



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200946541 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：098109776

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 03 月 25 日

(51)Int. Cl. : **C07F9/572 (2006.01)** **A61K31/675 (2006.01)**
A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2008/03/27 美國 61/072,349
2008/04/10 美國 61/043,841
2009/02/26 美國 61/155,869

(71)申請人：伊迪尼克製藥公司 (美國) IDENIX PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：繆沙 艾迪爾 M MOUSSA, ADEL M. (US)；歐尼爾 麥可 H O'NEILL, MIKE H.
(US)；沈小宏 SHENG, XIAOHONG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：46 項 圖式數：11 共 113 頁

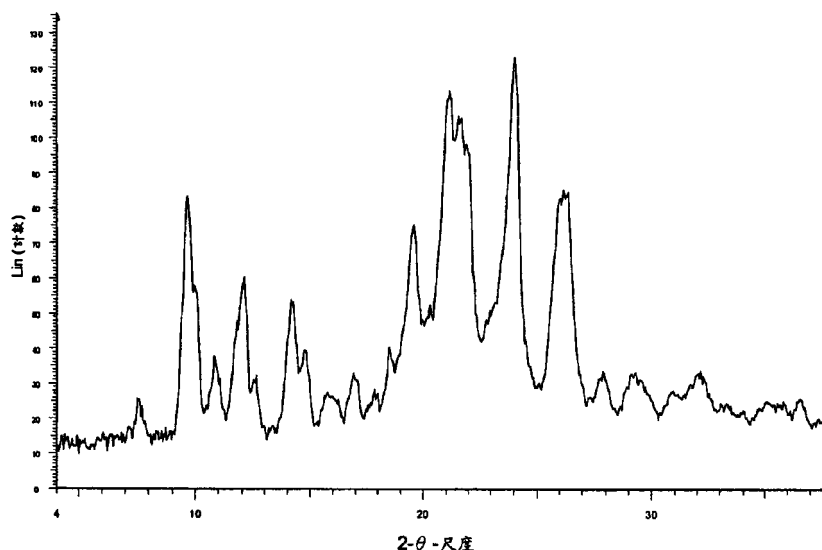
(54)名稱

抗 HIV 磷酸吡啶化合物之固體型式

SOLID FORMS OF AN ANTI-HIV PHOSPHOINDOLE COMPOUND

(57)摘要

本文係提供包含可用於治療、預防及處理各種症狀與疾病之化合物之固體型式。特定言之，本文中所提供者為包含(2-胺甲酯基-5-氯基-1H-吡啶-3-基)-[3-((E)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(R)-次磷酸甲酯(包括其鹽)之固體型式，具有治療、預防及處理症狀與病症之利用性，該症狀與病症包括但不限於人類免疫不全病毒感染。



檔案: idx-12899 60164-7-3-617-1.raw



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200946541 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：098109776

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 03 月 25 日

(51)Int. Cl. : *C07F9/572 (2006.01)* *A61K31/675 (2006.01)*
A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2008/03/27 美國 61/072,349
2008/04/10 美國 61/043,841
2009/02/26 美國 61/155,869

(71)申請人：伊迪尼克製藥公司 (美國) IDENIX PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：繆沙 艾迪爾 M MOUSSA, ADEL M. (US)；歐尼爾 麥可 H O'NEILL, MIKE H.
(US)；沈小宏 SHENG, XIAOHONG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：46 項 圖式數：11 共 113 頁

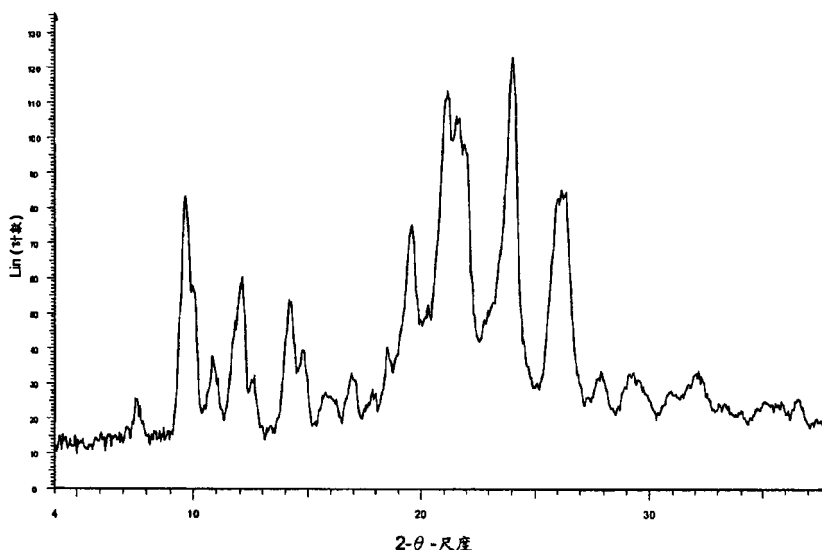
(54)名稱

抗 H I V 磷酸吡啶化合物之固體型式

SOLID FORMS OF AN ANTI-HIV PHOSPHOINDOLE COMPOUND

(57)摘要

本文係提供包含可用於治療、預防及處理各種症狀與疾病之化合物之固體型式。特定言之，本文中所提供者為包含(2-胺甲醯基-5-氯基-1H-吡啶-3-基)-[3-((E)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(R)-次磷酸甲酯(包括其鹽)之固體型式，具有治療、預防及處理症狀與病症之利用性，該症狀與病症包括但不限於人類免疫不全病毒感染。



檔案: idx-12899 60164-7-3-617-1.raw

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文中所提供者為包含立體異構上或對掌異構上純(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯或其鹽之固體型式。亦於本文中提供者為包含此固體型式之醫藥組合物，製造此固體型式之方法，及其使用於治療各種疾病及/或病症之方法。

【先前技術】

吡啶、核苷及其類似物已在哺乳動物(包括人類)中被使用於治療病毒感染。會感染哺乳動物，且可藉由投予包含吡啶、核苷或其類似物或衍生物之醫藥組合物治療之病毒，係包括C型肝炎病毒(HCV)、人類免疫不全病毒(HIV)、瘟病毒及黃病毒(Moennig等人, *Adv. Vir. Res.* 1992, 41: 53-98; Meyers與Thiel, *Adv. In Viral Res.* 1996, 47: 53-118; Moennig等人, *Adv. Vir. Res.* 1992, 41: 53-98; Halstead, *Rev. Infect. Dis.* 1984, 6: 251-64; Halstead, *Science* 1988, 239: 476-81; Monath, *New Engl. J. Med.* 1988, 319: 641-3)。

頒予 Idenix 醫藥公司之 PCT 公報案號 WO 2004/014364 揭示一種顯示經增強抗-HIV 活性之苯基吡啶。此等化合物係在吡啶官能基之苯環及/或苯并環上，被至少兩個部份基團取代。此外，此等化合物係在該化合物之吡啶基團上，於位置-2處併入多種具有羧醯胺官能基之取代基。

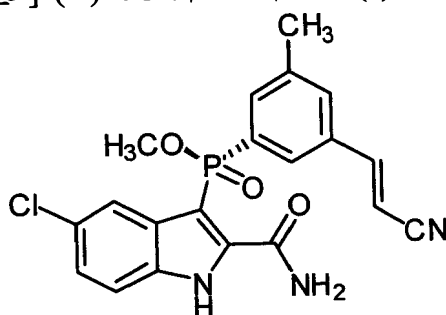
Idenix 醫藥公司亦揭示另一種苯基吡啶化合物，包括磷醯基苯基吡啶，用於治療 HIV 及/或 AIDS (US 2006/0074054 與 WO

06/054182)。

在明白 HIV 感染已達到全世界流行之程度，且對受感染宿主具有悲劇作用之事實後，對提供新穎且有效藥劑但具有低毒性，以治療此等病毒感染，仍有強烈需求。

【發明內容】

本文中所提供者為固體型式，包括非晶質型式與結晶型式，其包含 (2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氰基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯 (I)：



(I)

或其鹽。

在某些具體實施例中，本文中所提供者為 (2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氰基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯之結晶型式。在某些具體實施例中，本文中所提供者為 (2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氰基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯之結晶型式之多晶型物。

本文中所提供者為 (2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氰基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯或其鹽之含水與無水結晶型式兩者。在某些具體實施例中，本文中所提供者為 (2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氰基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯之無水結晶型式。在某些

具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯之無水結晶型式之多晶型物。在某些具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯之溶劑合物。在某些具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯之溶劑合物之多晶型物。在某些具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯之水合物。在某些具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯之水合物之多晶型物。在某些具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯之單水合物。在某些具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯之單水合物之多晶型物。

在某些具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯之非晶質固體型式。

在某些具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]次磷酸甲酯之*R*與*S*異構物之混合物之結晶型式。在某些具體實

施例中，本文中所提供者為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]次磷酸甲酯之*R*與*S*異構物之外消旋混合物之結晶型式。在某些具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]次磷酸甲酯之*R*與*S*異構物混合物之結晶型式之多晶型物。在某些具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]次磷酸甲酯之*R*與*S*異構物之外消旋混合物之結晶型式之多晶型物。

亦於本文中所提供者為包含固體型式之醫藥組合物。在某些具體實施例中，本文中所提供者為醫藥組合物，其包含固體型式，包括結晶型式、結晶性鹽型式、鹽型式之多晶型物、鹽型式之溶劑合物、鹽型式之水合物或非晶質型式，如本文中所提供；及/或藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑。

再者，本文中所提供者為其使用於治療、預防及/或處理症狀與病症之方法，該症狀與病症包括但不限於瘟病毒感染、黃病毒感染、肝病毒感染及人類免疫不全病毒感染。在某些具體實施例中，本文中所提供者為治療、預防及/或處理一或多種下列症狀或病症之方法：瘟病毒感染、黃病毒感染、肝病毒感染及人類免疫不全病毒感染，其中此種方法包括對需要此種治療、預防及/或處理之病患例如人類投予治療上及/或預防上有效量之本文中所提供之固體型式。在某些具體實施例中，本文中所提供者為治療、預

防及/或處理症狀與病症之方法，該症狀與病症包括但不限於瘟病毒感染、黃病毒感染、肝病毒感染及人類免疫不全病毒感染，此方法包括對需要此種治療、預防或處理之病患例如人類投予預防上有效量之本文中所提供之固體型式。

此外，所提供者為製造、單離及/或特徵鑒定本文中所提供固體型式之方法。

在某些具體實施例中，本文中所提供之固體型式可作為活性醫藥成份使用，以製備供使用於動物或人類之配方。在某些具體實施例中，本文中所提供者為此等固體型式作為最後藥物產物之用途。在某些具體實施例中，本文中所提供之固體型式，包括結晶型式、非晶質型式，與最後醫藥產物，可用於例如治療、預防或處理上文列示之症狀與病症。

詳細說明

本文中所提供者為在哺乳動物中治療病毒感染(例如HIV感染)之物質組合物、使用方法及醫藥組合物。在某些具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯之固體型式，包含此等固體型式之組合物，及使用該固體型式與組合物以在宿主中治療或預防感染之方法。此外，本文中所提供者為製備固體型式之方法。

定義

於本文中使用之"純"一詞，當應用至對掌性化合物時，

係指實質上不含其相反對掌異構物之對掌性化合物之對掌異構物(意即呈對掌異構物過量)。例如，化合物之純"*R*"型式係實質上不含該化合物之"*S*"型式，且因此係呈對掌異構物過量之"*R*"型式。"對掌異構上純"或"純對掌異構物"術語係表示化合物包含過量之對掌異構物，例如大於75重量%，大於80重量%，大於85重量%，大於90重量%，大於91重量%，大於92重量%，大於93重量%，大於94重量%，大於95重量%，大於96重量%，大於97重量%，大於98重量%，大於98.5重量%，大於99重量%，大於99.2重量%，大於99.5重量%，大於99.6重量%，大於99.7重量%，大於99.8重量%，或大於99.9重量%之對掌異構物。在某些具體實施例中，重量係以化合物之總重量為基準，意即化合物之所有對掌異構物。在某些具體實施例中，一種對掌異構物可過量達30-80%，30-70%，30-60%，30%，35%，40%，45%，50%，55%或60%，或在其間之任何百分比。

當於本文中使用时，且除非另有指出，否則"對掌異構上純(*R*)-化合物"一詞係指例如至少約80重量% (*R*)-化合物與至多約20重量% (*S*)-化合物，至少約90重量% (*R*)-磷酸吡啶與至多約10重量% (*S*)-化合物，至少約95重量% (*R*)-化合物與至多約5重量% (*S*)-化合物，至少約99重量% (*R*)-化合物與至多約1重量% (*S*)-化合物，或至少約99.9重量% (*R*)-化合物與至多約0.1重量% (*S*)-化合物。在某些具體實施例中，重量係以化合物之總重量為基準，意即化合物之兩種或所有對掌異構物。

在本文所提供之組合物中，對掌異構上純化合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、酯或前體藥物，可與其他活性或不活性成份一起存在。例如，包含對掌異構上純(R)-化合物之醫藥組合物可包含例如約90%賦形劑與約10%對掌異構上純(R)-化合物。在某些具體實施例中，於此種組合物中之對掌異構上純(R)-化合物可包含例如至少約99.9重量%(R)-化合物與至多約0.1重量%(S)-化合物。在某些具體實施例中，活性成份可以極少或無載劑、賦形劑或稀釋劑調配而成。

於本文中使用之"對掌性"一詞係包括一種化合物，其具有不可重疊於其鏡像上之性質。

"經單離"一詞包括一種組合物，其包含至少85、90%、95%、98%、99%或100%重量比之所要化合物。

當於本文中使用時，"純"之結晶性或非晶質型式，意即實質上不含其他結晶性或非晶質型式，係含有小於約10%，小於約5%，小於約3%，或小於約1%重量比之一或多種其他結晶性或非晶質型式。

當於本文中使用時，且除非另有指出，否則"實質上不含"一種化合物之組合物，係意謂該組合物含有小於約20%，小於約10%，小於約5%，小於約3%，或小於約1%重量比之該化合物。

除非另有指明，否則本文中使用之"固體型式"一詞及相關術語，係指包含(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之結晶型式與非

晶質型式，且特別包括(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之結晶型式與非晶質型式。

本文中使用的"結晶性"一詞及相關術語，當用以描述物質、成份或產物時，係意謂該物質、成份或產物當藉X-射線繞射測定時為結晶性。參閱，例如 *Remington* 氏醫藥科學，第18版，Mack出版，Easton PA, 173 (1990)；美國藥典，第23版，1843-1844 (1995)。

於本文中之"結晶型式"一詞及相關術語，係指特定物質之各種結晶性變型，包括但不限於多晶型物、溶劑合物、水合物、共晶體及其他分子複合物，以及鹽、鹽之溶劑合物、鹽之水合物、鹽之其他分子複合物及其多晶型物。物質之結晶型式可藉由如此項技藝中已知之許多方法獲得。此種方法包括但不限於在局限空間中，譬如在毫微孔隙或毛細管中之熔解再結晶作用、熔解冷卻、溶劑再結晶作用、再結晶作用，在表面或模板上，譬如在聚合體上之再結晶作用，於添加劑譬如共晶體抗衡分子存在下之再結晶作用，去溶劑化作用、脫水作用、快速蒸發、快速冷卻、緩慢冷卻、蒸氣擴散、昇華作用、研磨及溶劑滴落研磨。

於本文中之"多晶型物"、"多晶型式"術語及相關術語，係指由相同分子、多個分子或離子所組成之兩種或多種結晶型式。不同多晶型物可具有不同物理性質，例如熔解溫度、熔融熱、溶解度、溶解速率及/或振動光譜，此係由於分子或離子在晶格中之排列或構形之結果所致(參閱，例如

Byrn, Pfeiffer 及 Stowell, (1999) 藥物之固態化學，第2版，SSCI公司：West, Lafayette, IN)。在藉由多晶型物所顯示之物理性質上之差異係影響醫藥參數，譬如儲存安定性、可壓縮性與密度(在配方與產物製造上很重要)；及溶解速率(於生物利用率上之重要因素)。在安定性上之差異可由於化學反應性上之改變(例如差別氧化作用，以致劑型當包含一種多晶型物時，會比當包含另一種多晶型物時更迅速地變色)或機械改變(例如片劑可在儲存時粉碎，因動力學上有利之多晶型物轉化成熱力學上較安定之多晶型物)或兩者(例如一種多晶型物之片劑係更易於在高濕度下破碎)所造成。由於溶解度/溶解差異之結果，在極端情況下，一些多晶型轉變可造成缺乏功效，或在另一種極端下，造成毒性。此外，結晶之物理性質在處理上可能是重要的，例如一種多晶型物或許較可能形成溶劑合物，或可能難以過濾與洗除不純物(意即粒子形狀與大小分佈在多晶型物之間可能不同)。

於本文中使用之"溶劑合物"與"溶劑化合"術語，係指含有溶劑之物質之結晶型式。"水合物"與"水合"術語係指其中溶劑為水之溶劑合物。"溶劑合物之多晶型物"係指對於特定溶劑合物組成，存在超過一種結晶型式。同樣地，"水合物之多晶型物"係指對於特定水合物組成，存在超過一種結晶型式。

本文中使用之"非晶質"、"非晶質型式"術語及相關術語，係意謂當藉X-射線繞射測定時，在考量下之材料、物質、成份或產物不為結晶性。物質之非晶質型式可藉由如此項

技藝中已知之許多方法獲得。此種方法包括但不限於加熱、熔解冷卻、快速熔解冷卻、溶劑蒸發、快速溶劑蒸發、去溶劑化作用、昇華作用、研磨、低溫研磨及凍乾。

特徵鑒定結晶型式與非晶質型式之技術包括但不限於熱重分析(TGA)、示差掃描卡計法(DSC)、X-射線粉末繞射法(XRPD)、單晶X-射線繞射法，振動光譜學，例如紅外線(IR)與拉曼光譜學、固態NMR，光學顯微鏡術、熱載臺光學顯微鏡術、掃描式電子顯微鏡術(SEM)、電子結晶學與定量分析、粒子大小分析(PSA)、表面積分析、溶解度研究及溶解研究。

