形式III。

【0219】

形式IV

將化合物A (120 g)裝入乙酸甲酯(1200 mL)中，且然後將混合物在約55°C下製漿20小時。然後停止加熱，且溫度緩慢降至約25-30°C。然後過濾固體，用乙酸甲酯(100 mL)洗滌，並在60°C下真空乾燥18小時，以87.5%產率得到105g化合物A形式IV。形式IV之XRPD圖案示於圖6中。

【0220】

形式V

將化合物A (100 g)裝入乙酸乙酯(1000 mL)中，且然後將混合物在約78°C下製漿20小時。然後停止加熱，且溫度緩慢降至約25-30°C。然後過濾固體，用乙酸乙酯(100 mL)洗滌，並在60°C下真空乾燥16小時，以96%產率得到96g化合物A形式V。形式V之XRPD圖案示於圖7中。

【0221】在替代程序中，將化合物B (75 g)添加至乙酸乙酯(750 mL)中，並將混合物加熱至60-65°C，以得到澄清溶液。然後在60-65°C下不經稀釋緩慢添加硫酸(6.45 g, 0.5 eq)，且在添加過程中固體逐漸沈澱。將所得混合物加熱至約78°C，且然後在此溫度下攪拌20小時。然後將混合物冷卻至25-30°C，並在此溫度下攪拌3小時。藉由抽吸收集白色固體，且用乙酸乙酯(100 mL)沖洗濾餅。在60°C下非真空乾燥5小時後，使用刀片磨機研磨該材料。該材料再次在55°C下非真空乾燥16小時。

【0222】

實例3.由化合物A大規模製備化合物A形式III.

在20-30°C下向配備有機械攪拌器之5L圓底燒瓶中裝入丙酮(3200 g, 4000 mL, 10 V)。接下來，添加化合物A (200 g)，從而提供懸浮液。然後將混合物在55-58°C下加熱並攪拌1小時，之後在5min內添加第二批化合物A (200 g)。將混合物在55-58°C下加熱並攪拌16小時，然後在4小時

之時段內冷卻至20-25°C，並在20-25°C下再攪拌2小時。過濾固體(控制環境濕度≤40%)，然後用丙酮(400mL, 1vol)沖洗，以得到濕濾餅狀化合物A (980g)。

【0223】將10L四頸玻璃燒瓶配備溫度計，且在10-20°C下將正庚烷(6000ml)裝入燒瓶中。在10-20°C下一次性裝入化合物A (980g，濕濾餅)。將混合物在0-5°C下攪拌2小時。藉由過濾收集固體，以產生白色固體狀濕濾餅(1.1kg)。將濕濾餅放入兩個托盤(30*40cm)中，並在35°C下在真空烘箱(-0.09MPa)中乾燥20小時。在55°C下在真空(-0.09MPa)下繼續乾燥8小時。在55°C下在真空(-0.090MPa)中繼續乾燥16小時，以90%收率得到化合物A形式III。實例3之產品之XRPD圖案示於圖8中。

【0224】

實例4.自化合物B大規模製備化合物A形式III.

在20-30°C之內部溫度下向配有機械攪拌器、加料漏斗及溫度計之5L三頸玻璃燒瓶中裝入丙酮(2000 g, 2500 mL, 10 V)。在攪拌下一次性裝入化合物B (250 g，藉由滴定90%分析)。在20-30°C下攪拌約5 min後，形成澄清溶液。然後，向溶液中裝入木炭(7.5g)，且將所得混合物在20-30°C下攪拌30分鐘。過濾木炭並用丙酮(200 g, 250mL, 1 V)洗滌。

【0225】將濾液添加至5L三頸玻璃燒瓶中。在20-30°C下在2小時內將硫酸(98% w/w, 19.3g, 0.5 eq.)逐滴添加至溶液中。使懸浮液在20-25°C下老化30分鐘，然後加熱至55-58°C並老化16小時。然後在3hr內將懸浮液冷卻至25°C(冷卻速率為5-10°C/小時)，並在25°C下老化1小時。過濾固體(保持濕度低於40%)。在環境溫度下用丙酮(400g, 500mL, 2V)洗滌濕濾餅，以得到化合物A濕濾餅(480g)。

【0226】在10-20°C下向配備有溫度計之10L四頸玻璃燒瓶中添加正庚烷(3750 ml)。在10-20°C下將**化合物A**濕濾餅(480g)一次性添加至反應器中。將混合物在0-5°C下攪拌2小時。藉由過濾收集固體，以產生灰白色固體狀**化合物A** (450g, 濕濾餅)。將濕濾餅裝載至托盤上，並在35°C下在真空烘箱(-0.09MPa)中乾燥20小時。烘箱溫度升至50°C，且將**化合物A**在真空(-0.09MPa)下乾燥8小時。在50°C下在真空(-0.09MPa)中繼續乾燥16小時，以得到**化合物A**形式III (產率：85%)。實例4之產品之XRPD圖案示於圖9中。

實例5. 使用非晶形API產生之化合物A**錠劑對由形式III API製得之錠劑之溶出率**

時間(分鐘)	溶解之% (形式III)	溶解之% (非晶形)
10	89	27
20	99	64
30	100	68
45	99	94
60	99	99

【0227】量測**化合物A**形式III及非晶型在水性介質中隨時間之溶解度。實驗中使用之錠劑係用相同賦形劑產生，以確保結果具有可比性。

實例6. 在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ 下5 kg批次之形式III之穩定性

	0個月	1個月	2個月	3個月
外觀	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
純度 (HPLC-UV, a/a)	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%
雜質 (HPLC-UV, a/a)	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
水(KF)	0.86%	0.98%	0.87%	0.91%
XRPD	形式III	形式III	形式III	形式III
粒徑分佈	D _v (10) = 0.74 μm D _v (50) = 3.19 μm D _v (90) = 21.0 μm	D _v (10) = 0.70 μm D _v (50) = 2.96 μm D _v (90) = 20.4 μm	D _v (10) = 0.70 μm D _v (50) = 2.79 μm D _v (90) = 16.8 μm	D _v (10) = 0.83 μm D _v (50) = 3.62 μm D _v (90) = 23.5 μm
體密度	0.134 g/mL	0.139 g/mL	0.137 g/mL	0.141 g/mL
振實密度	0.202 g/mL	0.232 g/mL	0.333 g/mL	0.305 g/mL

【0228】當藉由HPLC-UV量測時，當在約 25°C 及約 $60\% \text{ RH}$ 下儲存時，化合物A形式III在三個月之過程中不顯示可量測之降解。此有利化學穩定性係對需要冷藏之化合物之非晶型(包括噴霧乾燥非晶型)之改進。化合物A形式III亦不會明顯地自大氣中吸收水或在儲存時改變密度。該等性質對於在化合物之臨床試驗或臨床應用中之使用係有利的。

實例7. 在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ 下5 kg批次之形式III之穩定性

	0個月	1個月	2個月	3個月
外觀	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
純度 (HPLC-UV, a/a)	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%
雜質 (HPLC-UV, a/a)	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
水(KF)	0.86%	1.04%	0.91%	0.76%
XRPD	形式III	形式III	形式III	形式III
粒徑分佈	D _v (10) = 0.74 μm D _v (50) = 3.19 μm D _v (90) = 21.0 μm	D _v (10) = 0.68 μm D _v (50) = 2.82 μm D _v (90) = 21.0 μm	D _v (10) = 0.68 μm D _v (50) = 2.64 μm D _v (90) = 15.8 μm	D _v (10) = 0.77 μm D _v (50) = 3.24 μm D _v (90) = 21.3 μm
體密度	0.134 g/mL	0.121 g/mL	0.127 g/mL	0.139 g/mL
振實密度	0.202 g/mL	0.207 g/mL	0.318 g/mL	0.278 g/mL

【0229】在升高之溫度及濕度下對化合物A形式III之穩定性執行進一步研究。該等條件對於活性醫藥成分之儲存係較不合意的，且可導致加速降解。然而，即使在該等條件下，化合物A形式III在三個月內亦不顯示可量測之降解。

實例8. 0.1 kg批次之形式III之穩定性

25°C ± 2°C、60% RH ± 5% RH					
	0週	1週	2週	4週	8週
外觀	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
純度 (HPLC-UV, a/a)	99.96%	99.96%	99.97%	99.94%	99.93%
XRPD	形式III	形式III	形式III	形式III	形式III

【0230】對較小批次之化合物A形式III實施額外穩定性研究。該等研究在設定為25°C及60% RH、40°C及75% RH之穩定室中實施，持續時間長達8週。在其他實施例中，研究可實施長達4週、長達2週及長達1週。穩定性研究亦在環境條件、15-25°C、不控制濕度下實施。此研究實施12個月，且化合物A形式III之純度未可量測之降低。

40°C ± 2°C、75% RH ± 5% RH					
	0週	1週	2週	4週	8週
外觀	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體	白色固體
純度 (HPLC-UV, a/a)	99.96%	99.96%	99.97%	99.94%	99.93%
XRPD	形式III	形式III	形式III	形式III	形式III

環境(15°C-25°C，環境RH，不在穩定室中)		
	0天	365天
外觀	白色固體	白色固體
純度(HPLC-UV, a/a)	99.96%	99.96%
XRPD	形式III	形式III

實例9. 化合物A形式III醫藥組合物1

成分	化學名稱	未調節純度		調節純度	
		mg/劑量	% w/w	mg/劑量	% w/w
顆粒內					
化合物A形式III		596.4	49.7%	603.7	50.3%
Pearlitol 100 SD	甘露醇	162.0	13.5%	154.7	12.9%
Prosolv SMCC 90 LM	矽化微晶纖維素	255.6	21.3%	255.6	21.3%
Aerosil 200	膠體二氧化矽	12.0	1.0%	12.0	1.0%
Ac-Di-Sol SD-711	交聯羧甲基纖維素鈉	54.0	4.5%	54.0	4.5%
LIGAMED MF-2-V	硬脂酸鎂	6.0	0.5%	6.0	0.5%
顆粒外					
Prosolv SMCC 90 LM	矽化微晶纖維素	60.0	5.0%	60.0	5.0%
Ac-Di-Sol SD-711	交聯羧甲基纖維素鈉	42.0	3.5%	42.0	3.5%
LIGAMED MF-2-V	硬脂酸鎂	12.0	1.0%	12.0	1.0%

【0231】向v型摻和機中添加一半之Prosolv SMCC 90 LM，並摻和1分鐘。向此中添加化合物A形式III、Aerosil 200、Ac-Di-Sol SD-711及另一半Prosolv SMCC 90 LM。然後將混合物摻和3分鐘。添加Pearlitol 100 SD，且將所得混合物摻和3分鐘。然後經由US 12目篩篩選混合物。然後經由US 20目篩篩選Ligamed MF-2V，並添加至摻合物中。將所得混合物摻和2分鐘。將所得混合物雙層裝袋，其中乾燥劑包插入袋之間，並密封在桶中儲存。

【0232】輥壓實機設定具有光滑輥、微型料斗、1.0 mm篩網、2 mm間隙寬度、5 kN/cm之壓實力及1轉/分鐘之輥速度。然後將化合物A摻和物添加至料斗中，在處理期間視需要重新填充。將輥壓實機之材料收集