於本文中使用之"宿主"一詞係指其中病毒可複製之單細胞或多細胞生物體，包括細胞系與動物，及在某些情況中為人類。或者，宿主可帶有HIV病毒基因組之一部份，其複製或功能可藉由本文中所提供之固體型式而被改變。在某些具體實施例中，宿主一詞係特別指受感染之細胞、以全部或部份HIV基因組轉染之細胞及動物，特別是靈長類動物(包括黑猩猩)與人類。在某些具體實施例中，宿主為人類病患。但是，在某些適應徵中，獸醫應用係明顯地被本文中所提供之具體實施例所涵蓋(譬如黑猩猩)。

"病患"一詞係於本文中被定義為包括動物，譬如哺乳動物，包括但不限於靈長類動物(例如人類)、乳牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔子、大白鼠、老鼠等。於某些具體實施例中，病患為人類。

"治療"、"進行治療"及"治療作業"術語係意謂包括減輕

或消除病症、疾病或症狀，或與此病症、疾病或症狀有關聯之一或多種病徵；或減輕或根除此病症、疾病或症狀本身之原因。

"預防"、"防止"及"阻止"術語係意謂包括延遲及/或阻止病症、疾病或症狀及/或其附帶病徵展開之方法；阻止病患染上疾病；或降低病患染上病症、疾病或症狀之危險。

"治療上有效量"一詞係意謂包括當被投予時，足以防止被治療病症、疾病或症狀之一或多種病徵之發展，或使其減輕達某種程度之化合物量。"治療上有效量"一詞亦指足以引出細胞、組織、系統、動物或人類之生物學或醫學回應之化合物量，其係正被研究人員、獸醫、醫生或臨床家所尋找。

"IC₅₀"一詞係指在度量此種回應之一項檢測中，最大回應之50%抑制作用所需要之化合物量、濃度或劑量。

"藥學上可接受之載劑"、"藥學上可接受之賦形劑"、"生理學上可接受之載劑"或"生理學上可接受之賦形劑"術語，係指藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，譬如液體或固體填料、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包膠物質。於一項具體實施例中，各成份係為"藥學上可接受"，其意義是可與醫藥配方之其他成份相容，且適用於與人類及動物之組織或器官接觸，而無過度毒性、刺激、過敏性回應、致免疫性或其他問題或併發症，伴隨著合理利益/風險比。參閱 *Remington: 製藥科學與實務*，第21版；Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005；*醫藥賦形劑手冊*，第5版；Rowe

等人編著，醫藥出版社與美國醫藥協會：2005；及醫藥添加劑手冊，第3版；Ash與Ash編著，Gower出版公司：2007；醫藥預先調配與配方，Gibson編著，CRC出版社LLC：Boca Raton, FL, 2004)。

"約"或"大約"術語係意謂當由一般熟諳此藝者測定時，對於特定數值之可接受誤差，其係部份依該數值係如何被度量或測定而定。於某些具體實施例中，"約"或"大約"術語係意謂在1, 2, 3或4個標準偏差內。於某些具體實施例中，"約"或"大約"術語係意謂在特定數值或範圍之50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%或0.05%內。

當於本文中使用时，且除非另有指明否則"約"與"大約"術語，當伴隨著數值或數值範圍一起使用时，其係被提供以描述特定固體型式，例如特定溫度或溫度範圍，例如描述溶解、脫水作用、去溶劑化作用或玻璃轉移者；質量改變，例如質量改變作為溫度或濕度之函數；溶劑或水含量，以例如質量或百分比為觀點；或吸收峰位置，例如在藉由IR或拉曼光譜學或XRPD之分析中；係表示數值或數值範圍可偏離一般熟諳此藝者視為合理之範圍，而仍然描述該特定固體型式。明確言之，"約"與"大約"術語，當使用於本文中時，係表示數值或數值範圍可以改變，達所列舉數值或數值範圍之20%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%或0.1%，而仍然描述該特定固體型式。

具體實施例

在某些具體實施例中，本文中所提供者為包含立體異構上純(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯或其鹽之固體型式，包括其溶劑化合與水合型式及非晶質型式；包含單獨固體型式或併用其他活性成份之醫藥組合物；其使用於治療、預防及/或處理症狀與病症之方法，該症狀與病症包括但不限於瘟病毒感染、黃病毒感染、肝病毒感染及人類免疫不全病毒感染。雖然不期望被任何特定理論所束縛，但固體型式之儲存安定性、可壓縮性、密度或溶解性質可有利於(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯或其鹽，包括其溶劑化合與水合型式之製造、配方及藥物動力學性質(例如生物利用率)。

在某些具體實施例中，本文中所提供之固體型式係為藉由物理性質表現其特徵者，例如適於臨床與治療劑型之安定性、溶解度及溶解速率。本文中所提供之某些固體型式係藉由物理性質表現其特徵，例如適合固體劑型製造之結晶形態學、可壓縮性及硬度。此種性質可使用一些技術測定，譬如X-射線繞射、顯微鏡術、IR光譜學及熱分析，如本文所述或此項技藝中已知者。

在某些具體實施例中，亦於本文中提供者為包含立體異構上或對掌異構上純(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯或其鹽之結晶型式。在某些具體實施例中，此等結晶型式具有治療、預防或處理症狀與病症之利用性，該症狀與病症包括但不

限於瘟病毒感染、黃病毒感染、肝病毒感染及人類免疫不全病毒感染。在某些具體實施例中，本文中所提供之固體型式為包含(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之結晶型式。

在某些具體實施例中，本文中所提供之結晶型式可藉由(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之結晶化作用而製成。在某些具體實施例中，(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯係被溶解於溶劑或溶劑之混合物中，以形成溶液，然後自溶液結晶，而產生本文中所提供之結晶型式。製造本文中所提供結晶型式之舉例方法係描述於下文。

於一項具體實施例中，本文中所提供者為型式I，(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之無水結晶型式。在某些具體實施例中，型式I具有實質上類似圖1B中所提供之熱重分析熱解曲線。在某些具體實施例中，當藉熱重分析檢驗時，型式I具有當自約25°C加熱至約219°C時之重量損失，相應於不大於總質量之約1.0%。在某些具體實施例中，當藉熱重分析檢驗時，型式I具有當自約25°C加熱至約219°C時之重量損失，相應於總質量之約0.5%與約1.0%之間。在某些具體實施例中，當藉熱重分析檢驗時，型式I具有當自約25°C加熱至約219°C時之重量損失，相應於總質量之0.7%。在某些具體實施例中，型式I具有實質上類似圖1B中所提供之示差掃描卡計法熱

解曲線。在某些具體實施例中，當藉示差掃描卡計法檢驗時，型式I具有一或多個下列熱事件：具有展開溫度為約116°C之吸熱峰，具有展開溫度為約213°C之吸熱峰，及具有展開溫度為約153°C之放熱。在某些具體實施例中，型式I具有實質上類似圖1A或圖5中所提供之X-射線粉末繞射圖樣，使用Cu K α 放射(例如1.5406埃，40 kV，40 mA)。在某些具體實施例中，型式I具有在約21.8°2 θ 下之X-射線粉末繞射圖樣吸收峰，使用Cu K α 放射。在某些具體實施例中，型式I具有X-射線粉末繞射圖樣吸收峰，在如本文中所提供圖1A、圖5及/或表2中所提供之一、二、三、四、五、六、七或更多個X-射線粉末繞射圖樣吸收峰位置處，使用Cu K α 放射。在某些具體實施例中，型式I具有在約9.3、約21.3、約21.8、約23.8及約26.1°2 θ 下之X-射線粉末繞射圖樣吸收峰，使用Cu K α 放射。在某些具體實施例中，型式I具有在約9.3、約19.2、約20.0、約21.8、約23.8及約26.1°2 θ 下之X-射線粉末繞射圖樣吸收峰，使用Cu K α 放射。在某些具體實施例中，型式I具有在約9.3、約12.1、約14.4、約19.2、約20.0、約21.8、約23.8及約26.1°2 θ 下之X-射線粉末繞射圖樣吸收峰，使用Cu K α 放射。在某些具體實施例中，型式I具有類似圖7或圖8中所描繪之IR光譜。在某些具體實施例中，型式I具有IR吸收峰，在如本文中所提供圖7、圖8及/或表13中所指示之一、二、三、四、五、六、七或更多個位置處。在某些具體實施例中，型式I具有在下列大約位置處之一、二、三或四個IR吸收峰：約3284、約3063、約1619

及約 1010 公分⁻¹。

在某些具體實施例中，型式 I 具有有利之安定性。在某些具體實施例中，型式 I 具有有利之再現性。

(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之型式 I 可藉由本文中所述方法或熟諳此藝者所明瞭之任何方法製成。在某些具體實施例中，型式 I 係經由 (2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯自含有一或多種溶劑之溶劑系統之結晶化作用而製成，該溶劑包括但不限於甲醇、乙醇、2-丙醇、1-丙醇、2-丁醇、1-丁醇、硝基甲烷、乙腈、二氯甲烷、氯仿、異丙基醚、醋酸乙酯、醋酸異丙酯、甲基乙基酮、甲基第三丁基醚 (MTBE)、水及其混合物。在某些具體實施例中，溶劑為醇性溶劑，例如乙醇或甲醇。在某些具體實施例中，型式 I 係自 (2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之另一種結晶或非晶質型式，藉由結晶型式轉化而獲得，例如經由溶劑所媒介及/或水所媒介之型式轉化方法。在某些具體實施例中，型式 I 係以下述方式結晶，使 (2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯溶於甲醇中，以形成溶液，並將作為反溶劑之水添加至溶液中，以造成化合物結晶析出溶液。在某些具體實施例中，甲醇係超過水，而於一項具體實施例中，甲醇對水之比例為 3 比 2。接著，將結晶以相同之甲醇水溶液洗滌。若使用超過甲醇之過量水，則型式 VIII 可形

成。

於另一項具體實施例中，本文中所提供者為型式 VIII，(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之單水合物結晶型式。在某些具體實施例中，水係以每莫耳(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯 1 莫耳當量水之大約比例存在。以質量為觀點，此係等同於水含量為型式 VIII 試樣總質量之大約 4%。在某些具體實施例中，型式 VIII 之水含量範圍為型式 VIII 總質量之約 3% 至約 5%。在某些具體實施例中，型式 VIII 具有實質上類似圖 3B 中所提供之熱重分析熱解曲線。在某些具體實施例中，當藉熱重分析檢驗時，型式 VIII 具有當自約 25°C 加熱至約 120°C 時之重量損失在總質量之約 3% 與約 5% 之間。在某些具體實施例中，當藉熱重分析檢驗時，型式 VIII 具有當自約 25°C 加熱至約 120°C 時之重量損失為總質量之約 4%。在某些具體實施例中，型式 VIII 具有實質上類似圖 3B 中所提供之示差掃描卡計法熱解曲線。在某些具體實施例中，當藉示差掃描卡計法檢驗時，型式 VIII 具有具展開溫度為約 105 與 213°C 之吸熱峰，及具展開溫度為約 169°C 之放熱峰。在某些具體實施例中，型式 VIII 具有實質上類似圖 3A 或圖 6 之 X-射線粉末繞射圖樣，使用 Cu K α 放射(例如 1.5406 埃，40 kV，40 mA)。在某些具體實施例中，型式 VIII 具有在約 20.2° 2 θ 下之 X-射線粉末繞射圖樣吸收峰，使用 Cu K α 放射。在某些具體實施例中，型式 VIII 具有 X-射線粉末繞射圖樣吸收峰，在如本文

中所提供圖 3A、圖 6 及 / 或表 3 中所提供之一、二、三、四、五、六、七或更多個 X-射線粉末繞射圖樣位置處，使用 Cu K α 放射。在某些具體實施例中，型式 VIII 具有在約 6.7、約 9.4、約 13.4、約 20.2 及約 21.8° 2 θ 下之 X-射線粉末繞射圖樣吸收峰，使用 Cu K α 放射。在某些具體實施例中，型式 VIII 具有實質上類似圖 9、圖 10 或圖 11 中所描繪之 IR 光譜。在某些具體實施例中，型式 VIII 具有 IR 吸收峰，在如本文中所提供圖 9、圖 10、圖 11 及 / 或表 13 中所指示之一、二、三、四、五、六、七或更多個位置處。在某些具體實施例中，型式 VIII 具有在一、二、三或四個下列大約位置處之 IR 吸收峰：約 3301、約 3147、約 1623 及約 1019 公分⁻¹。

(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之型式 VIII 可藉由本文中所述之方法或熟諳此藝者所明瞭之任何方法製成。在某些具體實施例中，型式 VIII 係經由 (2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯自含有一或多種溶劑之溶劑系統之結晶化作用而製成，該溶劑包括但不限於 1-丁醇、吡啶、丙酮、醋酸異丙酯、乙腈、二氯甲烷、甲苯、異丙基醚、二甲基甲鹽胺、乙醇、甲醇及其混合物。在某些具體實施例中，型式 VIII 係藉由自 (2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之另一種結晶或非晶質型式之結晶型式轉化而獲得，例如經由溶劑所媒介及 / 或水所媒介之型式轉化方法。

於又另一項具體實施例中，本文中所提供者為型式IX，(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]次磷酸甲酯之*R*與*S*異構物之混合物之無水結晶型式。在某些具體實施例中，型式IX為(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]次磷酸甲酯之外消旋混合物。在某些具體實施例中，型式IX具有實質上類似圖2B中所提供之熱重分析熱解曲線。在某些具體實施例中，當藉熱重分析檢驗時，型式IX具有當自約25°C加熱至約200°C時之重量損失為不大於總質量之1%。在某些具體實施例中，當藉熱重分析檢驗時，型式IX具有當自約25°C加熱至約200°C時之重量損失在總質量之約0.3%與約0.5%之間。在某些具體實施例中，當藉熱重分析檢驗時，型式IX具有當自約25°C加熱至約200°C時之重量損失為總質量之約0.4%。在某些具體實施例中，型式IX具有實質上類似圖2B中所提供之示差掃描卡計法熱解曲線。在某些具體實施例中，當藉示差掃描卡計法檢驗時，型式IX未具有在約25與247°C間之熱事件。在某些具體實施例中，當藉示差掃描卡計法檢驗時，型式IX具有其中展開溫度為約247°C之放熱峰。在某些具體實施例中，型式IX具有實質上類似圖2A中所提供之X-射線粉末繞射圖樣，使用Cu K α 放射(例如1.5406埃，40 kV，40 mA)。在某些具體實施例中，型式IX具有在約22.7°2 θ 下之X-射線粉末繞射圖樣吸收峰，使用Cu K α 放射。在某些具體實施例中，型式IX具有X-射線粉末繞射圖樣吸收峰，在圖2A中所提供之一、二、三、四、五、六、

七或更多個X-射線粉末繞射圖樣位置處，使用Cu K α 放射。在某些具體實施例中，型式IX具有在一、二、三、四、五、六、七、八、九或十個下列大約位置處之X-射線粉末繞射圖樣吸收峰：約6.9、約9.7、約11.8、約18.0、約19.4、約22.3、約22.7、約23.5、約26.0及約29.3°2 θ ，使用Cu K α 放射。

型式IX可藉由如本文中所述之方法或熟諳此藝者所明瞭之任何方法製成。在某些具體實施例中，型式IX係經由將(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之型式I與型式VIII在有機溶劑中攪拌，並採集其餘未溶解之殘留物而製成。於一項具體實施例中，有機溶劑為甲醇。

於又再另一項具體實施例中，本文中所提供者為型式III，((2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之無水固體型式。在某些具體實施例中，型式III具有類似圖4B中所提供之熱重分析熱解曲線。在某些具體實施例中，當藉熱重分析檢驗時，型式III具有當自約25°C加熱至約240°C時之重量損失為不大於總質量之1%。在某些具體實施例中，當藉熱重分析檢驗時，型式III具有當自約25°C加熱至約240°C時之重量損失在總質量之約0.5%與約0.9%之間。在某些具體實施例中，當藉熱重分析檢驗時，型式III具有當自約25°C加熱至約240°C時之重量損失為總質量之約0.7。在某些具體實施例中，型式III具有類似圖4B中所提供之示差掃描卡計法熱解曲線。在某些具體實施例中，當藉示差掃描卡計法檢驗時，型式III具有

一或多個下列熱事件：具有展開溫度在約 116°C 下之吸熱峰，具有展開溫度在約 212°C 下之吸熱峰，及具有展開溫度在約 165°C 下之放熱峰。在某些具體實施例中，型式 III 具有類似圖 4A 之 X-射線粉末繞射圖樣，使用 Cu K α 放射（例如 1.5406 埃，40 kV，40 mA）。在某些具體實施例中，型式 III 具有在約 20.7°2 θ 下之 X-射線粉末繞射圖樣吸收峰，使用 Cu K α 放射。在某些具體實施例中，型式 III 具有 X-射線粉末繞射圖樣吸收峰，在圖 4A 中所提供之一、二、三、四或更多個 X-射線粉末繞射圖樣位置處，使用 Cu K α 放射。在某些具體實施例中，型式 III 具有在一、二、三或四個下列位置處之 X-射線粉末繞射圖樣吸收峰：約 6.9、約 9.5、約 13.5 及約 20.7°2 θ ，使用 Cu K α 放射。

((2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之型式 III 可藉由本文中所述之方法或熟諳此藝者所明瞭之任何方法製成。

在某些具體實施例中，本文中所提供者為(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯或其鹽之非晶質型式。(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之非晶質型式可藉由如本文中所述之方法或熟諳此藝者所明瞭之任何方法製成。

本文中所提供之某些具體實施例係提供包含(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯或其鹽之固體型式之混合物，包括物理混合物

及/或固熔體。

在某些具體實施例中，固體型式包括型式III與非晶質型式。

醫藥組合物

本文中所提供者為醫藥組合物，其包含本文中所提供之固體型式作為活性成份。於某些具體實施例中，醫藥組合物係包含至少一種釋出控制賦形劑或載劑。於某些具體實施例中，醫藥組合物係包含至少一種非釋出控制賦形劑或載劑。於某些具體實施例中，醫藥組合物係包含至少一種釋出控制與至少一種非釋出控制賦形劑或載劑。