在乾燥粒化袋中。

【0233】經由US 12目篩篩選顆粒外Ac-Di-Sol SD-711及Prosolv SMCC 90 LM，並將其與粒狀材料摻和3分鐘。接下來，經由US 20目篩篩選LIGAMED MF-2-V並將其添加至摻和物中。將所得混合物摻和2分鐘。

實例10. 化合物A形式III醫藥組合物2

成分	化學名稱	未調節純度		調節純度	
		mg/劑量	% w/w	mg/劑量	% w/w
顆粒內					
化合物A形式III		596.4	49.7%	603.7	50.3%
Emcompress (無水)	無水磷酸二氫鈣	104.4	8.7%	102.6	8.5%
Vivapur 105	微晶纖維素	313.2	26.1%	307.7	25.6
Aerosil 200	膠體二氧化矽	12.0	1.0%	12.0	1.0%
Ac-Di-Sol SD-711	交聯羧甲基纖維素鈉	54.0	4.5%	54.0	4.5%
LIGAMED MF-2-V	硬脂酸鎂	6.0	0.5%	6.0	0.5%
顆粒外					
Prosolv SMCC 90 LM	矽化微晶纖維素	60.0	5.0%	60.0	5.0%
Ac-Di-Sol SD-711	交聯羧甲基纖維素鈉	42.0	3.5%	42.0	3.5%
LIGAMED MF-2-V	硬脂酸鎂	12.0	1.0%	12.0	1.0%

【0234】向v型摻和機中添加一半之Vivapur 105，並摻和1分鐘。向此中添加化合物A形式III、另一半Vivapur 105、Aerosil 200及Ac-Di-Sol SD-711，並摻和3分鐘。然後向摻合物中添加Emcompress(無水)並進一步摻和3分鐘。然後經由US 12目篩篩選摻合物。然後經由US 20目篩篩選LIGAMED MF-2-V並添加至摻合物中。將所得混合物摻和2分鐘。將所

得混合物雙層裝袋，其中乾燥劑包插入袋之間，並密封在桶中儲存。

【0235】輥壓實機設定具有光滑輥、微型料斗、1.0 mm篩網、2 mm間隙寬度、5 kN/cm之壓實力及1轉/分鐘之輥速度。然後將化合物A摻和物添加至料斗中，在處理期間視需要重新填充。將輥壓實機之材料收集在乾燥粒化袋中。

【0236】經由US 12目篩篩選顆粒外Ac-Di-Sol SD-711及Prosolv SMCC 90 LM，並將其與粒狀材料摻和3分鐘。接下來，經由US 20目篩篩選LIGAMED MF-2-V並將其添加至摻和物中。將所得混合物摻和2分鐘且然後收集在袋中。

實例11. 化合物A形式III醫藥組合物3

組分	理論			調節純度		
	275 mg mg/錠劑	550 mg mg/錠劑	% w/w	275 mg mg/錠劑	550 mg mg/錠劑	% w/w
顆粒內						
化合物A形式III	298.3	596.5	49.7%	302.9	605.7	50.5%
Pearlitol 100 SD	81.0	162.0	13.5%	81.0	162.0	13.5%
Prosolv SMCC 90 LM	127.7	255.5	21.3%	123.1	246.3	20.5%
Aerosil 200	6.0	12.0	1.0%	6.0	12.0	1.0%
Ac-Di-Sol SD-711	27.0	54.0	4.5%	27.0	54.0	4.5%
LIGAMED MF-2-V	3.0	6.0	0.5%	3.0	6.0	0.5%
顆粒外						
Prosolv SMCC 90 LM	30.0	60.0	5.0%	30.0	60.0	5.0%
Ac-Di-Sol SD-711	21.0	42.0	3.5%	21.0	42.0	3.5%
LIGAMED MF-2-V	6.0	12.0	1.0%	6.0	12.0	1.0%
總量	600.0	1200.0	100%	600.0	1200.0	100%

【0237】化合物A形式III醫藥組合物3之製備可遵循實例9及10中所

述之程序來實施。

實例12. 化合物A形式III固體劑型組合物4

組分	理論			調節純度		
	275 mg mg/錠劑	550 mg mg/錠劑	% w/w	275 mg mg/錠劑	550 mg mg/錠劑	% w/w
顆粒內						
化合物A形式III	298.3	596.5	49.7%	302.9	605.7	50.5%
Emcompress (無水)	52.2	104.4	8.7%	51.0	102.1	8.5%
Vivapur 105	156.6	313.1	26.1%	153.1	306.2	25.5%
Aerosil 200	6.0	12.0	1.0%	6.0	12.0	1.0%
Ac-Di-Sol SD-711	27.0	54.0	4.5%	27.0	54.0	4.5%
LIGAMED MF-2-V	3.0	6.0	0.5%	3.0	6.0	0.5%
顆粒外						
Prosolv SMCC 90 LM	30.0	60.0	5.0%	30.0	60.0	5.0%
Ac-Di-Sol SD-711	21.0	42.0	3.5%	21.0	42.0	3.5%
LIGAMED MF-2-V	6.0	12.0	1.0%	6.0	12.0	1.0%
總量	600.0	1200.0	100%	600.0	1200.0	100%

【0238】化合物A形式III醫藥組合物4之製備可遵循實例9及10中所述之程序來實施。

實例13. 化合物A形式III固體劑型組合物5

組分	理論			調節純度		
	275 mg	550 mg		275 mg	550 mg	
	mg/錠劑	mg/錠劑	% w/w	mg/錠劑	mg/錠劑	% w/w
顆粒內						
化合物A形式III	298.3	596.5	49.7%	302.9	605.7	50.5%
Pearlitol 100 SD	72.0	144.0	12.0%	72.0	144.0	12.0%
Vivapur 103	127.7	255.5	21.3%	123.1	246.3	20.5%
Aerosil 200	6.0	12.0	1.0%	6.0	12.0	1.0%
Ac-Di-Sol SD-711	36.0	72.0	6.0%	36.0	72.0	6.0%
LIGAMED MF-2-V	3.0	6.0	0.5%	3.0	6.0	0.5%
顆粒外						
Prosolv SMCC 90 LM	30.0	60.0	5.0%	30.0	60.0	5.0%
Ac-Di-Sol SD-711	21.0	42.0	3.5%	21.0	42.0	3.5%
LIGAMED MF-2-V	6.0	12.0	1.0%	6.0	12.0	1.0%
總量	600.0	1200.0	100%	600.0	1200.0	100%