本文中所提供之活性成份可單獨投藥，或併用本文中所提供之一或多種其他化合物、一或多種其他活性成份。包含本文中所提供活性成份之醫藥組合物可以各種劑型調配，以供口服、非經腸及局部投藥。醫藥組合物亦可經調配成為經修正釋出劑型，包括延遲-、延長-、長期-、持續-、搏動-、受控-、加速-與快速-、標的-、程式化釋出及胃滯留劑型。此等劑型可根據熟諳此藝者已知之習用方法與技術製成(參閱*Remington：製藥科學與實務*，同前文出處；*經修正-釋出藥物傳輸技術*，Rathbone等人編著，*藥物與醫藥科學*，Marcel Dekker公司：New York, NY, 2003；第126卷)。

於一項具體實施例中，係提供呈口服投藥劑型之醫藥組合物，其包含本文中所提供之活性成份，及一或多種藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑。

於另一項具體實施例中，係提供呈非經腸投藥劑型之醫

藥組合物，其包含本文中所提供之活性成份，及一或多種藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑。

於又另一項具體實施例中，係提供呈局部投藥劑型之醫藥組合物，其包含本文中所提供之活性成份，及一或多種藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑。

本文中所提供之醫藥組合物可以單位劑型或多重劑型提供。於本文中使用之單位劑型係指適合投予人類與動物病患之物理上不連續單位，且經個別包裝，如此項技藝中所已知者。各單位劑量均含有足以產生所要治療效果之預定量活性成份，伴隨著所需要之醫藥載劑或賦形劑。單位劑型之實例包括安瓿瓶、注射器及個別包裝之片劑與膠囊。單位劑型可以其分率或倍數投予。多重劑型係為欲以分離單位劑型被投予，而被包裝在單一容器中之多個相同單位劑型。多重劑型之實例包括片劑或膠囊之小玻瓶、瓶子，或品脫或加侖之瓶子。

本文中所提供之醫藥組合物可立即或在時間間隔下多次投藥。應明瞭的是，精確劑量與治療期間可隨著被治療病患之年齡、體重及症狀而改變，並可使用已知測試擬案或經由從活體內或活體外試驗或診斷數據外推，以經驗方式測得。應進一步明瞭的是，對任何特定個體而言，特定劑量服用法應隨著時間調整，根據個別需求及執行或管理配方投藥之人員之專業判斷。

本文中所提供之醫藥組合物可以供口服投藥之固體、半固體或液體劑型提供。於本文中使用之口服投藥亦包括面

頰、舌及舌下投藥。適當口服劑型包括但不限於片劑、膠囊、丸劑、錠劑、糖錠、軟錠劑、扁囊劑、丸粒、加藥口香糖、顆粒、膨鬆粉末、起泡或非起泡粉末或顆粒、溶液、乳化液、懸浮液、溶液、扁片、撒粉、酏劑及糖漿。除了活性成份以外，醫藥組合物可含有一或多種藥學上可接受之載劑或賦形劑，包括但不限於黏合劑、填料、稀釋劑、崩解劑、潤濕劑、潤滑劑、助流劑、著色劑、染料潛移抑制劑、增甜劑及矯味劑。

黏合劑或造粒劑係對片劑賦予內聚性，以確保片劑在壓縮之後保持完整。適當黏合劑或造粒劑包括但不限於澱粉，譬如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預凝膠化澱粉（例如 STARCH 1500）；明膠；糖類，譬如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜及乳糖；天然與合成膠質，譬如阿拉伯膠、海藻酸、海藻酸鹽、愛爾蘭苔之萃取物、panwar 膠、加提膠、isabgol 果實外皮之黏液、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯基四氫吡咯酮 (PVP)、Veegum、落葉松阿拉伯半乳聚糖、粉末狀西黃蓍樹膠及瓜爾膠；纖維素，譬如乙基纖維素、纖維素醋酸酯、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素 (HEC)、羥丙基纖維素 (HPC)、羥丙甲基纖維素 (HPMC)；微晶性纖維素，譬如 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (FMC 公司, Marcus Hook, PA)；及其混合物。適當填料包括但不限於滑石、碳酸鈣、微晶性纖維素、粉末狀纖維素、右旋糖水合物、高嶺土、甘露醇、矽酸、花楸醇、澱粉、預凝膠化澱粉及

其混合物。黏合劑或填料可以約50至約99重量%存在於本文中所提供之醫藥組合物內。

適當稀釋劑包括但不限於磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、花楸醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、無水澱粉及粉末狀糖。某些稀釋劑，譬如甘露醇、乳糖、花楸醇、蔗糖及肌醇，當以足夠量存在時，可對一些壓縮片劑賦予允許在嘴巴中藉由咀嚼崩解之性質。此種壓縮片劑可作為可咀嚼片劑使用。

適當崩解劑包括但不限於瓊脂；膨土；纖維素，譬如甲基纖維素與羧甲基纖維素；木材產物；天然海綿；陽離子交換樹脂；海藻酸；膠質，譬如瓜爾膠與Veegum HV；柑橘漿粕；交聯纖維素，譬如交聯羧甲基纖維素；交聯聚合體，譬如交聯波威酮(crospovidone)；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶性纖維素，譬如澱粉羥基乙酸鈉；波拉可利林(polacrillin)鉀；澱粉，譬如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉及預凝膠化澱粉；黏土；藻膠；及其混合物。崩解劑在本文所提供醫藥組合物中之量係隨著配方之類型而改變，且係為一般熟諳此項技藝者易於辨別的。本文中所提供之醫藥組合物可含有約0.5至約15%或約1至約5%重量比之崩解劑。

適當潤滑劑包括但不限於硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦油；輕質礦油；甘油；花楸醇；甘露醇；二醇類，譬如正廿二烷酸甘油酯與聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；月桂基硫酸鈉；滑石；氫化植物油，包括花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸

乙酯；瓊脂；澱粉；石松；矽石或矽膠，譬如 AEROSIL® 200 (W.R. Grace 公司，Baltimore, MD) 與 CAB-O-SIL® (Boston, MA 之 Cabot 公司)；及其混合物。本文中所提供之醫藥組合物可含有約 0.1 至約 5 重量%之潤滑劑。

適當助流劑包括膠態二氧化矽，CAB-O-SIL® (Boston, MA 之 Cabot 公司) 與不含石棉之滑石。著色劑包括任何經許可、檢定合格之水溶性 FD&C 染料、懸浮在氧化鋁水合物上水不溶性 FD&C 染料，與顏色沉澱色素，及其混合物。顏色沉澱色素係為藉由水溶性染料吸附至重金屬之含水氧化物之組合，而造成染料之不溶性型式。矯味劑包括萃取自植物譬如實之天然香料，及會產生令人愉快味覺之化合物之合成摻合物，譬如薄荷與柳酸甲酯。增甜劑包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖漿、甘油，及人造增甜劑，譬如糖精與天冬醯苯丙胺酸甲酯。適當乳化劑包括明膠、阿拉伯膠、西黃蓍樹膠、膨土，及界面活性劑，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯 (TWEEN® 20)、聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯 80 (TWEEN® 80) 及三乙醇胺油酸鹽。懸浮與分散劑包括羧甲基纖維素鈉、果膠、西黃蓍樹膠、Veegum、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉、羥丙甲基纖維素及聚乙烷基四氫吡咯酮。防腐劑包括甘油、對羥基苯甲酸甲酯與丙酯、苯甲酸添加物、苯甲酸鈉及醇。潤濕劑包括單硬脂酸丙二醇酯、單油酸花楸聚糖酯、單月桂酸二乙二醇酯及聚氧化乙烯月桂基醚。溶劑包括甘油、花楸醇、乙醇及糖漿。於乳化液中所使用之非水性液體之實例包括礦油與棉籽油。有機酸類包括檸檬

檬酸與酒石酸。二氧化碳之來源包括碳酸氫鈉與碳酸鈉。

應明瞭的是，許多載劑與賦形劑可充作數種功能，即使在相同配方內亦然。

本文中所提供之醫藥組合物可以壓縮片劑、片劑研製物、可咀嚼錠劑、快速溶解片劑、多重壓縮片劑或腸溶性塗層片劑、糖塗覆或薄膜塗覆之片劑提供。腸溶劑塗覆之片劑係為使用會抵抗胃酸之作用，但溶解或崩解於腸中之物質所塗覆之壓縮片劑，因此保護活性成份免受胃之酸性環境影響。腸溶性塗層包括但不限於脂肪酸類、脂肪類、柳酸苯酯、蠟類、蟲膠、氯化蟲膠及纖維素醋酸酐酸酯。糖塗覆之片劑係為被糖衣圍繞之壓縮片劑，其在覆蓋令人不愉快之味道或氣味上，及在保護片劑免於氧化作用上可為有利的。薄膜塗覆之片劑係為以水溶性物質之薄層或薄膜覆蓋之壓縮片劑。薄膜塗層包括但不限於羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及纖維素醋酸酐酸酯。薄膜塗層係賦予與糖衣相同之一般特徵。多重壓縮片劑係為藉由超過一次壓縮循環所製成之壓縮片劑，包括層合片劑，及加壓塗覆或乾燥塗覆之片劑。

片劑劑型可製自活性成份，呈粉末狀、結晶性或粒狀型式，單獨或與本文中所述之一或多種載劑或賦形劑合併，包括黏合劑、崩解劑、受控釋出聚合體、潤滑劑、稀釋劑及/或著色劑。矯味與增甜劑特別可用於可咀嚼片劑與錠劑之形成。

本文中所提供之醫藥組合物可以軟或硬膠囊提供，其可

製自明膠、甲基纖維素、澱粉或海藻酸鈣。硬明膠膠囊，亦稱為乾充填膠囊(DFC)，係由兩個區段所組成，一個滑脫覆蓋在另一個上，因此會完全包圍活性成份。柔軟彈性膠囊(SEC)係為柔軟球形殼，譬如明膠殼，其係藉由添加甘油、花楸醇或類似多元醇而被塑化。軟明膠殼可含有防腐劑，以防止微生物之生長。適當防腐劑係為如本文中所述者，包括對羥基苯甲酸甲酯與丙酯及花楸酸。本文中所提供之液體、半固體及固體劑型可被包覆在膠囊中。適當液體與半固體劑型包括在碳酸丙烯酯、植物油或三酸甘油酯中之溶液與懸浮液。含有此種溶液之膠囊可按美國專利4,328,245；4,409,239；及4,410,545中所述製成。膠囊亦可按熟諳此藝者所已知進行塗覆，以修改或維持活性成份之溶解。

本文中所提供之醫藥組合物可以液體與半固體劑型提供，包括乳化液、溶液、懸浮液、酏劑及糖漿。乳化液為兩相系統，其中一種液體係以小球體型式分散在整個另一種液體中，其可為油在水中型或水在油中型。乳化液可包含藥學上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及防腐劑。懸浮液可包含藥學上可接受之懸浮劑與防腐劑。含水醇性溶液可包含藥學上可接受之縮醛，譬如低碳烷基醛之二(低碳烷基)縮醛，例如乙醛二乙基縮醛；與具有一或多個羥基之水可溶混溶劑，譬如丙二醇與乙醇。酏劑為透明、經增甜及氫醇性溶液。糖漿為糖例如蔗糖之濃水溶液，且亦可含有防腐劑。關於液體劑型，例如在聚乙二醇中之溶液，可以足量之藥學上可接受之液體載劑(例如水)稀釋，以被

合宜地度量供投藥用。

其他可使用之液體與半固體劑型包括但不限於含有本文中所提供之活性成份與二烷基化之單-或多-烷二醇者，包括1,2-二甲氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲基醚、聚乙二醇-550-二甲基醚、聚乙二醇-750-二甲基醚，其中350、550及750係指聚乙二醇之約略平均分子量。此等配方可進一步包含一或多種抗氧化劑，譬如丁基化之羥基甲苯(BHT)、丁基化之羥基甲苯醚(BHA)、沒食子酸丙酯、維生素E、對苯二酚、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗壞血酸、蘋果酸、花楸醇、磷酸、酸性亞硫酸鹽、偏亞硫酸氫鈉、硫基二丙酸及其酯類，以及二硫代胺基甲酸酯類。

本文中所提供用於口服投藥之醫藥組合物亦可以微脂粒、微胞、微球體或毫微系統之型式提供。微胞劑型可按美國專利6,350,458中所述製成。

本文中所提供之醫藥組合物可以欲被重配成液體劑型之非起泡或起泡顆粒與粉末提供。於非起泡顆粒或粉末中所使用之藥學上可接受之載劑與賦形劑，可包括稀釋劑、增甜劑及潤濕劑。於起泡顆粒或粉末中所使用之藥學上可接受之載劑與賦形劑，可包括有機酸類與二氧化碳之來源。

著色與矯味劑可使用於所有上述之劑型中。

本文中所提供之醫藥組合物可經調配成為立即或經修正釋出劑型，包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、標的-及程式化釋出型式。

本文中所提供之醫藥組合物可與不會減弱所要治療作用之其他活性成份，或與會補充所要作用之物質共同調配，譬如左催可金(drotrecogin)- α 與氫基可體松。

本文中所提供之醫藥組合物可藉由注射、灌注或植入，以非經腸方式投予，以供局部或系統投藥。於本文中使用之非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、腹膜腔內、鞘內、室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑膜內及皮下投藥。

本文中所提供之醫藥組合物可經調配在適用於非經腸投藥之任何劑型中，包括溶液、懸浮液、乳化液、微胞、微脂粒、微球體、毫微系統，及在注射之前適合溶解或懸浮於液體中之固體型式。此種劑型可根據熟諳醫藥科學技藝者已知之習用方法製成(參閱Remington：製藥科學與實務，同前文出處)。

欲供非經腸投藥之醫藥組合物可包含一或多種藥學上可接受之載劑與賦形劑，包括但不限於水性媒劑、水可溶混媒劑、非水性媒劑、抵抗微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、安定劑、溶解度增強劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮與分散劑、潤濕或乳化劑、錯合劑、多價螯合或螯合劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、增稠劑、pH調整劑及惰性氣體。

適當水性媒劑包括但不限於水、鹽水、生理食鹽水或磷酸鹽緩衝之鹽水(PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液、等滲右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖與經乳酸化之林格氏注射液。非水性媒劑包括但不限於植物來源之不揮發

油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、芝麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油及椰子油之中等鏈三酸甘油酯以及棕櫚種子油。水可溶混媒劑包括但不限於乙醇、1,3-丁二醇、液態聚乙二醇(例如聚乙二醇300與聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-四氫吡咯酮、N,N-二甲基乙醯胺及二甲亞砜。

適當抗微生物劑或防腐劑包括但不限於酚類、甲酚類、汞化物、苧醇、氯丁醇、對-羥基苯甲酸甲酯與丙酯類、硫柳汞、氯化苧烷氧銨(例如氯化苧乙氧銨)、對羥基苯甲酸甲酯與丙酯類及花楸酸。適當等滲劑包括但不限於氯化鈉、甘油及右旋糖。適當緩衝劑包括但不限於磷酸鹽與檸檬酸鹽。適當抗氧化劑係為如本文中所述者，包括酸性亞硫酸鹽與偏亞硫酸氫鈉。適當局部麻醉劑包括但不限於鹽酸普魯卡因。適當懸浮與分散劑係為如本文中所述者，包括羧甲基纖維素鈉、羥丙甲基纖維素及聚乙炔基四氫吡咯酮。適當乳化劑包括本文中所述者，包括聚氧化乙烯花楸聚糖單月桂酸酯、聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯80及三乙醇胺油酸鹽。適當多價螯合或螯合劑包括但不限於EDTA。適當pH調整劑包括但不限於氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乳酸。適當錯合劑包括但不限於環糊精，包括 α -環糊精、 β -環糊精、羥丙基- β -環糊精、磺酸基丁基醚- β -環糊精及磺酸基丁基醚7- β -環糊精(CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

本文中所提供之醫藥組合物可經調配，供單一或多重劑量投藥。單一劑量配方係被包裝在安瓿瓶、小玻瓶或注射

器中。多重劑量非經腸配方必須含有在制細菌或制真菌濃度下之抗微生物劑。所有非經腸配方必須是無菌，如此項技藝中所已知與實施者。

於一項具體實施例中，醫藥組合物係以立即可用無菌溶液提供。於另一項具體實施例中，醫藥組合物係以欲在使用之前以媒劑重配之無菌乾燥可溶性產物提供，包括凍乾粉末與皮下片劑。於又另一項具體實施例中，醫藥組合物係以立即可用無菌懸浮液提供。於又另一項具體實施例中，醫藥組合物係以欲在使用之前以媒劑重配之無菌乾燥不溶性產物提供。於又再另一項具體實施例中，醫藥組合物係以立即可用無菌乳化液提供。

本文中所提供之醫藥組合物可經調配成為立即或經修正釋出劑型，包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、標的-及程式化釋出型式。

醫藥組合物可被調配成懸浮液、固體、半固體或觸變液體，以供投藥作為植入積貯。於一項具體實施例中，本文中所提供之醫藥組合物係被分散於固體內部基質中，其係被外部聚合薄膜圍繞，該薄膜係不溶於體液中，但允許醫藥組合物中之活性成份經過該薄膜滲出。

適當內部基質包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、經塑化或未經塑化之聚氯乙烯、經塑化之尼龍、經塑化之聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物，親水性

聚合體，譬如丙烯酸與甲基丙烯酸酯類之水凝膠，膠原、交聯聚乙醇與交聯經部份水解之聚醋酸乙烯酯。

適當外部聚合薄膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚氯丁二烯橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、與醋酸乙烯酯之氯乙烯共聚物、二氯亞乙烯、乙烯與丙烯、離子鍵聚合體聚對苯二甲酸乙二酯、丁基橡膠環氧氯丙烷橡膠、乙烯/乙醇共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯/乙醇三聚物及乙烯/乙烯基氧基乙醇共聚物。

供局部投藥之本文中所提供醫藥組合物，可經調配成為立即釋出或經修正釋出，包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、標的-及程式化釋出。

在某些具體實施例中，係提供一種組合物，其包含活性化合物，且併用熟諳此藝者已知之聚二醇化甘油酯。此化合物可被摻入包含聚二醇化甘油酯譬如 GELUCIRE 之半固體基質中。聚二醇化甘油酯係為例如由甘油之脂肪酸(C8-C18)酯類與聚乙二醇(PEG)酯類所組成之半固體賦形劑。於另一項具體實施例中，聚二醇化甘油酯 GELUCIRE 係為例如由甘油之脂肪酸(C12-C18)酯類與聚乙二醇(PEG)酯類所組成之半固體賦形劑。聚二醇化甘油酯係視情況為半固體界面活性劑。

聚二醇化甘油酯包括例如單-、二-及三酸甘油酯和聚乙二醇(PEG)單-與二酯類之混合物，在適當情況下，其可具有自由態甘油與自由態 PEG 之分子量在 200 與 600 之間，其親

水-親脂平衡(HLB)值可藉由PEG鏈之長度作調整，且其熔點可藉由PEG、脂肪酸鏈之長度，及藉由脂肪鏈且因此是起始油之飽和度作調整。此種混合物之實例包括GELUCIRE。參閱，例如PCT公報案號WO 2007/038796與美國專利案號4,797,286、5433,951及6,171,615，其內容均據此以其全文併入供參考。

關於製備活性化合物之方法

本文中所提供之化合物可根據熟諳此藝者所明瞭之任何方法製成。關於製備(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯(包括其異構物及鹽)之舉例方法，係描述於9/16/05提出申請之美國專利申請案號11/229,150；5/26/06公告之PCT US2006/054182；9/28/07提出申請之美國專利申請案號11/906,095；2007年9月28日提出申請之PCT US2007/020900；及2007年5月31日提出申請之美國臨時申請案號60/932,713中；其每一件之揭示內容均以其全文併於本文供參考。

在某些具體實施例中，對掌異構上純化合物係包含至少約80重量%之所指定對掌異構物與至多約20重量%之另一種對掌異構物或其他立體異構物，至少約90重量%之所指定對掌異構物與至多約10重量%之另一種對掌異構物或其他立體異構物，至少約95重量%之所指定對掌異構物與至多約5重量%之另一種對掌異構物或其他立體異構物，至少約96.6重量%之所指定對掌異構物與至多約3.4重量%之另一種對掌異構物或其他立體異構物，至少約97重量%之所

指定對掌異構物與至多約3重量%之另一種對掌異構物或其他立體異構物，至少約99%重量%之所指定對掌異構物與至多約1重量%之另一種對掌異構物或其他立體異構物，或至少約99.9%重量%之所指定對掌異構物與至多約0.1重量%之另一種對掌異構物或其他立體異構物。在某些具體實施例中，重量係以化合物之總重量為基準。

治療方法

於一項具體實施例中，本文中所提供者為在宿主中治療或預防HIV感染之方法，其包括投予抗病毒上有效量之本文所述固體型式或醫藥組合物。活性成份可與藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑合併，且可與如本文所述或此項技藝中已知之一或多種其他治療劑合併或交替投藥。

亦提供本文所述活性成份於藥劑製造上之用途，該藥劑係在宿主中用於治療或預防HIV感染，視情況併用藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

在其他具體實施例中，宿主可已藉由在血液中之抗-HIV抗體滴定度之度量而被診斷。在另一項具體實施例中，係投予活性成份，以在宿主中降低或預防AIDS（後天免疫不全徵候簇）之病徵。於又另一項具體實施例中，本文中所揭示之活性成份係被投予處於被HIV感染危險下之宿主。

在另一項具體實施例中，活性成份係顯示抵抗HIV之抗藥性型式之活性，且因此顯示降低對目前經許可抗病毒療法之交叉抗藥性。"抵抗HIV之抗藥性型式之活性"措辭係

意謂一種化合物(或其前體藥物或藥學上可接受之鹽)具有抵抗突變菌種之活性，具有 EC_{50} 例如小於約50、25、10或1微莫耳濃度。在一項具體實施例中，非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)係顯示抵抗突變HIV菌種之 EC_{50} 小於約5、2.5、1或0.1微莫耳濃度。在一項非限制性具體實施例中，HIV突變菌種具有反轉錄酶突變在離胺酸103→天冬素及/或酪胺酸181→半胱胺酸上。

本文中所提供之活性成份可根據標準篩檢方法，評估其活體外抑制反轉錄酶活性之能力。藉任何特定化合物顯示之活性範圍，係經由在本專利說明書中所述之檢測內評估活性成份，或以熟諳抗-HIV化合物之技藝者所已知之其他証實檢測而測得。化合物可顯示 EC_{50} 小於10-15 μM 。

在一項具體實施例中，活性成份之功效係藉由HIV專一酵素連結免疫吸著檢測p24 ELISA度量。藥物功效在此快速與敏感性檢測中係以HIV p24抗原之抑制百分比表示。在可用於特定實驗之相關具體實施例中，活性成份之功效係藉由"斑點減少檢測"測定，該檢測係根據本文更特別提出之方法，度量為減少活體外病毒之斑點數目達50%所必須之化合物濃度(意即化合物之 EC_{50})。在一些具體實施例中，該活性成份係於活體外顯示 EC_{50} 小於15，或小於10微莫耳濃度至毫微莫耳濃度量。

組合或交替療法

在某些具體實施例中，活性成份係與一或多種其他抗-HIV劑合併及/或交替投予。在另一項具體實施例中，兩種

或多種抗-HIV劑之投藥會造成HIV抑制上之增效作用。在另一項具體實施例中，以合併及/或交替投予兩種或多種此種藥劑之作用，會在抑制HIV複製上產生相加作用。

在某些具體實施例中，活性成份係與一或多種抗-HBV或一或多種抗-HCV劑合併及/或交替投予。例如，在某些具體實施例中，活性成份可與有效治療HBV之藥劑合併投予被HIV與HBV共感染之宿主。有效治療HBV之藥劑可為熟諳此藝者已知之任何此種藥劑。舉例之藥劑係描述於本文中。在某些具體實施例中，活性成份可與有效治療HCV之藥劑合併投予被HIV與HCV共感染之宿主。有效治療HCV之藥劑可為熟諳此藝者已知之任何此種藥劑。

在組合療法中，兩種或多種藥劑之有效劑量係一起投予，然而在交替療法期間，各藥劑之有效劑量係連續性地投予。此等劑量係依藥物之吸收、失活及排泄速率，以及熟諳此藝者已知之其他因素而定。劑量值亦將隨著欲被減輕症狀之嚴重性而改變。對於任何特定個體，特定劑量服用法與時間表應隨著時間調整，以符合個體之需求及執行或管理該組合物投藥人員之專業判斷。

抗藥性最典型上係因使病毒複製循環中所使用酵素編碼之基因之突變而發生。已証實抗-HIV藥物之功效可被延長、增強或恢復，其方式是投予該化合物，且併用或交替使用第二種及可能之第三種抗病毒化合物，其係引致與藉由主要藥物所選擇者不同之突變。此種藥物組合同時會降低對任何單一藥物之抗藥性與任何有關聯毒性作用之可能性。

或者，藥物之藥物動力學、生物分佈或其他參數可藉由此種組合或交替療法而改變。例如，使用藥物之組合可允許於該組合內之個別藥物在低於當藥物係以單一治療投予時所需要劑量之劑量下給予。同樣地，當以病毒生命期之不同階段作為標的之藥物被合併時，係存在強化其作用之可能性。再者，使用藥物之組合可降低或消除不想要之來自單一藥物之副作用，同時仍然產生抗病毒活性。一般而言，組合療法典型上係優於交替療法，因其放置多重同時之壓力於病毒上。

HCV 劑

供治療慢性肝炎之干擾素 (IFN) 已可市購而得歷經接近十年，且形成目前可採用經許可之關於 HCV 療法之基礎。IFN 係為藉由免疫細胞所產生以回應病毒感染之糖蛋白。

許多專利係揭示使用干擾素為基礎療法之黃病毒科 (包括 HCV) 治療。例如，頒予 Blatt 等人之美國專利 5,980,884 揭示使用同感干擾素再治療罹患 HCV 病患之方法。頒予 Bazer 等人之美國專利 5,942,223 揭示使用羊或牛干擾素- τ 之抗-HCV 療法。頒予 Alber 等人之美國專利 5,928,636 揭示間白血球活素-12 與干擾素- α 之組合療法，供治療傳染性疾病，包括 HCV。頒予 Chretien 等人之美國專利 5,849,696 揭示使用胸腺素，單獨或併用干擾素，以治療 HCV。頒予 Valtuena 等人之美國專利 5,830,455 陳述採用干擾素與自由基清除劑之組合 HCV 療法。頒予 Imakawa 之美國專利 5,738,845 陳述使用人類干擾素- τ 蛋白質，以治療 HCV。關於 HCV 之其他干擾素為基礎之治療

係示於頒予 Testa 等人之美國專利 5,676,942 與頒予 Blatt 等人之美國專利 5,372,808 中。多項專利亦揭示干擾素之經 PEG 化型式及其用途，例如全部均頒予 Hoffmann-LaRoche 公司之美國專利案號 5,747,646；5,792,834；及 5,834,594；頒予 Enzon 之 PCT WO 99/32139 與 WO 99/32140；頒予 Schering 公司之 WO 95/13090 與美國專利案號 5,738,846 及 5,711,944；及頒予 Glue 等人之美國專利 5,908,621。

干擾素 α -2a 與干擾素 α -2b 目前係經許可，作為關於治療 HCV 之單一療法。得自 Roche 之 ROFERON[®]-A 為干擾素 α -2a 之重組型式。得自 Roche 之 PEGASYS[®] 為干擾素 α -2a 之經 PEG 化或聚乙二醇改質之型式。得自 Schering 公司之 INTRON[®]A 為干擾素 α -2b 之重組型式，而得自 Schering 公司之 PEG-INTRON[®] 為干擾素 α -2b 之經 PEG 化型式。

干擾素 α ，以及干擾素 β 、 γ 、 τ 及 ω 之其他型式目前係在發展中，供治療 HCV。此處所包含之實例為由 InterMune 提供之 INFERGEN，干擾素 alphacon-1；由 Viragen 提供之 OMNIFERON，一種天然干擾素；由人類基因組科學公司提供之阿布非隆 (ALBUFERON)；由 Ares-Serono 提供之 REBIF，干擾素 β -1a；由生物醫學公司提供之 ω 干擾素；由 Amarillo 生物科技提供之口服干擾素 α ；及由 InterMune 提供之干擾素 γ 、 τ 及 γ 1-b。

三唑核苷 (1- β -D-呋喃核糖基-1-1,2,4-三唑基-3-羧醯胺) 係為以商標名 Virazole 銷售之合成、非干擾素引致、廣效抗病毒核苷類似物 (Merck 索引，第 11 版，1989，編輯者：Budavari, S.,

Merck 公司, Rahway, NJ; 第 1304 頁)。參閱美國專利 3,798,209 與 RE29,835。三唑核苷於結構上係類似鳥嘌呤核糖苷，且具有抵抗數種 DNA 與 RNA 病毒之活體外活性，包括黃病毒科 (Gary L. Davis, 2000, 胃腸病學, 118: S104-S114)。

三唑核苷係在 40% 病患中降低血清轉胺酶含量至正常，但其不會降低 HCV-RNA 之血清含量 (Gary L. Davis, 2000, 胃腸病學, 118: S104-S114)。慢性 C 型肝炎之現行護理標準係為使用 α -干擾素與三唑核苷之組合療法。

使用 PEG-INTRON[®] (PEG 干擾素 α -2b) 與 REBETOL[®] (三唑核苷, USP) 膠囊之組合療法可得自 Schering 公司。得自 Schering 公司之 REBETOL[®] 亦已被許可與 INTRON[®] A (得自 Schering 公司之重組干擾素 α -2b) 合併。Roche 之 PEGASYS[®] (經 PEG 化之干擾素 α -2a) 與 COPEGUS[®] (三唑核苷) 亦已被許可，供治療 HCV 感染。

全部均頒予 Schering 公司之 PCT WO 99/59621、WO 00/37110、WO 01/81359、WO 02/32414 及 WO 03/024461 係揭示使用經 PEG 化之干擾素 α 與三唑核苷組合療法，供治療 HCV 感染。全部均頒予 Hoffmann-LaRoche 公司之 PCT WO 99/15194、WO 99/64016 及 WO 00/24355 亦揭示經 PEG 化之干擾素 α 與三唑核苷之合併使用，供 HCV 感染治療。

新穎抗病毒劑之發展以治療黃病毒科感染，尤其是被肝病毒 HCV 感染，係在發展中。HCV 衍生之酵素例如蛋白酶、解螺旋酶及聚合酶之專一抑制劑正被研究中。會抑制 HCV 複製中步驟之藥物亦正被研究中，且包括會阻斷 HCV 抗原

自 RNA 產生之藥物 (IRES 抑制劑)，會防止 HCV 蛋白質之正常處理之藥物 (糖基化作用抑制劑)，會阻斷 HCV 進入細胞中之藥物，譬如藉由阻斷其受體，及會阻斷因病毒感染所造成之細胞損傷之非專一性細胞保護劑。再者，治療被 C 型肝炎病毒感染之分子途徑正被研究中。例如，研究核糖酵素，其為會使專一病毒 RNA 分子分解之酵素，與反有意義寡核苷酸，其為會結合且抑制病毒 RNA 之 DNA 之小互補鏈段，正被研究中。HCV 治療之回顧可參閱 Bymock 等人，*Antiviral Res.*, 2003, 58: 1-16。

正被發展以治療黃病毒科感染與 C 型肝炎感染之其他種類藥物特別包括：

1) 蛋白酶抑制劑：

- a. 受質為基礎之 NS3 蛋白酶抑制劑係由 Attwood 等人揭示於 WO 98/22496 與 DE 19914474 中；由 Attwood 等人揭示於 *抗病毒化學與化學療法*, 1999, 10: 259-273 中；及由 Tung 等人揭示於 WO 98/17679 中，其包括 α 酮醯胺類與胍基脲類；
- b. 於親電子劑例如二羥基硼烷或膦酸鹽中末端化之受質抑制劑，係由 Llinas-Brunet 等人証實於 WO 99/07734 中；
- c. 非受質為基礎之 NS3 蛋白酶抑制劑，譬如 2,4,6-三羥基-3-硝基-苯甲醯胺衍生物 RD3-4082 與 RD3-4078 (前者係在醯胺上被 14-碳鏈取代，而後者係具有對-苯氧

- 基苯基)，係由 Sudo 等人証實於 *Biochemical and Biophysical Res. Comm.*, 1997, 238: 643-7 與抗病毒化學與化學療法, 1998, 9: 186 中；
- d. Sch 68631，一種菲醌，由 Chu 等人揭示於 *Tetrahedron Letters*, 1996, 37: 7229-32 中，與 Sch 351633，單離自真菌灰黃青霉，由 Chu 等人揭示於 *Bioorganic and Medicinal Chem. Lett.*, 9: 1949-52 中；
- e. 也葛林 c (Eglin c)，單離自水蛭之巨分子，其係顯示針對數種絲胺酸蛋白酶之毫微莫耳濃度功效抑制，該蛋白酶例如灰色鏈霉菌蛋白酶 A 與 B、 α -胰凝乳蛋白酶原、糜蛋白酶及枯草桿菌蛋白酶，如由 Qasim 等人，*生物化學*, 1997, 36: 1598-1607 所揭示者；
- f. 關於抑制 HCV 內肽酶 2 之半胱胺酸蛋白酶抑制劑，如在頒予 Spruce 等人之美國專利 6,004,933 中所揭示者；
- g. C 型肝炎病毒 NS3 蛋白酶或 NS4A 輔因子之合成抑制劑，其係為被蛋白酶及 / 或輔因子所利用受質之亞順序，如在頒予 Zhang 等人之美國專利 5,990,276 中所示者；
- h. 治療 HCV 之限制酵素，如在頒予 Reyes 等人之美國專利 5,538,865 中所揭示者；
- i. 肽類，譬如 HCV 之 NS3 絲胺酸蛋白酶抑制劑，如在頒予 Corvas 國際公司之 WO 02/008251 中，及在頒予 Schering 公司之 WO 02/08187 與 WO 02/008256 中所示者；

- j. HCV 三肽抑制劑，如在頒予 Boehringer Ingelheim 之美國專利 6,534,523；6,410,531；及 6,420,380，以及頒予 Bristol Myers Squibb 之 WO 02/060926 中所揭示者；
 - k. 二芳基肽類，例如 HCV 之絲胺酸蛋白酶抑制劑，如由 Schering 公司在 WO 02/48172 中所陳述者；
 - l. 四氫咪唑酮類，例如 HCV 之 NS3 絲胺酸蛋白酶抑制劑，如在頒予 Schering 公司之 WO 02/08198 與頒予 Bristol Myers Squibb 之 WO 02/48157 中所揭示者；及
 - m. HCV 蛋白酶抑制劑，如由 Vertex 醫藥在 WO 98/17679 中，及由 Bristol Myers Squibb 在 WO 02/48116 中所陳述者。
- 2) 噻唑啉衍生物，其在使用 NS3/4A 融合蛋白質與 NS5A/5B 受質之逆相 HPLC 檢測中顯示有關聯之抑制，如由 Sudo 等人，*Antiviral Res.*, **1996**, 32: 9-18 所証實者，尤其是化合物 RD4 6205、RD4 6193 及 RD-1-6250，其具有被長烷基鏈取代之稠合桂皮醯基部份基團；
- 3) 噻唑啉類與苯甲醯苯胺類，如由 Kakiuchi 等人，*J. EBS Letters*, **421**: 217-220，與 Takeshita 等人，*分析生物化學*, **1997**, **247**: 242-46 所揭示者；
- 4) 解螺旋酶抑制劑，如由 Diana 等人在美國專利 5,633,358 與 WO 97/36554 中所揭示者；
- 5) 核苷酸聚合酶抑制劑與支霉黏毒素，如由 R. Ferrari 等人，*J. Virology*, **1999**, **73**: 1649-54 所証實者；
- 6) 淺藍菌素，由 V. Lohmann 等人，*病毒學*, **1998**, **249**: 108-118