【0239】化合物A形式III醫藥組合物5之製備可遵循實例9及10中所述之程序來實施。

實例13. 化合物A形式III固體劑型組合物6

組分	理論			調節純度		
	275 mg	550 mg		275 mg	550 mg	
	mg/錠劑	mg/錠劑	% w/w	mg/錠劑	mg/錠劑	% w/w
顆粒內						
化合物A形式III	298.3	596.5	39.8%	302.9	605.7	40.4%
Pearlitol 100 SD	72.0	144.0	9.6%	72.0	144.0	9.6%
Vivapur 103	277.7	555.5	37.0%	273.1	546.3	36.4%
Aerosil 200	6.0	12.0	0.8%	6.0	12.0	0.8%
Ac-Di-Sol SD-711	36.0	72.0	4.8%	36.0	72.0	4.8%
LIGAMED MF-2-V	3.0	6.0	0.4%	3.0	6.0	0.4%
顆粒外						
Prosolv SMCC 90 LM	30.0	60.0	4.0%	30.0	60.0	4.0%
Ac-Di-Sol SD-711	21.0	42.0	2.8%	21.0	42.0	2.8%
LIGAMED MF-2-V	6.0	12.0	0.8%	6.0	12.0	0.8%
總量	750.0	1500.0	100%	750.0	1500.0	100%

【0240】化合物A形式III醫藥組合物6之製備可遵循實例9及10中所述之程序來實施。

【0241】本說明書已參照本發明之實施例加以闡述。然而，一般技術領域之技術人員瞭解，可在不背離如下文申請專利範圍中所述之本發明之範疇的情況下作出各種修改及改變。因此，應將本說明書視作說明性而非限定性意義，且所有該等修改均意欲包括於本發明之範疇內。

【請求項6】

如請求項1之結晶型式III，其中XRPD圖案包含至少兩個選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.2\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項7】

如請求項3至6中任一項之結晶型式III，其中XRPD圖案包含至少一個選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項8】

如請求項1之結晶型式III，其中XRPD圖案包含至少一個選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項9】

如請求項1之結晶型式III，其中XRPD圖案包含至少一個選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項10】

如請求項1之結晶型式III，其中XRPD圖案包含至少一個選自以下之 2θ 值： $5.2\pm 0.2^\circ$ 及 $21.8\pm 0.2^\circ$ 。

【請求項11】

如請求項1之結晶型式III，其中XRPD圖案至少包含 $5.2\pm 0.2^\circ$ 之 2θ 值。

【請求項12】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之結晶型式III及醫藥上可接受之載劑。

【請求項13】

如請求項12之醫藥組合物，其呈適於經口投與之固體劑型。

【請求項14】

如請求項13之醫藥組合物，其中該固體劑型係錠劑。

【請求項15】

如請求項13之醫藥組合物，其中該固體劑型係膠囊。

【請求項16】

如請求項11至15中任一項之醫藥組合物，其包含至少約400 mg化合物A形式III。

【請求項17】

如請求項11至15中任一項之醫藥組合物，其包含至少約500 mg化合物A形式III。

【請求項18】

如請求項11至15中任一項之醫藥組合物，其包含至少約600 mg化合物A形式III。

【請求項19】

如請求項11至15中任一項之醫藥組合物，其包含至少約700 mg化合物A形式III。

【請求項20】

如請求項11至19中任一項之醫藥組合物，其每天投與一次。

【請求項21】

如請求項11至19中任一項之醫藥組合物，其每天投與兩次。

【請求項22】

一種治療SARS-CoV-2之方法，其包含向有需要之宿主投與有效量之視情況於醫藥上可接受之載劑中之如請求項1至11中任一項之結晶型式III。

【請求項23】

一種治療HCV之方法，其包含向有需要之宿主投與有效量之視情況於醫藥上可接受之載劑中之如請求項1至11中任一項之結晶型式III。

【請求項24】

如請求項22或23之方法，其中該結晶型式III係以適於經口投與之固體劑型投與。

【請求項25】

如請求項22至24中任一項之方法，其中該宿主係人類。

【請求項26】

如請求項22至25中任一項之方法，其中該結晶型式III係與另一治療化合物組合投與。

【請求項27】

一種治療HCV之方法，其包含有向需要之宿主投與視情況在醫藥上可接受之載劑中之如請求項1至11中任一項之結晶型式III與蛋白酶抑制劑之組合。

【請求項28】

如請求項27之方法，其中該結晶型式III及該蛋白酶抑制劑在不同劑型中。

【請求項29】

如請求項27之方法，其中該結晶型式III及該蛋白酶抑制劑在單一劑

型中。

【請求項30】

如請求項28或29之方法，其中該一或多個劑型適於經口投與。

【請求項31】

如請求項27至30中任一項之方法，其中該蛋白酶抑制劑係如雜西韋 (Ruzasvir) (MK-8408)。

(發明圖式)

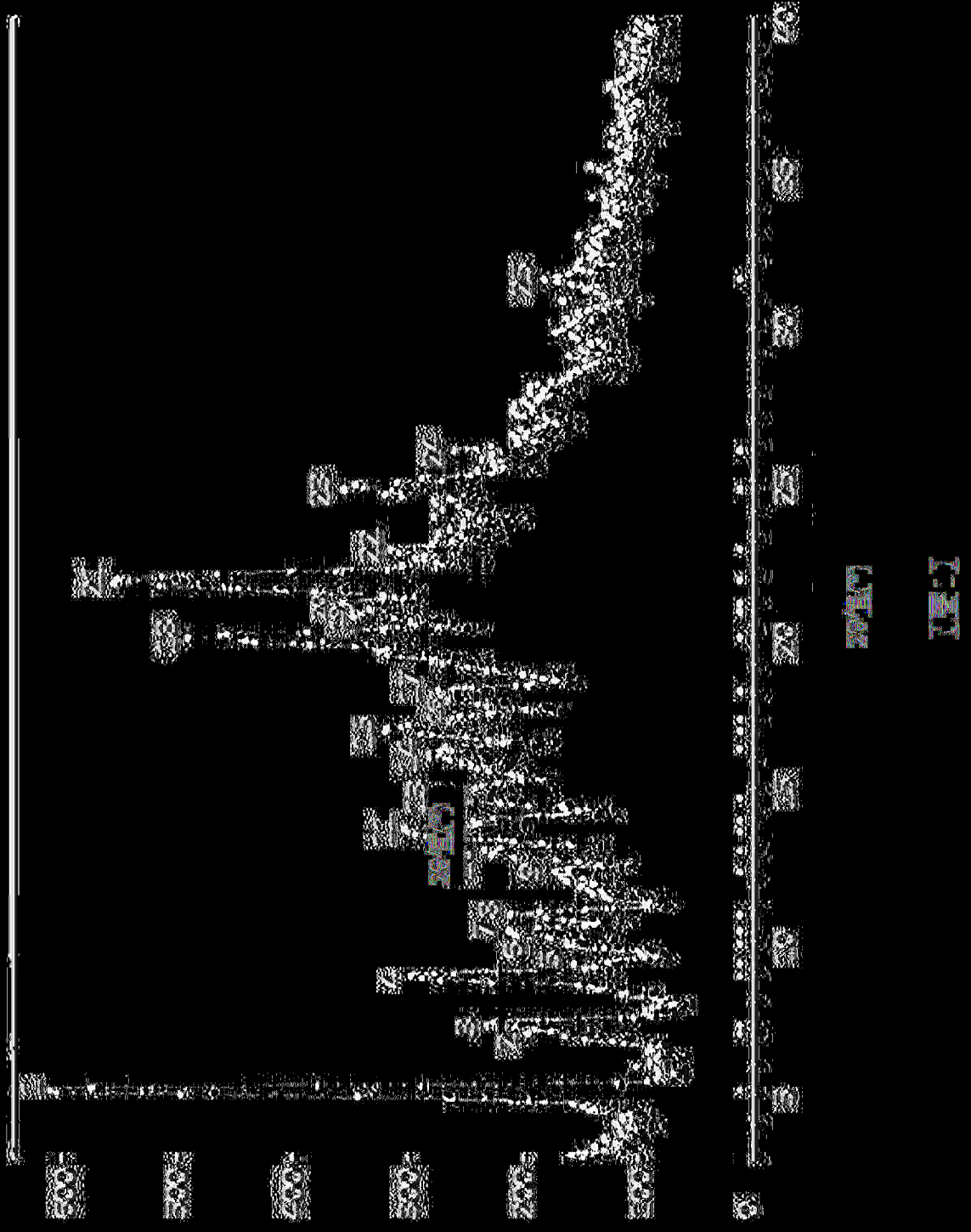