所証實之一種天然產物；

- 7) 反有意義偶磷基硫代酸酯寡脫氧核苷酸(S-ODN)，互補至黃病毒科病毒之5'非編碼(NCR)中伸長之順序，如由M. Alt等人，*Hepatology*, 1995, 22: 707-717所証實者；
- 8) 核苷酸326-348，其包含位於HCV RNA核心密碼區域中之NCR之3'末端與核苷酸371-388，如由M. Alt等人，*病毒學之文獻*, 1997, 142: 589-599；Galderisi等人，*J. of Cellular Physiology*, 1999, 181: 251-257所証實者；
- 9) IRES依賴性轉譯之抑制劑，如由Ikeda等人，JP-08268890與Y. Kai等人，JP-10101591所揭示者
- 10) 核糖酵素，譬如核酸酶抗藥性核糖酵素，如由D.D. Maccjak等人，*Hepatology*, 1999, 30: 摘要編號995；Barber等人在美國專利6,043,077中；及Draper等人在U.S. 5,869,253與5,610,054中所証實者；
- 11) 核苷類似物，包括使用分枝狀核苷於治療黃病毒、瘟病毒及肝病毒上，如由Idenix醫藥在WO 01/92282、WO 01/90121、U.S. 6,812,219及U.S. 6,914,054中所証實者，其中係揭示一種在人類及其他宿主動物中治療C型肝炎、瘟病毒及/或黃病毒感染之方法，其包括投予有效量之生物活性1', 2', 3'或4'-分枝狀 β -D或 β -L核苷或其藥學上可接受之鹽或衍生物，單獨或與另一種抗病毒劑合併投予，視情況在藥學上可接受之載劑中。核苷類似物亦可參閱頒予BioChem Pharma公司(現在為Shire Biochem公司)之WO 01/32153與WO 01/60315；由Merck公司提出申請之WO 02/057425與WO 02/057287；由Roche提出申

請之 WO 02/18404；得自 Pharmasset 公司之 WO 01/79246、WO 02/32920 及 WO 02/48165；及頒予 Emory 大學之 WO 99/43691。在 2003 年 4 月 27 日，於喬治亞州 Savannah 之第 16 屆抗病毒研究國際會議之 C 型肝炎病毒(黃病毒科)口述會期 V 上，關於抑制 HCV 之 2'-改質之核苷係由 Eldrup 等人加以描述；作為 HCV RNA 複製之可能抑制劑之核苷類似物係由 Bhar 等人陳述(第 A75 頁)，其中作者報告 2'-改質之核苷係証實在細胞為基礎之複製子檢測中具有有效抑制活性；2'-改質之核苷在 HCV RNA 複製上之作用係由 Olsen 等人報告(第 A76 頁)。

12) 正被發展以治療黃病毒科感染與 C 型肝炎感染之種種化合物特別包括：1-胺基-烷基環己烷，如在頒予 Gold 等人之美國專利 6,034,134 中所述者；烷基脂質、維生素 E 及其他抗氧化劑，在頒予 Chojkier 等人之美國專利 5,922,757 中；角鯊烯、金剛胺及膽汁酸類，如在頒予 Ozeki 等人之美國專利 5,846,964 中所示者；N-(膦酸基乙醯基)-L-天門冬胺酸與六氫吡啶類，如在頒予 Diana 等人之美國專利 5,830,905 中所發現者；苯二羧醯胺，如在頒予 Diana 等人之美國專利 5,633,388 中所揭示者；聚腺苷酸衍生物，如在頒予 Wang 等人之美國專利 5,496,546 中所述者；2',3'-二去氧肌苷，如在頒予 Yarchaon 等人之美國專利 5,026,687 中所發現者；苯并咪唑，如在頒予 Colacino 等人之美國專利 5,891,874 中所証實者；及植物萃液，如在頒予 Tsai 等人之美國專利 5,837,257 與頒予 Omer 等人之美國專利 5,725,859 中所示者。

13) 用於治療 C 型肝炎病毒之化合物，包括：由 Schering Plough

提供之間白血球活素-10；由 Interneuron 提供之 IP-501；由 Vertex 提供之 Merimebodib (VX-497)；由 Endo Labs Solvay 提供之 AMANTADINE[®](金剛烷胺)；由 RPI 提供之 HEPTAZYME[®]；由 Idun 醫藥提供之 IDN-6556；由 XTL 提供之 XTL-002；由 Chiron 提供之 HCV/MF59；由 NABI 提供之 CIVACIR[®](C 型肝炎免疫球蛋白)；由 ICN/Ribapharm 提供之 LEVOVIRIN[®]；由 ICN/Ribapharm (Valeant) 提供之 VIRAMIDINE[®]；由 Sci Clone 提供之 ZADAXIN[®](胸腺素 α -1)；由 Sci Clone 提供之胸腺素加上經 PEG 化之干擾素；由 Maxim 提供之 CEPLENE[®](組織胺二鹽酸鹽)；由 Vertex/Eli Lilly 提供之 VX 950/LY 570310；由 Isis 醫藥/Elan 提供之 ISIS 14803；由 AKROS Pharma 提供之 JTK 003；由 Boehringer Ingelheim 提供之 BILN-2061；由 Roche 提供之 CellCept (分枝酚酸莫非替 (mycophenolate mofetil))；由 Tularik 提供之 T67 (β -微管蛋白抑制劑)；由 Innogenetics 提供之針對 E2 之治療疫苗；由 Fujisawa 保健公司提供之 FK788；IdB 1016 (Siliphos，口服水飛薊素-磷脂醯膽鹼植物染色體)；由 ViroPharma/Wyeth 提供之 RNA 複製抑制劑 VP50406；由 Intercell 與 Epimmune/Genencor 提供之治療疫苗；由 Anadys 提供之 IRES 抑制劑；由 Anadys 提供之 ANA 245 與 ANA 246；由 Avant 提供之免疫療法 "Therapore"；由 Bristol Myers Squibb/Axys 與 Corvas/Schering 提供之蛋白酶抑制劑；由 Vertex 提供之解螺旋酶抑制劑；由 Trimeris 提供之融合抑制劑；由 CellExSys 提供之 T 細胞療法；由 Biocryst 提供之聚合酶抑制劑；由 PTC 治療劑公司提供之標的 RNA 化學；由 Immtech 國際提供之二陽離子；由 Agouron 與 Chiron/Medivir 提供之蛋白酶抑

制劑；由 AVI BioPharma 與 Hybridon 提供之反有意義療法；由 Aethlon 醫藥提供之血純化劑；由 Merix 提供之治療疫苗；由 Tripep 提供之 "Chron-VacC"，一種治療疫苗；由 United 治療劑公司提供之 UT 231B；由 Genelabs 技術提供之蛋白酶、解螺旋酶及聚合酶抑制劑；由 Immusol 提供之 IRES 抑制劑；由 Rigel 醫藥提供之 R803；由 InterMune 提供之 INFERGEN[®](干擾素 alphacon-1)；由 Viragen 提供之 OMNIFERON[®](天然干擾素)；由人類基因組科學公司提供之 ALBUFERON[®]；由 Ares-Serono 提供之 REBIF[®](干擾素 β -1a)；由生物醫學公司提供之 ω 干擾素；由 Amarillo 生物科技提供之口服干擾素 α ；由 InterMune 提供之干擾素 γ 、 τ 及 γ -1b；由 Valeant 提供之同感干擾素；由 Onyx 醫藥提供之 Nexavar；由 Progen 工業提供之 PI-88；由 BioAlliance Pharma 提供之多克索紅菌素反式藥物；由 Jenken 生物科技提供之 JBK-122；由 Idenix 提供之維比塔賓 (Valopicitabine)；由 VGX 醫藥提供之 VGX-410C；由 Migenix 提供之謝果西維 (Celgosivir)；由 Bioenvision 提供之蘇維士 (Suvus)；由 Viragen 提供之多擾素 (Multiferon)；由 Intarcia 提供之 ω 干擾素；由 Innogenetics 提供之 INNO0101 (E1)；由 Pfizer 提供之 PF-03491390；由 Flamel 技術提供之美杜沙 (medusa) 干擾素；由 Intercell 提供之 IC41；由 Schering 提供之 SCH 503034；由 GlaxoSmithKline 提供之 G126270；由 Pharmexa 提供之 GV1001；由 Roche 提供之 R1626；Maxygen/Roche；由 Pharmasset/Roche 提供之 R7128；由 Nautilus Biotech 提供之貝列洛防 (Belerofon)；由 Romark 提供之阿林尼亞 (Alinia)；由 Peregrine 提供之巴維圖馬伯 (Bavituximab)；由 Amarillo

生物科技提供之口服干擾素 α ；由 Novelos 提供之 NOV-205；由 GlobeImmune 提供之 CGI 5005；由 ViroPharma/Wyeth 提供之 HCV-796；由 Chiron/Norvartis 提供之 HCV/MF59；由 Transition 治療劑提供之 EMZ702；由 Biopharma 提供之 AVI-4065；由 ANADYS 提供之 ANA975；由 Antipodean 醫藥公司提供之 MitoQ；由 Achillion 醫藥提供之 ACH-0137171；由 Roche 提供之 R1626；由 XTL 提供之 XTL-2125；由 XTL 提供之 XTL-6865；由 Biolex 治療劑/OctoPlus 提供之 BLX-883；由 DEBIO 提供之 DEBIO-025；及由 United 治療劑公司提供之 UT-231B；以及

14) 核苷前體藥物，如前文關於治療肝炎之其他型式所述，包括 2'-脫氧- β -L-核苷及其 3'-前體藥物，供治療 HBV，如在頒予 Idenix 醫藥之 WO 00/09531 與 WO 01/96353 中所揭示者；與阿環維爾 (acyclovir) 之治療酯類，如在頒予 Beauchamp 之美國專利 4,957,924 中所示者。

可與本文中所揭示化合物合併及/或交替使用之抗病毒劑之其他實例，係包括但不限於譬如 VX-950 與干擾素之藥劑。可使用之干擾素包括 Schering-Plough 之 α -干擾素-2b 產物，Intron® A 與 PEG-Intron™；及 Hoffman La Roche 之 Co-Pegasus 與 PEGASYS (經 PEG 化之干擾素 α -2a)。

B 型肝炎劑

B 型肝炎劑可為在有需要宿主中有效治療 B 型肝炎感染之熟諳此藝者已知之任何藥劑。在某些具體實施例中，B 型肝炎劑為干擾素- α (Intron A, Schering-Plough)、經 PEG 化之干擾素 (Pegasys, Roche)、拉米五定 (lamivudine) (Epivir-HBV、Zeffix

或 Heptodin , GlaxoSmithkline)、阿迪伐地普西 (adefovir dipivoxil) (Hepsera , Gilead)、安替卡伐 (entecavir) (Baraclude , Bristol-Myers-Squibb)、貼必五定 (telbivudine) (Tyzeka 或 Sebivo , Idenix) 或 HBV 免疫球蛋白 (HyperHEP S/D , Talecris ; Nabi-HBV , Nabi ; Hepa Gam B , Cangene) 。

在某些具體實施例中，B 型肝炎劑為 FTC (約三西塔賓 (Emtricitabine , Gilead)、L-FMAU (可列五定 (Clevudine) , Pharmasset ; Levovir , Bukwang)、天諾弗伐 (tenofovir) (Viread , Gilead)、莫諾維 (monoval) LdC (Valtorcitabine , Idenix)、DAPD (安多梭伐 (Amdoxovir) , RFS Pharm LLC)、Ana 380 (LB80380 , Anadys)、瑞莫弗伐 (remofovir) (Pradefovir , Schering-Plough)、拉西伐 (racivir) (RCV , Pharmasset)、BAM-205 (NOV-205 , Novelos)、XTL-001 (HepeX-B , XTL Biopharm , Cubist)、尼托山耐 (nitoxanide) (Alinia , Romark Labs)、UT 231-B (United 治療劑公司)、Bay 41-4109 (Bayer)、EHT899 (Enzo Biochem)、胸腺素 α -1 (札遲辛 (Zadaxin) , SciClone)、Hi-8 HBV (Oxxon)、eiRNA (HepX , 核子學)、HepaVaxx B (Virexx)、HBV 核心抗原疫苗 (Emergent Europe) 或 SpecifEx-HepB (Chromos) 。

其他抗病毒劑，包括抗-HIV 劑

此項技藝中所已知或本文中所述之任何病毒治療藥品可與本文中所述之活性成份合併或交替使用。非限制性實例包括 a) 蛋白酶抑制劑；b) 噻唑啉衍生物；c) 解螺旋酶抑制劑；d) 苯甲醯苯胺；e) 菲醌；f) 聚合酶抑制劑與支霉黏毒素；g) 反有意義偶磷基硫代酸酯寡脫氧核苷酸 (S-ODN)；h) IRES

依賴性轉譯之抑制劑；i)核糖酵素；j)核苷類似物；k)如由 Idenix 醫藥在 WO 01/90121、WO 01/92282、WO 04/00300、WO 04/002999 及 WO 04/002422 中所揭示之二取代核苷類似物；l) 2'-氟基核苷類似物；m) 1-NH₂-烷基環己烷；n) 烷基脂質；o) 維生素E及其他抗氧化劑；p) 角鯊烯、金剛胺及膽汁酸類；q) N-(磷酸基乙醯基)-L-天門冬胺酸；r) 苯二羧醯胺；s) 聚腺苷酸衍生物；t) 苯并咪唑；u) 2',3'-二去氧肌苷；v) 植物萃液；w) 六氫吡啶類；及 x) 目前在臨証前或臨床發展中用於治療瘟病毒、黃病毒及/或肝病毒之其他化合物，包括三唑核苷與干擾素之族群。

用於治療 HIV 之第二種抗病毒劑可為例如蛋白酶抑制劑、HIV-整合酶抑制劑、化學細胞活素抑制劑或反轉錄酶抑制劑("RTI")，其中後者可為合成核苷反轉錄酶抑制劑("NRTI")或非核苷反轉錄酶抑制劑("NNRTI")。在其他具體實施例中，第二種或第三種化合物可為焦磷酸酯類似物或融合-結合抑制劑。於活體外與活體內關於某些抗病毒化合物所收集之編輯抗藥性數據之清單，已於 Schinazi 等人，在與抗藥性有關聯之反轉錄酶病毒基因中之突變，國際抗病毒新聞，1997, 5(8) 中發現。

在某些具體實施例中，活性成份係與 FTC (2',3'-二去氧-3'-硫-5-氟基胞嘧啶核苷)；141W94 (安普瑞那伯 (amprenavir, Glaxo Wellcome 公司)；維拉目臬 (Viramune) (聶伯拉平 (nevirapine))；瑞斯利普特 (Rescriptor) (迪拉伯汀 (delavirdine))；DMP-266 (依發伯恩姿 (efavirenz))；DDI (2',3'-二去氧肌苷)；3TC (3'-硫-2',3'-二去氧

胞嘧啶核苷)；DDC (2',3'-二去氧胞嘧啶核苷)，阿巴卡伐(abacavir) (1592U89)，其係為(1S,4R)-4-[(2-氨基-6-環丙基-氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-環戊烯-1-甲醇琥珀酸鹽，天諾弗伐(Tenofovir) DF (Viread)、D4T或AZT合併及/或交替投予。

可與本文中所揭示之化合物合併及/或交替使用之抗病毒劑之其他實例，包括但不限於弗斯卡甯特(foscarnet)；卡巴維爾(carbovir)；阿環維爾(acyclovir)；干擾素；融合抑制劑，譬如恩弗維太(enfuvirtide)；與 β -D-二氧伍園核苷，譬如 β -D-二氧伍園基鳥嘌呤(DXG)、 β -D-二氧伍園基-2,6-二氨基嘌呤(DAPD)及 β -D-二氧伍園基-6-氯基嘌呤(ACP)。可使用之干擾素包括 Schering-Plough 之 α -干擾素-2b 產物、Intron® A 及 PEG-Intron™；及 Hoffman La Roche 之 Co-Pegabus 與 PEGASYS (經 PEG 化之干擾素 α -2a)。可與 3-磷酸吡啶一起投予之組合，包括也吉康(Epizicom) (ABC+3TC)、三吉伯(Trizivir) (ABC + 3TC + AZT)、楚發達(Truvada)®(Emtriva®(約三西塔賓(emtricitabine)；FTC)與維瑞得(Viread)®(天諾弗伐迪索普西爾(tenofovir disoproxil)反丁烯二酸鹽；天諾弗伐(tenofovir) DF))及茲比伯(Combivir) (AZT+3TC)。

可與本文中所揭示之化合物合併及/或交替使用之蛋白酶抑制劑之實例，包括但不限於因地那伯(indinavir) ({1(1S,2R), 5(S)}-2,3,5-三去氧-N-(2,3-二氫-2-羥基-1H-茛-1-基)-5-[2-[(1,1-二甲基乙基)氨基]羰基]-4-(3-吡啶基甲基)-1-六氫吡嗪基]-2-(苯基甲基)-D-赤蘚式-戊醯胺硫酸鹽；Merck 公司)；尼爾非那伯(nelfinavir) (Agouron)；利托那伯(ritonavir) (Abbott Labs)、沙昆那

伯 (saquinavir) (Roche)；安普瑞那伯 (Amprenavir)；阿塔那伯 (Atazanavir)；弗山普那伯 (Fosamprenavir)；卡列特拉 (Kaletra)；及 DMP-450 {[4R-4(r-a,5-a,6-b,7-6)-六氫-5,6-雙(羥基)-1,3-雙(3-胺基)-苯基]甲基-4,7-雙(苯基甲基)-2H-1,3-二氮七園-2-酮}-雙甲烷磺酸鹽 (Triangle 醫藥公司)。