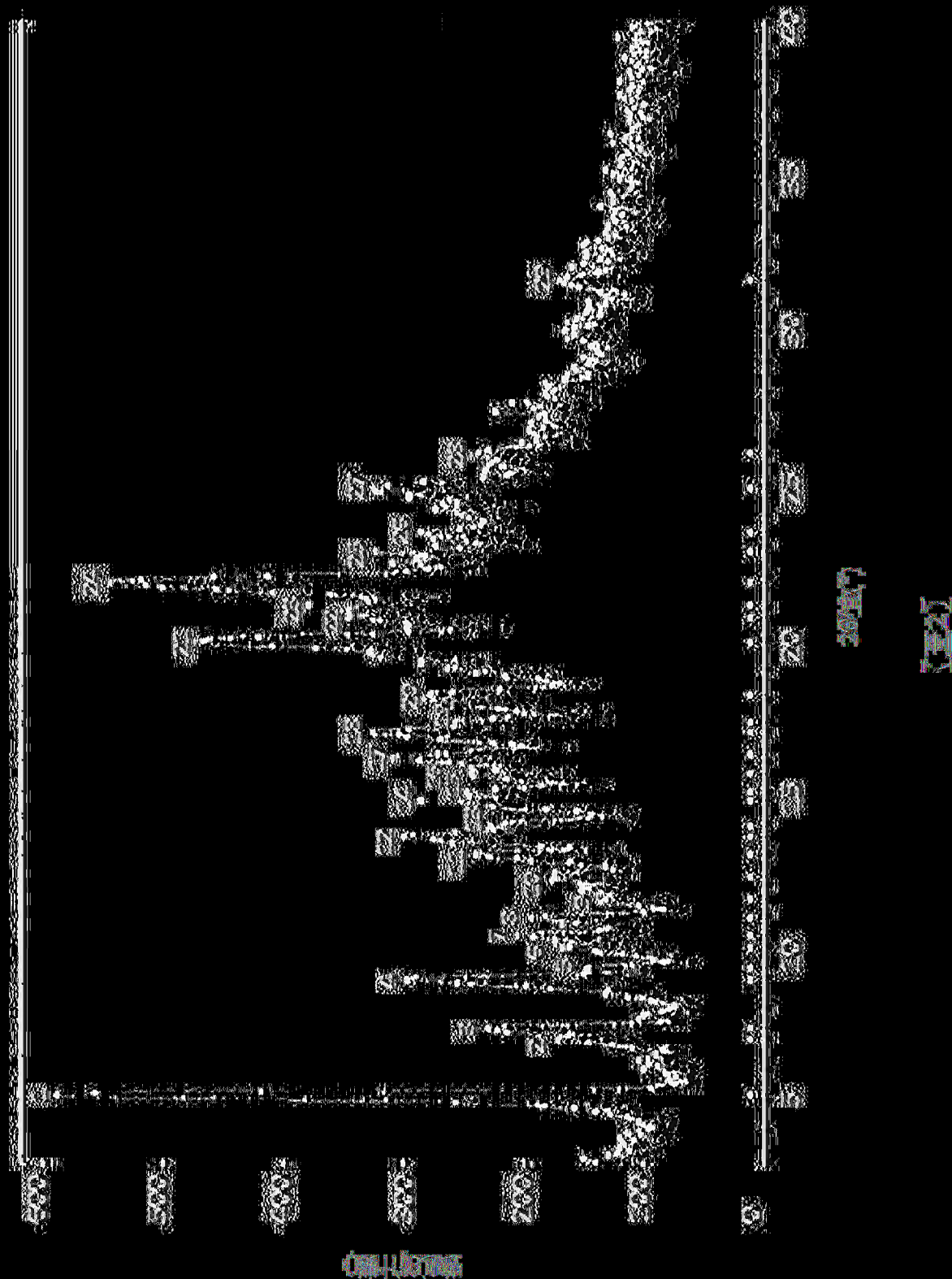
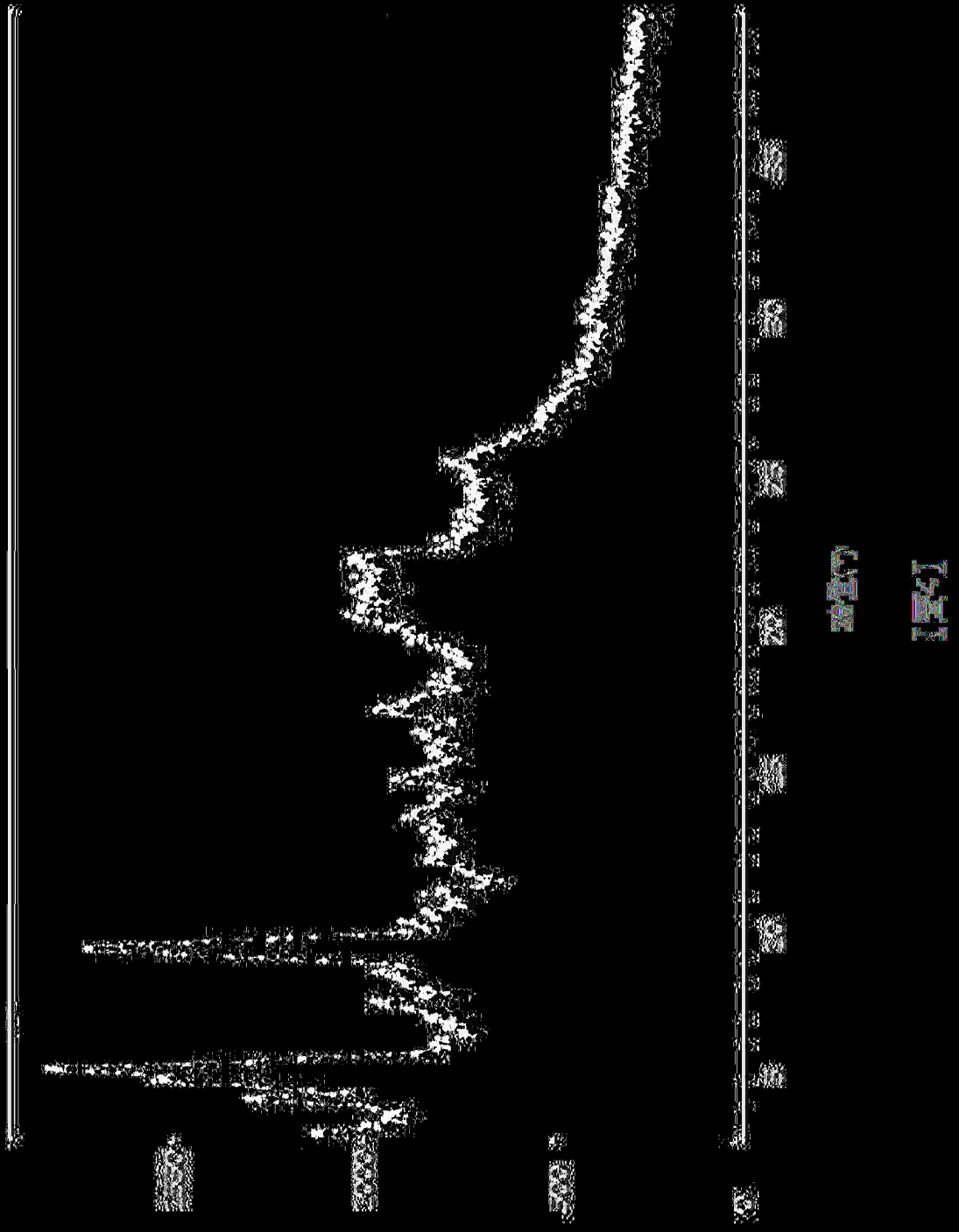