可與活性成份合併或交替投予以增加其抗病毒性質之其他化合物，包括 (1S,4R)-4-[2-胺基-6-環丙基-胺基-9H-嘌呤-9-基]-2-環戊烯-1-甲醇琥珀酸鹽 (1592U89，一種卡巴維爾 (carbovir) 類似物，得自 GlaxoSmithKline)；BILA 1906 (N-{1S-[[[3-[2S-{{(1,1-二甲基乙基)胺基}羰基]-4R-]3-吡啶啉基甲基]硫基]-1-六氫吡啶基]-2R-羥基-1S-苯基甲基)丙基)-胺基)羰基)-2-甲基丙基)-2-噁啉羧醯胺) (Bio Mega/Boehringer Ingelheim)；BILA 2185 (N-(1,1-二甲基乙基)-1-[2S-[[[2-2,6-二甲基-苯氧基]-1-酮基乙基]胺基]-2R-羥基-4-苯基丁基]4R-吡啶啉基硫基-2-六氫吡啶-羧醯胺) (Bio Mega/Boehringer Ingelheim)；BM+51.0836 (三唑并異-二氫吡啶酮衍生物) 與 BMS 186,318 (胺基二醇衍生物 HIV-1 蛋白酶抑制劑) (Bristol-Myers Squibb)；d4API (9-[2,5-二氫-5-(膦酸基甲氧基)-2-呋喃基]-腺嘌呤) (Gilead)；HBY097 (S-4-異丙氧羰基-6-甲氧基-3-[甲硫基-甲基]-3,4-二氫噁嗪啉-2(1H)-硫酮)；HEPT (1-[(2-羥基-乙氧基)甲基]6-[苯硫基]-胸腺嘧啶)；KNI-272 (含 (2S,3S)-3-胺基-2-羥基-4-苯丁酸之三肽)；L-697,593 (5-乙基-6-甲基-3-(2-鄰苯二甲醯亞胺基-乙基)吡啶-2(1H)-酮)；L-732,524 (羥基-胺基戊烷醯胺 HIV-1, 蛋白酶抑制劑) (Merck 公司)；L-697,661 (3-[[(-4,7-二氫-1,3-苯并呋唑-2-基)甲基]胺基]-5-乙基-6-甲基-吡

啉-2(1H)-酮); L-FDDC ((-)- β -L-5-氟基-2',3'-二去氧胞嘧啶核苷);
 L-FDOC ((-)- β -L-5-氟-二氧五環胞嘧啶); PFA (磷酸基甲酸酯;
 "弗斯卡泉特(foscarnet)"; Astra); PMEA (9-(2-磷酸基甲氧基乙
 基)腺嘌呤)(Gilead); PMPA ((R)-9-(2-磷酸基甲氧基-丙基)-腺嘌
 呤)(Gilead); Ro 31-8959 (羥乙胺衍生物 HIV-1 蛋白酶抑制劑)
 (Roche); RPI-3121 (肽基蛋白酶抑制劑, 1-[(3S)-3-(N- α -苄氧基-
 羧基)-1-天冬胺鹽基]-胺基-2-羥基-4-苯基丁鹽基]-N-第三-丁
 基-1-脯胺酸鹽胺); 2720 (6-氯基-3,3-二甲基-4-(異丙烯基氧基
 羧基)-3,4-二氫-喹啉-2(1H)硫酮); SC-52151 (羥乙基脲同配物
 蛋白酶抑制劑)(G.D. Searle); SC-55389A (羥乙基-脲同配物蛋
 白酶抑制劑)(G.D. Searle); TIBO R82150 ((+)-(5S)-4,5,6,7-四氫-5-甲
 基-6-(3-甲基-2-丁烯基)-咪唑并-[4,5,1-jk]-[1,4]-苯并二氮七環-2
 (1H)-硫酮)(Janssen 醫藥); TIBO 82913 ((+)-(5S)-4,5,6,7-四氫-9-氯基
 -5-甲基-6-(3-甲基-2-丁烯基)咪唑并[4,5,1-jk]-[1,4]-苯并-二氮七
 環-2(1H)-硫酮)(Janssen 醫藥); TSAO-m3T ([2',5'-雙-O-(第三-丁基二
 甲基矽烷基)-3'-螺-5'-(4'-胺基-1',2'-氧硫五環-2',2'-二氧化)]- β -D-
 呋喃戊糖基-N3-甲基-胸腺嘧啶); U90152 (1-[3-[(1-甲基乙基-
 胺基]2-吡啶基]-4-[[5-[(甲基磺鹽基)-胺基]-1H-吡啶-2-基]-羧
 基]-六氫吡啶]); UC (硫基甲鹽苯胺衍生物)(Uniroyal); UC-781
 (N-[4-氯基-3-(3-甲基-2-丁烯基氧基)苯基]-2-甲基-3-呋喃碳硫
 鹽胺); UC-82 (N-[4-氯基-3-(3-甲基-2-丁烯基氧基)苯基]-2-甲基
 -3-噻吩碳硫鹽胺); VB 11,328 (羥乙基-磺鹽胺蛋白酶抑制劑)
 (Vertex/Glaxo Wellcome); XM 323 (環脲蛋白酶抑制劑)(Dupont
 Merck); 及片西環維爾(penciclovir)。於又另一項具體實施例

中，本文中所提供之化合物係與蛋白酶抑制劑 LG 1350 合併投藥。

下列藥物可與本文中所提供之化合物合併及 / 或交替使用。

藥物名稱	製造者
3TC, Epivir [®] 品牌拉米五定 (lamivudine)	GlaxoSmithKline
阿巴卡伐 (abacavir) 種屬之 Ziagen [®] , ABC 或 1592U89	GlaxoSmithKline
ABC, Ziagen [®] 品牌阿巴卡伐 (abacavir) 或 1592U89	GlaxoSmithKline
ABT-378/r 或 Kaletra [®] 品牌洛平那伯 (lopinavir)/ 利托那伯 (ritonavir)	Abbott 實驗室
AG-1549, S-1153 或卡普拉維林 (capravirine) (CPV)	Pfizer
AG1661, Remune [®] 品牌 HIV-1 免疫原或 Salk 疫苗	免疫回應公司
Agenerase [®] 品牌安普瑞那伯 (amprenavir) (APV), 141W94 或 VX-478	GlaxoSmithKline
阿迪斯白血球素 (aldesleukin) 種屬之 Proleukin [®] 或間白血球活素-2 (IL-2)	Chiron 公司
安多梭伐 (amdoxovir) 或 DAPD	Gilead Sciences
安普瑞那伯 (amprenavir) 種屬之 Agenerase [®] , APV, 141W94 或 VX-478	GlaxoSmithKline
Aptivus [®]	Boehringer Ingelheim
APV, Agenerase [®] 品牌安普瑞那伯 (amprenavir), 141W94 或 VX-478	GlaxoSmithKline
阿塔那伯 (atazanavir) 種屬之 Reyataz TM 或 BMS-232632	Bristol-Myers Squibb
Atripla [®]	Bristol-Myers Squibb 與 Gilead
AZT, Retrovir [®] 品牌寄多五定 (zidovudine) (ZDV)	GlaxoSmithKline

藥物名稱	製造者
Bis(POC) PMPA , Viread [®] 品牌天諾弗伐 (tenofovir) DF	Gilead Sciences
BMS-232632 或 Reyataz TM 品牌阿塔那伯 (atazanavir)	Bristol-Myers Squibb
BMS-56190 或 DPC-083	Bristol-Myers Squibb
卡蘭內酯 (calanolide) A	Sarawak Medichem
卡普拉維林 (capravirine) (CPV) , AG-1549 或 S-1153	Pfizer
Combivir[®] 品牌寄多五定 (zidovudine) + 拉米五定 (lamivudine) 或 AZT + 3TC	GlaxoSmithKline
CPV (卡普拉維林 (capravirine)), AG-1549 或 S-1153	Pfizer
Crixivan[®] 品牌因地那伯 (indinavir) (IDV) 或 MK-639	Merck 公司
d4T , Zerit [®] 品牌史塔五定 (stavudine) 或 BMY-27857	Bristol-Myers Squibb
DAPD 或 安多梭伐 (amdoxovir)	Gilead Sciences
ddC 或 Hivid [®] 品牌佳西塔賓 (zalcitabine)	Hoffmann-La Roche
ddI , Videx [®] 品牌二丹諾辛 (didanosine) 或 BMY-40900	Bristol-Myers Squibb
迪拉伯汀 (delavirdine) 種屬之 Rescriptor [®] , DLV 或 U-90152S/T	Pfizer
二丹諾辛 (didanosine) 種屬之 Videx [®] , ddI 或 BMY-40900	Bristol-Myers Squibb
DLV , Rescriptor [®] 品牌迪拉伯汀 (delavirdine) 或 U-90152S/T	Pfizer
DPC-083 或 BMS-56190	Bristol-Myers Squibb
Droxia[®] 品牌羥基脲 (HU)	Bristol-Myers Squibb
依發伯恩姿 (efavirenz) 種屬之 Sustiva [®] 或 EFV	Bristol-Myers Squibb

藥物名稱	製造者
EFV, Sustiva® 品牌依發伯恩姿 (efavirenz)	Bristol-Myers Squibb
約三西塔賓 (emtricitabine) 種屬之 Emtriva TM 或 FTC	Gilead Sciences
Emtriva® 品牌約三西塔賓 (emtricitabine) 或 FTC	Gilead Sciences
恩弗維太 (enfuvirtide) 種屬之 Fuzeon TM 或 T-20	Trimeris 與 Hoffmann-La Roche
Epivir® 品牌拉米五定 (lamivudine) 或 3TC	GlaxoSmithKline
艾波亭 (epoetin) α (促紅血球生成素) 種屬之 Procrit®	Ortho Biotech
Epzicom®	GlaxoSmithKline
促紅血球生成素 (艾波亭 (epoetin) α) 種屬之 Procrit®	Ortho Biotech
Fortovase® 品牌沙昆那伯 (saquinavir) (軟凝膠蓋) 或 SQV (SGC)	Hoffmann-La Roche
弗山普那伯 (fosamprenavir) 或 GW-433908 或 VX-175	GlaxoSmithKline
FTC 或 Emtriva® 品牌約三西塔賓 (emtricitabine)	Gilead Sciences
Fuzeon TM 品牌恩弗維太 (enfuvirtide) 或 T-20	Trimeris 與 Hoffmann-La Roche
GW-433908 或 弗山普那伯 (fosamprenavir) 或 VX-175	GlaxoSmithKline
HE2000 或 α 表溴化物 (epibromide)	HollisEden 醫藥
HIV-1 免疫原種屬之 Remune®, Salk 疫苗或 AG1661	免疫回應公司
Hivid® 品牌佳西塔賓 (zalcitabine) 或 ddC	Hoffmann-La Roche
HU 或 Droxia® 品牌羥基脲	Bristol-Myers Squibb
羥基脲種屬之 Droxia® 或 HU	Bristol-Myers Squibb

藥物名稱	製造者
IDV, Crixivan [®] 品牌因地那伯 (indinavir) 或 MK-639	Merck 公司
IL-2 (間白血球活素-2) 或 Proleukin [®] 品牌阿迪斯 斯白血球素 (aldesleukin)	Chiron 公司
因地那伯 (indinavir) 種屬之 Crixivan [®] , IDV 或 MK-639	Merck 公司
間白血球活素-2 (IL-2) 或 Proleukin [®] 品牌阿迪斯 白血球素 (aldesleukin)	Chiron 公司
Isentress 品牌瑞提拉伯 (raltegravir)	Merck
Invirase [®] 品牌沙昆那伯 (saquinavir) (硬凝膠蓋), SQV (HGC) 或 Ro-31-8959	Hoffmann-La Roche
Kaletra [®] 品牌洛平那伯 (lopinavir)/ 利托那伯 (ritonavir) 或 ABT-378/r	Abbott 實驗室
拉米五定 (lamivudine) 種屬之 Epivir [®] 或 3TC	GlaxoSmithKline
Lexiva [®]	GlaxoSmithKline
洛平那伯 (lopinavir)/ 利托那伯 (ritonavir) 種屬之 Kaletra [®] 或 ABT-378/r	Abbott 實驗室
MK-639, Crixivan [®] 品牌因地那伯 (indinavir) (IDV)	Merck 公司
尼爾非那伯 (nelfinavir) 種屬之 Viracept [®] , NFV 或 AG-1343	Pfizer
聶伯拉平 (nevirapine) 種屬之 Viramune [®] , NVP 或 BI-RG-587	Boehringer Ingelheim
NFV, Viracept [®] 品牌尼爾非那伯 (nelfinavir) 或 AG-1343	Pfizer
Norvir [®] 品牌利托那伯 (ritonavir) (RTV) 或 ABT-538	Abbott 實驗室
NVP, Viramune [®] 品牌聶伯拉平 (nevirapine) 或 BI-RG-587	Boehringer Ingelheim
PNU-140690 或 提普蘭那伯 (tipranavir)	Boehringer Ingelheim
Prezista [®]	Tibotec
PRO-542	Progenics 醫藥

藥物名稱	製造者
Procrit® 品牌艾波亭 (epoetin) α (促紅血球生成素)	Ortho Biotech
Proleukin® 品牌阿迪斯白血球素 (aldesleukin) 或間白血球活素-2 (IL-2)	Chiron 公司
Remune® 品牌 HIV-1 免疫原或 Salk 疫苗	免疫回應公司
Rescriptor® 品牌迪拉伯汀 (delavirdine) (DLV) 或 U-90152S/T	Pfizer
Retrovir® 品牌寄多五定 (zidovudine) (ZDV) 或 AZT	GlaxoSmithKline
Reyataz™ 品牌阿塔那伯 (atazanavir) 或 BMS-232632	Bristol-Myers Squibb
利托那伯 (ritonavir) 種屬之 Norvir®, RTV 或 ABT-538	Abbott 實驗室
RTV, Norvir® 品牌利托那伯 (ritonavir) 或 ABT-538	Abbott 實驗室
Salk 疫苗, Remune® 品牌 HIV-1 免疫原或 AG1661	免疫回應公司
沙昆那伯 (saquinavir) (硬凝膠蓋) 種屬之 Invirase®, SQV (HGC) 或 Ro-31-8959	Hoffmann-La Roche
沙昆那伯 (saquinavir) (軟凝膠蓋) 種屬之 Fortovase® 或 SQV (SGC)	Hoffmann-La Roche
SCH-C	Schering-Plough
Selzentry 品牌馬拉維洛 (maraviroc)	Pfizer
Serostim® 品牌生長激素	Serono 實驗室
生長激素種屬之 Serostim®	Serono 實驗室
SQV (HGC), Invirase® 品牌沙昆那伯 (saquinavir) (硬凝膠蓋) 或 Ro-31-8959	Hoffmann-La Roche
SQV (SGC) 或 Fortovase® 品牌沙昆那伯 (saquinavir) (軟凝膠蓋)	Hoffmann-La Roche
史塔五定 (stavudine) 種屬之 Zerit®, d4T 或 BMY-27857	Bristol-Myers Squibb
Sustiva® 品牌依發伯恩姿 (efavirenz) (EFV)	Bristol-Myers Squibb

藥物名稱	製造者
T-1249	Trimeris 與 Hoffmann-La Roche
T-20 或 Fuzeon™ 品牌恩弗維太 (enfuvirtide)	Trimeris 與 Hoffmann-La Roche
TDF, 天諾弗伐 (tenofovir) DF 種屬之 Viread™ 或 Bis(POC) PMPA	Gilead Sciences
天諾弗伐 (tenofovir) DF (TDF) 種屬之 Viread®, Bis(POC) PMPA	Gilead Sciences
提普蘭那伯 (tipranavir) 或 PNU-140690	Boehringer Ingelheim
TMC-114	Tibotec-Virco Group
TMC-125	Tibotec-Virco Group
三吉伯 (Trizivir)® 品牌阿巴卡伐 (abacavir) + 寄多五定 (zidovudine) + 拉米五定 (lamivudine) (ABC + AZT + 3TC)	GlaxoSmithKline
楚發達 (Truvada)®	Gilead
Videx® 品牌二丹諾辛 (didanosine), ddI 或 BMY-40900	Bristol-Myers Squibb
Videx® EC 品牌二丹諾辛 (didanosine) (ddI) : 延遲釋出膠囊	Bristol-Myers Squibb
Viracept® 品牌尼爾非那伯 (nelfinavir) (NFV) 或 AG-1343	Pfizer
Viramune® 品牌聶伯拉平 (nevirapine) (NVP) 或 BI-RG-587	Boehringer Ingelheim
Viread® 品牌天諾弗伐 (tenofovir) DF 或 Bis(POC) PMPA	Gilead Sciences
VX-175 或 弗山普那伯 (fosamprenavir) 或 GW-433908	GlaxoSmithKline
佳西塔賓 (zalcitabine) 種屬之 Hivid® 或 ddC	Hoffmann-La Roche

藥物名稱	製造者
ZDV, Retrovir® 品牌 寄多五定 (zidovudine) 或 AZT	GlaxoSmithKline
Zerit® 品牌 史塔五定 (stavudine), d4T 或 BMY-27857	Bristol-Myers Squibb
Ziagen® 品牌 阿巴卡伐 (abacavir) (ABC) 或 1592U89	GlaxoSmithKline
寄多五定 (zidovudine) 種屬之 Retrovir®, AZT 或 ZDV	GlaxoSmithKline

可與活性成份合併及 / 或交替使用之其他藥物包括：

GW5634 (GSK)	MIV-150 (Medivir/Chiron)	提普蘭那伯 (Tipranavir) (B-I)
RO033-4649 (Roche)	TMC125 (Tibotec)	TNX-355 (Tanox)
GW640385 (GSK/Vertex)	TMC114 (Tibotec)	UK-427,857 (Pfizer)
耶武西塔賓 (Elvucitabine) (Achillion Ph.)	阿洛五定 (Alovudine) (FLT) (B-I)	TAK-220 (Takeda)
MIV-210 (GSK/Medivir)	拉西伐 (Racivir) (Pharmasset)	PRO 542 (Progenics Pharm)
SPD754 (Shire Pharm.)	逆些特 (Reverset) (Incyte 公司)	Schering C/D (417690)
FP21399 (Fuji Pharm.)	AMD070 (AnorMed)	
GW873140 (GSK)	BMS-488043 (BMS)	