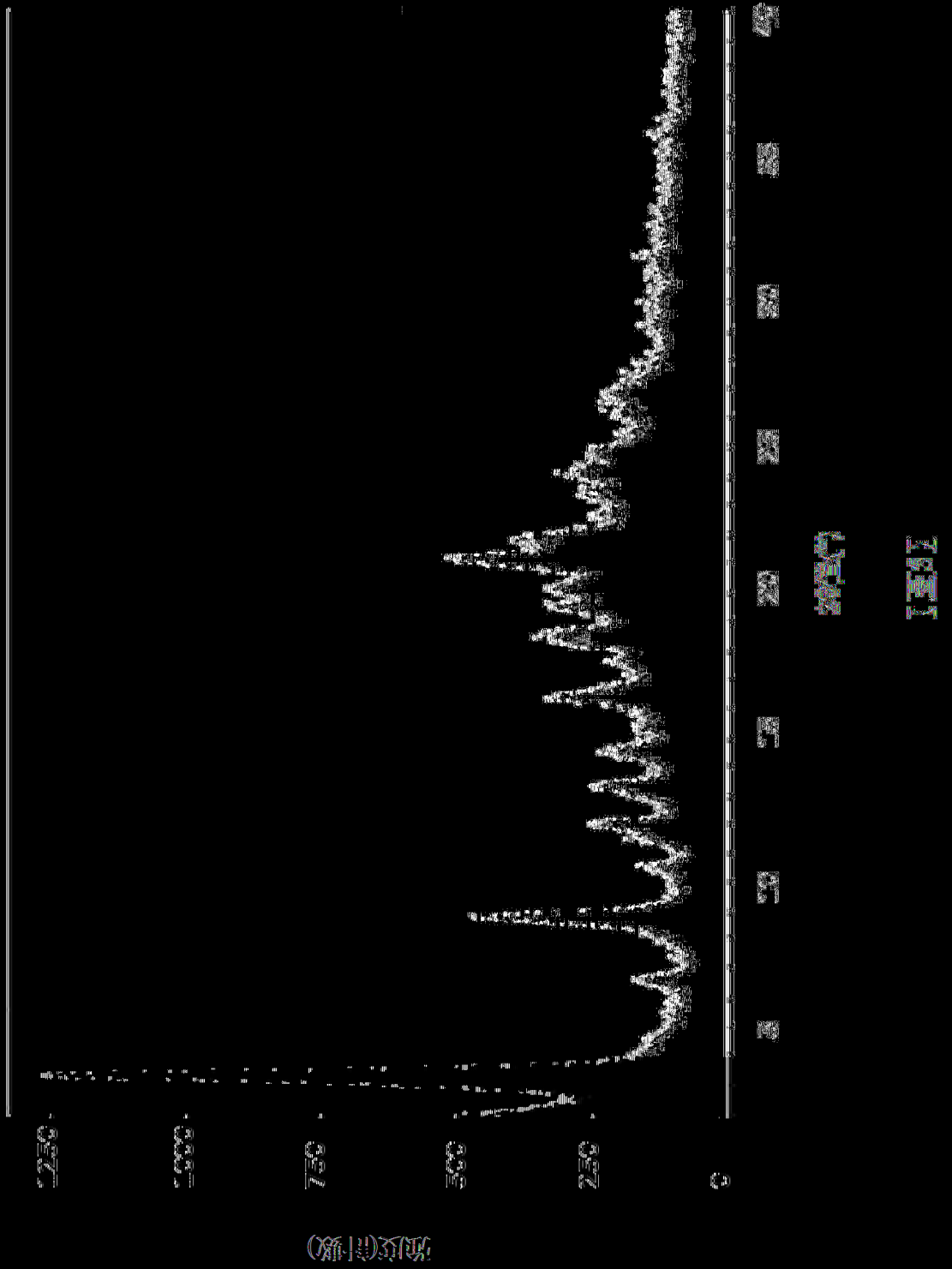


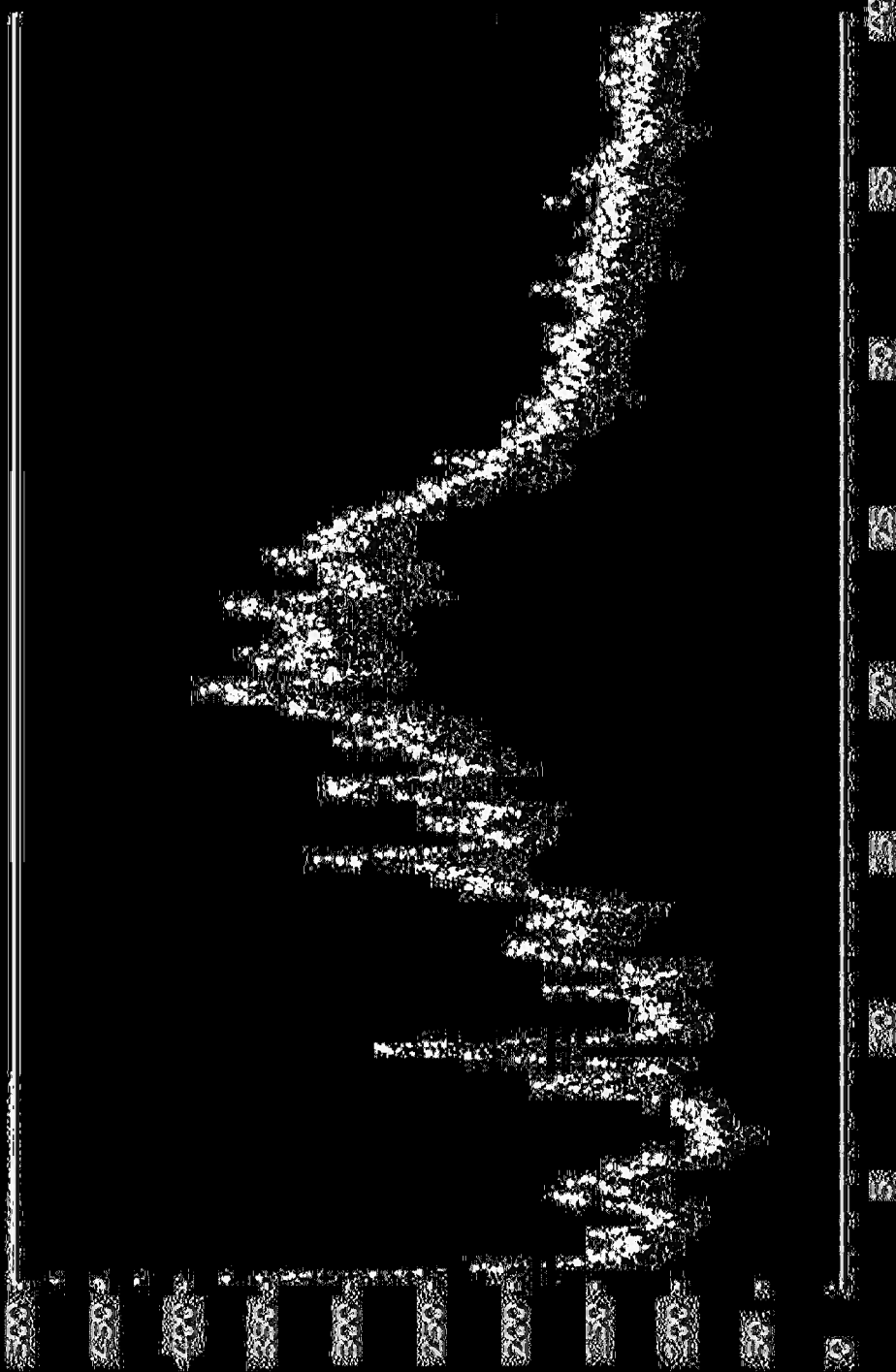
圖 1





(續前圖)

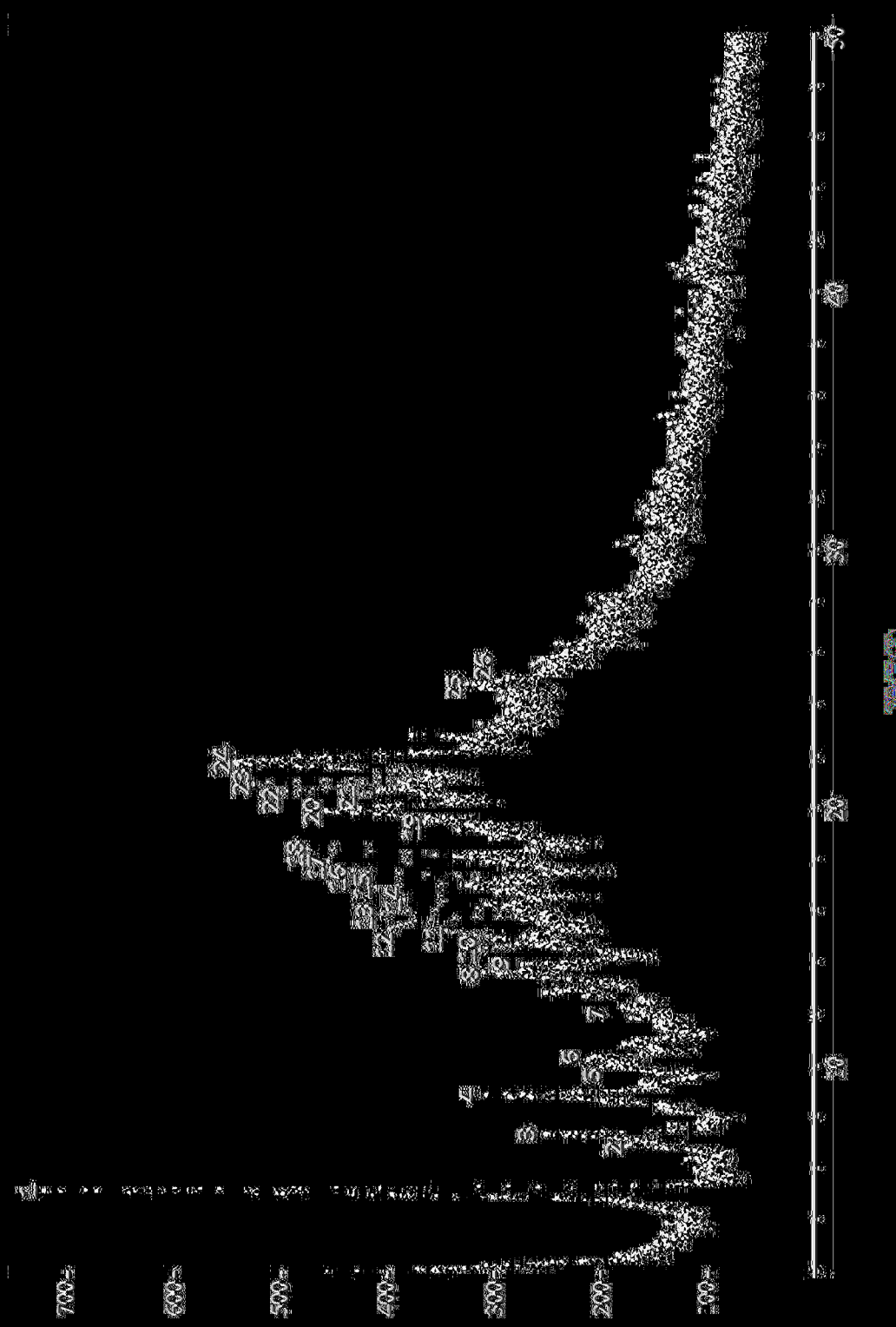




202245806

202245806

CONFIDENTIAL



(原形圖)