下列藥物可與本文中所提供之活性成份合併及 / 或交替使用。

商標名稱	總名稱	用途	製造者名稱
Abelcet, Ambisome	兩性霉素 B, ABLC	關於麴菌病之抗真菌劑	不同公司
複方新諾明 (Bactrim), 謝普搓 (Septra)	磺胺甲基異噁唑與三甲氧苄二胺嘧啶	供肺囊炎肺炎治療與預防之抗原生動物抗生素	不同公司

商標名稱	總名稱	用途	製造者名稱
必阿克辛 (Biaxin), Klacid	克拉利霉素 (Clarithromycin)	供鳥分枝桿菌 預防與治療之 抗生素	Abbott 實驗室
細胞維尼 (Cytovene)	建西環維爾 (ganciclovir), DHPG	關於CMV視網 膜炎之抗病毒 劑	Roche
DaunoXome	道諾紅菌素- 微脂粒	關於卡波西氏 肉瘤之化學療 法	Gilead
Diflucan	氟康唑 (Fluconazole)	關於念珠菌 病、腦膜炎隱球 菌之抗真菌劑	Pfizer
多克西爾 (Doxil)	多克索紅菌素 鹽酸鹽-微脂 粒	關於卡波西氏 肉瘤之化學療 法	Ortho Biotech
Famvir	發西環維爾 (Famciclovir)	關於疱疹之抗 病毒劑	Novartis
弗斯卡泉特 (Fosarnet)	Foscavir	關於疱疹、CMV 視網膜炎之抗 病毒劑	Astra 醫藥
Gamimune N	免疫球蛋白, γ 球蛋白, IGIV	在兒童中預防 細菌感染之免 疫增效劑	Bayer 生物製 劑
Intron A	干擾素 α -2b	Karposi 氏肉瘤, C 型肝炎	Schering
馬里諾 (Marinol)	卓那賓諾 (Dronabinol)	治療食慾喪失	Roxane 實驗室
美加斯 (Megace)	甲地孕酮醋酸 鹽	治療食慾、體重 減輕	Bristol Myers-Squibb
Mepron	阿特瓦醌 (Atovaquone)	供肺囊炎肺炎 治療與預防之 抗原生動物抗 生素	GlaxoSmithKline

商標名稱	總名稱	用途	製造者名稱
Mycobutin, 安沙霉素 (Ansamycin)	利發布汀 (Rifabutin)	供鳥分枝桿菌 預防之抗分枝 桿菌抗生素	Adria 醫藥
NebuPent	戊烷脒	供肺囊炎肺炎 預防之抗原生 動物抗生素	Fujisawa
Neutrexin	胺三甲喋呤 (trimetrexate) 醛 糖酸鹽與甲醯 四氫葉酸	供肺囊炎肺炎 治療之抗原生 動物抗生素	MedImmune
Panretin 凝膠	阿利崔替諾因 (alitretinoin) 凝 膠 0.1%	AIDS 相關之 Kaposi 氏肉瘤	Ligand 醫藥
Procrit, Epogen	促紅血球生成 素, EPO	治療貧血相關 之 AZT 療法	Amgen
Roferon A	干擾素 α -2a	Kaposi 氏肉瘤 與 C 型肝炎	Roche
Serostim	生長激素 rDNA	治療體重減輕	Serono
Sporanox	依康唑 (Itraconazole)	供芽生菌病、組 織漿菌病、麴菌 病及念珠菌病 用之抗真菌劑	Janssen 醫藥
紅豆杉醇	培克里他索 (Paclitaxel)	Kaposi 氏肉瘤	Bristol Myers-Squibb
Valcyte	威根西洛伯 (Valganciclovir)	關於 CMV 視網 膜炎之抗病毒	Roche
Vistide	西多發爾 (cidofovir), HPMPC	關於 CMV 視網 膜炎之抗病毒 劑	Gilead
Vitrasert 植入物	建西環維爾 (ganciclovir) 插 入物	關於 CMV 視網 膜炎之抗病毒 劑	Bausch & Lomb

商標名稱	總名稱	用途	製造者名稱
Vitravene 玻璃 狀體內可注射	弗米伯森 (fomivirsen) 鈉 注射	關於 CMV 視網 膜炎之抗病毒 劑	Isis 醫藥
Zithromax	阿濟霉素 (Azithromycin)	供鳥分枝桿菌 用之抗生素	Pfizer

可使用已被 FDA 允許作為研究新藥 (IND) 進行，供治療 HIV 感染與 AIDS 之併發症之產物。下列藥物可與本文中所提供之活性成份合併及 / 或交替使用。

- 胺三甲喋呤 (Trimetrexate) 醛糖酸鹽，在不能夠容忍標準治療形式之 AIDS 病患中用於治療肺囊炎肺炎。
- 建西環維爾 (Ganciclovir)，在 AIDS 病患中用於治療巨細胞病毒視網膜炎。
- 氣溶膠化戊烷脒，在 AIDS 病患中用於預防肺囊炎肺炎。
- 促紅血球生成素，用於治療寄多五定 (zidovudine) 相關之貧血。
- 阿特瓦醌 (Atovaquone)，用於治療具有肺囊炎肺炎之 AIDS 病患，其係對三甲氧苄二胺嘧啶-磺胺甲基異噁唑為不容許或未回應。
- 利發布汀 (Rifabutin)，在 AIDS 病患中用於預防，以抵抗鳥分枝桿菌複徵細菌血症。
- 維斯太得 (Vistide) 靜脈內西多發爾 (cidofovir)，用於具有已發展而無視於治療之復發巨細胞病毒 (CMV) 視網膜炎之 HIV 感染之人們 (Hoffmann-La Roche)。
- 色羅亭 (Serostim)，一種哺乳動物衍生之重組人類生長激

素，用於治療 AIDS 相關之虛損 (Serono 實驗室)。

在特定具體實施例中，本文中所揭示之活性成份可與一、二或更多種其他抗-HIV 劑合併或交替投藥。在一項亞具體實施例中，另一種藥劑係選自：

15) 蛋白酶抑制劑，視情況選自安普瑞那伯 (amprenavir)、提普蘭那伯 (tipranavir)、因地那伯 (indinavir)、沙昆那伯 (saquinavir) (包括沙昆那伯 (saquinavir) 甲烷磺酸鹽)、洛平那伯 (lopinavir)、利托那伯 (ritonavir)、弗山普那伯 (fosamprenavir)、達魯那伯 (darunavir)、阿塔那伯 (atazanavir) (包括硫酸鹽) 及尼爾非那伯 (nelfinavir) (包括甲烷磺酸鹽)；

16) 核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑，視情況選自拉米五定 (lamivudine)、約三西塔賓 (emtricitabine)、阿巴卡伐 (abacavir)、佳西塔賓 (zalcitabine)、寄多五定 (zidovudine)、天諾弗伐 (tenofovir) (包括天諾弗伐迪索普西爾 (tenofovir disoproxil) 反丁烯二酸鹽)、二丹諾辛 (didanosine) 及史塔五定 (stavudine)；

17) 非核苷反轉錄酶抑制劑，視情況選自迪拉伯汀 (delavirdine)、依發伯恩姿 (efavirenz) 及聶伯拉平 (nevirapine)；

18) 固定劑量組合，視情況選自阿三普拉 (Atripla)、茨比伯 (Combivir)、三吉伯 (Trizivir) 及楚發達 (Truvada)；

19) 進入抑制劑 (譬如融合抑制劑或 CCR5 共受體拮抗劑)，視情況選自瑪拉維洛 (maraviroc) 與恩弗維太 (enfuvirtide)；及

20) 整合酶抑制劑，譬如瑞提拉伯 (raltegravir) (MK-0518) 或也維提拉伯 (elvitegravir) (GS-9137)。

在使用另一種抗-HIV 劑之情況下，其可視情況呈另一種

型式，譬如鹽、溶劑合物、水合物、前體藥物型式、多晶型物、對掌異構物等。該其他抗-HIV劑亦可選自：

- 21) 核苷反轉錄酶抑制劑，視情況選自安多梭伐(amdoxovir)、阿普西塔賓(apricitabine)及耶武西塔賓(elvucitabine)；
- 22) 蛋白酶抑制劑，其係視情況為布瑞卡尼伯(brecanivir)或GS-8374；
- 23) CCR5受體拮抗劑，視情況選自阿普拉維洛(Aplaviroc)、PRO2000及維利維洛(Vicriviroc)；
- 24) 非核苷反轉錄酶抑制劑，其係視情況為也卓維林(Etravirine) (TMC-125)、利比維林(Rilpivirine) (TMC-278)或卡蘭內酯(Calanolide) A；
- 25) 整合酶抑制劑，其係視情況為也維提拉伯(Elvitegravir)、GSK-364735或瑞提拉伯(raltegravir)；及

成熟抑制劑，其係視情況為貝維利美(Bevirimat) (PA457)；

細胞抑制劑，譬如羥基脲；

進入抑制劑，譬如維利維洛(vicriviroc)或TNX-355；及

免疫為基礎之抑制劑，譬如免疫尼汀(Immunitin) (α -表溴化物(epibromide))、前白血球素(IL-2)、瑞目尼(Remune) (HIV-1免疫原)、BAY 50-4798或IR103。

宿主，包括人類，被病毒或本文中所述之任何其他症狀感染，可藉由對該病患投予有效量之活性成份而經治療。對於具有多重抗藥性之病患而言，活性成份可單獨或併用一或多種其他治療劑投予。活性化合物可藉任何適當途徑

投予，例如以經口方式、非經腸方式、經腸方式、靜脈內方式、皮內方式、皮下方式、經由皮膚、經皮方式、鼻內方式、局部方式或藉吸入治療，且可呈固體、液體或蒸氣型式。

在一項具體實施例中，係投予活性成份，其量足以對病患傳輸治療上有效量之活性化合物，以例如抑制病毒感染，而不會在經治療之病患中造成嚴重毒性作用。"抑制量"包括活性成份足以停止病毒複製之量，當藉由例如檢測譬如本文中引用者度量時。

化合物之典型劑量可在每天約1至約50毫克/公斤，約1至約20毫克/公斤體重之範圍內，更一般性地為每天約0.1至約100毫克/公斤接受者之體重。可使用較低劑量，例如每千克體重每天約0.5-100毫克，0.5-10毫克或0.5-5毫克之劑量。又較低劑量可以使用，且因此範圍可包括每天約0.1-0.5毫克/公斤接受者之體重。藥學上可接受衍生物之有效劑量範圍係以欲被傳輸之母體吡啶衍生化合物之重量為基準計算而得。若衍生化合物本身顯示活性，則有效劑量可按上述使用衍生物之重量，或藉由熟諳此藝者已知之其他方式估計。

化合物係合宜地以數單位之任何適當劑型投予，包括但不限於每單位劑型含有約7至3000毫克，約70至1400毫克，或約25至1000毫克活性成份者。例如，約50至1000毫克之口服劑量係通常為合宜，包括在50、100、200、250、300、400、500、600、700、800、900或1000毫克之一或多重劑量型式

中。較低劑量可為較佳，例如從約 10-100 或 1-50 毫克。亦意欲涵蓋在內者為 0.1-50 毫克，0.1-20 毫克，或 0.1-10 毫克之劑量。再者，在藉由非口腔途徑，例如藉由注射或吸入投藥之情況中，可利用較低劑量。

活性成份可同時投藥，或可被區分成許多較小劑量，以在時間間隔下投藥。應明瞭的是，精確劑量與治療期間係為被治療疾病之函數，並可使用已知測試擬案或經由從活體內或活體外試驗數據外推，以經驗方式測得。應注意的是，濃度與劑量值亦可隨著欲被減輕症狀之嚴重性而改變。更應明瞭的是，對任何特定病患而言，特定劑量服用法應隨著時間調整，根據個別需求及執行或管理組合物投藥人員之專業判斷，且本文所提出之濃度範圍僅為舉例而已，並不意欲限制本文中所提供組合物之範圍或實施。

在某些具體實施例中，本文中所提供之化合物或組合物可以一天一次單一劑量，或較佳以分離劑量在一整天投予。在特定具體實施例中，化合物或組合物係每天投予四次。在特定具體實施例中，化合物或組合物係每天投予三次。在特定具體實施例中，化合物或組合物係每天投予兩次。在特定具體實施例中，化合物或組合物係每天投予一次。

在一項具體實施例中，係投予活性成份，以達成活性化合物之尖峰血漿濃度為約 0.02 至 70 μM ，或約 0.5 至 10 μM 。例如，這可藉由靜脈內注射活性成份之 0.1 至 5% 溶液，視情況在鹽水中，或以活性成份之大丸劑投予而達成。應明瞭的是，對任何特定病患而言，特定劑量服用法應隨著時間

調整，以滿足個別需求，且係依藥物之吸收、失活及排泄速率而改變。此處所提出之濃度係僅為舉例而已，並不意欲限制所請求組合物之範圍或實施。活性成份可同時投予，或可被區分成許多較小劑量以在時間之不同間隔下投予。

活性化合物之一種投藥模式係為口服。口服組合物通常包含惰性稀釋劑或可食用載劑。其可被密封在明膠膠囊中，壓縮成片劑，或以液體型式傳輸。對口服治療投藥而言，活性化合物可併用賦形劑，或被調配成固態分散體或固熔體，並以片劑、錠劑或膠囊型式使用。所謂"固態分散體"係意謂包含至少兩種成份之固態，其中一種成份係大致上均勻地分散在整個另一種成份中。所謂"固熔體"係意謂包含至少兩種成份之固態，其係在化學與物理上整合，以產生均質產物。固熔體典型上係勝過固態分散體，因其在與適當液體媒質接觸時，更容易形成液體溶液，於是增加藥物之生物利用率。藥學上可相容之黏合劑及/或佐劑物質亦可被包含作為此組合物之一部份。

【實施方式】

實例

儀器與一般程序：

顯微鏡術

使用經配置偏極可見光來源與可極化分析器之Zeiss通用顯微鏡，以評估試樣之光學性質。典型上係將試樣與一滴浸漬油及覆蓋玻璃一起裝載於顯微鏡載玻片上。放大倍率典型上為100X。記錄粒子/晶體大小與形狀之觀察。亦發現

雙折射之存在。

分子光譜學 -¹H-NMR

試樣係經由使 1-10 毫克溶解於具有 0.05% (v/v) 四甲基矽烷 (TMS) 之二甲亞砜 (DMSO)-d₆ 中而製成。光譜係於環境溫度下，在 Varian Gemini 400 MHz FT-NMR 光譜儀上收集。

示差掃描卡計法 (DSC)

DSC 數據係在 TA 儀器 2910 DSC 上收集。一般而言，係將 1 至 10 毫克質量範圍內之試樣捲曲在鋁試樣淺盤中，並於 10 °C / 分鐘下，使用在 50 毫升 / 分鐘下之氮滌氣，從 25 至約 250 °C 或 300°C 掃描。

熱重分析 (TGA)

TGA 數據係在 TA 儀器 2950 TGA 上收集。一般而言，係將 5 至 15 毫克質量範圍內之試樣放置在開放預稱量容器重量之鉑試樣淺盤中，並於 10°C / 分鐘下，使用在 100 毫升 / 分鐘下之氮滌氣，從 25 至約 300°C 掃描。

熱載臺顯微鏡術 (HSM)

使用經配置偏極可見光來源與 Mettler 熱載臺附件之 Zeiss 通用顯微鏡。將試樣與一滴浸漬油及覆蓋玻璃一起裝載於顯微鏡載玻片上。放大倍率典型上為 100X。將試樣在 3 或 10 °C / 分鐘下自 25°C 加熱至約 200°C。Linksys 32 溫度控制與數據捕獲軟體系統 (Linkam Scientific 儀器公司, Waterfield, Tadworth, Surrey KT20 5LR, UK)。記錄相變、再結晶作用、氣泡釋出等之觀察。

紅外線光譜學 (FTIR)

關於紅外線分析，係分析試樣而無需進一步製備。紅外光譜係以裝有 Harrick SplitpeaTM 衰減全反射裝置之 Nicolet 510 M-O Fourier 變換紅外線光譜儀獲得。將一部份試樣放置在毫微取樣器之晶體上，並以壓力施予器施加大約 2 磅力。獲取 4000-400 公分⁻¹之光譜，具有解析度為 4 公分⁻¹，並對各分析收集 128 次掃描。

X-射線粉末繞射 (XRD)

X-射線粉末繞射圖樣係使用裝有 XYZ 臺、供定位用之雷射影像顯微鏡及二次元 HiStar 區域偵測器之 Bruker D8 發現繞射計獲得。收集時間額定上為 60 秒。使用在 40 kV 與 40 mA 下操作之 Cu K- α 輻射 1.5406 埃來源，以照射試樣。X-射線光學裝置係由與 0.5 毫米針孔準直儀聯結之 Gobel 反射鏡所組成。採用 θ - θ 連續掃描，其中試樣-偵測器距離為 14.97 或 14.975 公分，其係獲得有效 2- θ 範圍為 4-40 度。將試樣裝載於低背景石英板中。對於一些實驗，係使用可變溫度熱載臺，以操控試樣溫度。一般而言，依試樣製備、數據收集溫度及其他變數而定，可預期特定特徵性 X-射線粉末繞射吸收峰之位置會移轉多達約 0.2 度 2- θ ，或在一些情況中至高達約 0.3 度 2- θ ，如此項技藝中所明瞭者。

溶解度

將毫克大小量之各試樣置入小玻瓶中。添加溶劑，並使小玻瓶渦旋數分鐘，接著目視觀察殘留固體。增量地添加溶劑，直到固體溶解為止，或添加最大體積之溶劑，並終止實驗。與此平行，製作懸浮液，並過濾，固體係藉由 XRD

檢驗，以測定相轉變是否發生。

吸濕性-動態蒸氣吸著作用 (DVS)

(由 Surface Measurement 系統公司, Allentown, PA 進行)

型式 I 係於自動化動態蒸氣吸著作用分析器中操作。使試樣在真空中乾燥，然後掃描，其方式是將試樣置入儀器中，並於彼等上方流動乾燥空氣，直到其在 0 %RH 下不再失去質量為止。使試樣於 25°C 下，在 5 個 %RH 步驟中接受 0 至 95 %RH 回復至 0 %RH。

藉 HPLC 總面積正規化之對掌性純度

使用 HPLC-TAN 以評估被指定為型式 I、型式 VIII 及型式 IX 之試樣之對掌性純度。測得在 R 與 S 之對掌異構物間之比例。面積正規化係用以計算層析對掌性純度，以兩種對掌異構物為基礎。總面積正規化係假定兩種對掌異構物均具有均勻回應因子。

所使用之設備為具有二元梯度能力之高性能液相層析法 (HPLC) 系統，使用流動相異丙醇/甲醇/三氟醋酸 (75:25:0.0375 體積)。將五微升所製成之試樣，以約 0.3 毫克/毫升注射至 Chiralpak AD-H 管柱。流率為 0.4 毫升/分鐘。試樣係在 235 毫米下藉由 UV 偵測。A/S 沖洗液為異丙醇：甲醇 75:25 體積。

藉由 Karl Fischer (KF) 之水份

關於水之分析係使用 KF 滴定分析法進行。體積與庫倫滴定兩者係被使用於不同試樣。Brinkmann 716 DMS Titrino 係被使用於體積滴定中，而 Mitsubishi 濕度計 CA-100 係被使用於庫倫滴定中。將試樣 (7-11 毫克) 精確地稱量，並迅速地轉移至

滴定容器，然後度量水含量。

實例 1：多晶型物篩檢結果

使化合物 2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯與數種有效溶劑系統接觸。發現所形成之固體型式，如表 1 中所示。

表 1. 多晶型式之摘述

型式名稱	描述
型式 I	無水物
型式 VIII	單水合物
型式 IX	無水物

於表 1 中所示之不同型式名稱包括單水合物與兩種無水結晶型式。

將另一種低規則型式(型式 III)在水與甲醇中配成漿液，且發現會在甲醇中轉化成型式 I，及在水中轉化成型式 VIII。型式 III 於 46°C 下回火 14 天，未顯示在表示經增加結晶度之 XRD 圖樣上之改變。

研究單水合物型式(型式 VIII)之特徵。脫水行為係使用熱探查。實驗會導致良好結晶性單水合物之轉化成低規則物質(型式 III)，其係以型式 I 液化與結晶，伴隨著額外加熱。這指出脫水作用可首先導致低規則或完全不規則固體，依所使用之條件而定。

型式 VIII 之脫水作用亦在甲醇/水溶劑系統中使用競爭性漿液實驗(橋接實驗)研究，這指出關於型式 I/型式 VIII 相互轉化之臨界水活性含量為約 40-60 體積% 水。雖然使用熱之

脫水作用會產生低規則物質，但型式 VIII 之轉化成無水結晶型式係當水合物於有機溶劑中，在低於臨界水活性含量下被配成漿液時發生。

型式 I 之水合作用行為係經探查。一般而言，當於環境溫度與 50°C 下，在水中配成漿液，歷經高達 6 天時，型式 I 係實際上不溶於純水中，且未顯示 XRD 圖樣上之改變。這指出型式 I 係緩慢轉化成型式 VIII，而無需加晶種，即使當高於臨界水活性含量時亦然。當型式 VIII 之晶種存在時（如在競爭性漿液中），係立即發現型式 I 轉變成型式 VIII。這顯示一旦型式 VIII 成核（預期其係高於臨界水活性含量），預期批料即會轉化成型式 VIII。

在型式 I、VIII 及 IX 中，於環境溫度下（在無水 2-丁醇中），型式 IX 具有最低溶解度。首先將型式 IX 在型式 I 與型式 VIII 之競爭性漿液實驗期間單離。得自此實驗之型式 IX 之低產率係指出型式 IX 物質僅只是由於型式 I 與 VIII 之優先溶解而單離（型式 I 物質含有殘留之型式 IX）。

型式 I 與型式 IX 在非水性溶劑中之漿液實驗係產生型式 IX，這指出型式 IX 係為較熱力學上安定之型式。

一般而言，(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次磷酸甲酯係顯示兩種無水多晶型式（型式 I 與 IX）、一種單水合物（型式 VIII）及數種溶劑化合物型式與低規則型式。無水型式與水合物兩者均顯示在水中之低溶解度。

於環境溫度與壓力下，型式 IX 係為最安定型式。雖然其

係為在研究期間所確認之最具熱力學上安定型式，但難以使型式 IX 結晶。

當曝露至高水活性含量時，型式 I 可轉化成單水合物(型式 VIII)。因此，型式 I 固體於一項具體實施例中應被保護隔離水份。

實例 2：X-射線粉末繞射(XRD)數據

獲得(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯型式 I 之 XRD，且係示於圖 1A 中。圖 4A 顯示關於(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯型式 III 之第二種 XRD 圖樣類型。圖 3A 顯示關於(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯型式 VIII 之圖樣。圖 2A 顯示關於(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯型式 IX 之圖樣。

型式 I 之另一種代表性 XRD 圖樣係示於圖 5 中。此圖樣係使用 0.02 度 $2-\theta$ 之步階大小與每步階時間為 4 秒收集。型式 I 之 XRPD 角度與所計算晶格間距特徵之摘述係示於表 2 中。

表 2. 關於型式 I 之 X-射線繞射吸收峰資訊

角度	d 值	強度	強度 %
$2-\theta^\circ$	埃	計數	%
7.203	12.2633	19.6	45.9
9.289	9.51324	31.4	73.5
9.624	9.18309	20.4	47.9

角 度	d 值	強 度	強 度 %
10.628	8.31754	15.3	35.8
11.297	7.82611	18.7	43.7
11.6	7.62278	15.2	35.7
12.092	7.31332	18.1	42.3
13.766	6.42769	21.6	50.7
14.435	6.13107	24.2	56.7
15.481	5.71908	13.9	32.6
16.653	5.31928	13.9	32.6
18.635	4.75781	11.2	26.3
19.221	4.61399	14.8	34.6
19.954	4.44616	16.2	37.9
20.854	4.2562	16.9	39.6
21.276	4.17266	33.7	79.1
21.758	4.08146	42.7	100
22.634	3.92539	13.9	32.7
22.99	3.86541	14.4	33.8
23.262	3.8208	18.4	43.2
23.829	3.73118	28.2	66.1
24.832	3.58262	15.4	36
25.481	3.49281	15.8	37.1
26.109	3.41024	25.5	59.8
27.845	3.2014	15.1	35.3

型式 VIII 之另一種代表性 XRD 圖樣係示於圖 6 中。此圖樣係使用 0.01 度 $2-\theta$ 之步階大小與每步階時間為 6 秒收集。型式 I 之 XRPD 角度與所計算晶格間距特徵之摘述係示於表 3 中。

實例 3：熱行為

型式 I 之熱行為係藉由示差掃描卡計法與熱重分析測

定。型式 I 批料之 DSC 熱解曲線係顯示多個熱事件。小吸熱峰係於接近 116°C (約 1 焦耳/克) 開始，接著為在 153°C (11 焦耳/克) 下開始之寬廣放熱峰，接著為在 213°C (86 焦耳/克) 下之鮮明吸熱峰。最後吸熱峰係歸因於熔解。試樣係於熔解後不久開始分解，而在 240°C 下之總重量損失為約 0.7 重量%。圖 1B 顯示 DSC 與 TGA 熱解曲線之覆蓋圖。

表 3. 關於型式 VIII 之 X-射線繞射吸收峰資訊

角度	d 值	強度	強度 %
2- θ°	埃	計數	%
6.707	13.16806	243	21.8
9.424	9.37658	48.6	4.4
10.246	8.62628	26.2	2.3
10.883	8.12333	46.7	4.2
11.36	7.78314	41.1	3.7
13.401	6.60182	331	29.6
17.166	5.16155	52.3	4.7
17.736	4.99693	57.9	5.2
20.214	4.38944	1115	100
21.792	4.07515	59.8	5.4
22.839	3.89061	41.1	3.7
24.364	3.65047	33.4	3
25.347	3.51104	35.2	3.2

進行關於型式 I 之可變溫度 X-射線繞射 (vtXRD) 實驗，以幫助特徵鑒定熱行為。將型式 I 之試樣在 XRD 照像機中自 25°C 加熱至 225°C。於試樣熔解之情況下，型式 I 之繞射圖樣顯示極少改變，直到約 225°C。使用 DSC 所發現之 115°C 至 170

°C 之小熱事件，並未使用 vtXRD 發現。圖 1C 顯示 vtXRD 堆疊之圖形繞射圖，顯示其一致結構作為溫度之函數。

型式 III 之熱行為係藉由示差掃描卡計法與熱重分析測定。型式 III 之 DSC 熱解曲線係顯示與型式 I 類似之熱事件，惟小事件係遠更為顯著。小吸熱峰係於接近 116°C (約 4 焦耳/克) 開始，接著為在 165°C (65 焦耳/克) 下開始之寬廣再結晶作用放熱峰，及在 212°C (82 焦耳/克) 下之鮮明熔解吸熱峰。TGA 顯示在 240°C 下之總重量損失為 0.7 重量%。XRD、DSC 及 TGA 數據顯示此試樣為部份非晶質(及部份結晶性)無水物質。圖 4B 顯示 DSC 與 TGA 熱解曲線之覆蓋圖。

進行關於型式 III 之可變溫度 x-射線繞射實驗，以幫助特徵鑒定物質行為。將試樣在 XRD 單元中自 25°C 加熱至 180°C。XRD 圖樣係於 110°C 下，顯示 $20.4^\circ 2\theta$ 下之主要吸收峰強度上之降低，最後變成完全非晶質。試樣變成半透明，且在此溫度下液化。使試樣冷卻回復至 50°C，會造成型式 I 之結晶化作用。此等改變係進一步解釋 DSC 熱事件。試樣係在約 115°C 下慢慢地轉變成非晶質，如在 DSC 熱解曲線中以吸熱峰所發現者，且最後於 170°C 下熔解及再結晶。圖 4C 顯示 vtXRD 繞射圖之覆蓋圖。熱載臺顯微鏡術數據係提供在加熱此試樣時之熱變化之逼真證據。將試樣在 20°C / 分鐘下加熱，於約每 6 度下採取影像。固體為雙折射，使用偏光顯微鏡術。從約 87°C 至 122°C，一些粒子係稍微地自最初位置移轉。在 125°C 下，固體開始失去雙折射，且慢慢地熔解。試樣幾乎全部在約 174°C 熔解，然後慢慢地開始自熔融體再結

晶。再結晶之固體係在約 224°C 下溶解。

熱成實驗係在型式 III 物質上，於純甲醇中進行，以努力改良試樣之結晶度。將過量之型式 III 放置在上述溶劑中，於環境溫度下歷經約 1 天，並過濾固體，以收集 XRD 數據。型式 III 物質係在此等實驗條件下轉化成型式 I。型式 III 在水中之非競爭性漿液，歷經 3 天，會造成型式 VIII。

型式 VIII 之熱行為係藉由示差掃描卡計法與熱重分析檢驗。型式 VIII 之 DSC 熱解曲線係顯示多個吸熱峰。高於 105°C (113 焦耳/克) 開始之寬廣吸熱峰，係相應於大約 4 重量 % 之 TGA 重量損失，此係相應於約 1 莫耳水。在 169°C (65 焦耳/克) 下之吸熱峰係歸因於試樣之再結晶作用。接近 213°C 之吸熱區域係歸因於再結晶試樣之溶解。試樣係於脫水作用之後達成恒重，且最後在高於 240°C 下分解。圖 3B 顯示 DSC 與 TGA 熱解曲線之覆蓋圖。

取得型式 VIII 之熱載臺顯微照片。將試樣裝載於聚矽氧油中，並在每分鐘 10°C 下自 25°C 加熱。類似型式 III 試樣，粒子係於約 82°C 下開始移轉其位置。發現在 125 至 140°C 範圍內之氣泡釋出，表示揮發性物質之釋出，其係符合寬廣 DSC 吸熱峰與 TGA 重量損失。大部份試樣係在脫水作用之程序中液化，將涉及此程序之高焓 (113 焦耳/克) 值納入考量，這指出水分子可在晶體結構中扮演一項重要角色。然後，試樣係在 144°C 至 198°C 之範圍內慢慢地自熔融體再結晶。大量試樣係於 214°C 下溶解，但是，一些殘留結晶性物質不會溶解，即使在 254°C 下亦然。

進行關於型式 VIII 之可變溫度 x-射線繞射實驗，以幫助特徵鑒定熱行為。將試樣在 XRD 單元中自 25°C 加熱至 185°C。試樣係於約 75°C 下開始失去吸收峰強度，且在 120 至 150°C 之範圍內變成完全非晶質。於 160°C 下，發現型式 I 之圖樣，表示在脫水作用之後，試樣係以型式 I 再結晶。在 HSM 與 XRD 中之觀察係與 DSC 吸熱峰及 TGA 重量損失一致。圖 3C 顯示覆蓋之 XRD 繞射圖。

實例 4：

溶劑再結晶作用

使物質在大約 100 種不同晶體生長條件下經溶劑再結晶。再結晶作用實驗之規模為大約 15 毫升。改變晶體生長條件之主要方式係利用可變溶劑達成。飽和溫度、生長溫度及蒸發速率(相對過飽和)亦經改變，以產生晶體生長條件上之其他差異。

飽和溶液係經由在飽和溫度下，攪拌與各種溶劑系統接觸之過量試驗物質而製成。藉過濾使母液與殘留固體分離。然後，將母液加熱高於飽和溫度(過熱)，以溶解任何其餘固體。接著，將溶液之溫度調整至生長溫度，並引進經控制之氮剪切流動，以開始溶劑蒸發。

整體而言，係將多晶型物篩檢區分成五個不同再結晶作用試驗組。關於五個試驗組之去飽和作用條件係摘錄於表 4 中。在各試驗組內之井係含有不同溶劑組成。由於各井中之不同溶劑組成，故各井係充作不同晶體生長實驗。關於在多晶型物篩檢之溶劑為基礎部份期間所使用五個再結晶

作用試驗組之組成溶劑基質係示於表5至9中。

自四個再結晶作用試驗組所產生之固體，係伴隨著藉由其他方式譬如漿液實驗所產生之試樣，藉由粉末XRD分析。為緩和較佳晶粒作用，係使用二次元偵測系統，以收集所有XRD篩檢數據。二次元偵測器係沿著同心Debye圓錐體整合，其係幫助降低圖樣偏差。

表4. 溶劑為基礎之再結晶作用試驗組之摘述

試驗組	井之數目	固體 (毫克)	規模 (毫升)	飽和溫度 (°C)	過熱溫度 (°C)	生長溫度 (°C)	N ₂ 流率 (psi)
I	26	40	15	25	35	25	0.5
II	26	40	15	45	65	55	0.5
III	24	40	15	25	40	25	0.5
IV	18	100	4-15	40	55	40	0
V	4	50-200	3-60	25	40	25	0.5

表5. 再結晶作用試驗組1：

井	溶劑	溶解度 (毫克/毫升)	再結晶固體	XRD 組群
1	甲醇	10	白色固體	I 與 少數 II
2	乙醇	3.64	白色固體	I
4	2-丙醇	<2.67	白色固體	I
5	1-丙醇	~2.67	白色固體	I
6	2-丁醇	<2.67	玻璃物質 與 白色固體	I
14	硝基甲烷	5.71	玻璃物質 與 白色固體	I

表 6. 再結晶作用試驗組 2：

井	溶劑	再結晶固體	XRD 組群
2	乙醇	玻璃物質 與白色固體	I
4	2-丙醇	玻璃物質 與白色固體	I
5	1-丙醇	玻璃物質 與白色固體	I
6	2-丁醇	玻璃物質 與白色固體	I
7	1-丁醇	玻璃物質 與白色固體	I
17	異丙基醚	白色固體	II 與 I

表 7. 再結晶作用試驗組 3：

溶劑		1	2	3	共 / 反溶劑
MeCl ₂	A	12:3	7.5:7.5	3:12	2-丙醇
EtOH	B	12:3	7.5:7.5	3:12	水
丙酮	C	12:3	7.5:7.5	3:12	1-丙醇
乙腈	D	12:3	7.5:7.5	3:12	醋酸乙酯
三氯乙醇	E	12:3	7.5:7.5	3:12	THF
DMF	F	12:3	7.5:7.5	3:12	乙腈
MeOH	G	12:3	7.5:7.5	3:12	氯仿
EtOH	H	12:3	7.5:7.5	3:12	甲苯
MeCl ₂	A	非晶質	非晶質	I 與非晶質	2-丙醇
EtOH	B	III 與非晶質	III 與非晶質	II	水
丙酮	C	非晶質	非晶質	非晶質	1-丙醇
乙腈	D	低階 I	非晶質	II 與非晶質	醋酸乙酯
三氯乙醇	E	NA	NA	NA	THF
DMF	F	II 與非晶質	NA	NA	乙腈
MeOH	G	III 與非晶質	III 與非晶質	II 與非晶質	氯仿
EtOH	H	II 與非晶質	V	V	甲苯

註：NA 係意謂未進行 XRD 實驗。

表 8. 再結晶作用試驗組 4：

井	溶劑	溶劑體積 (毫升)	再結晶固體	XRD 組群
1	甲醇	8	白色固體	I
2	乙醇	11	白色固體	I
10	醋酸乙酯	4	白色固體	I
11	甲基乙基酮 (MEK)	15	白色固體	I
13	乙腈	4	白色固體	I

註：1) 起始固體於各井中為 100 毫克。

表 9. 再結晶作用試驗組 5：

井	溶劑	固體 (毫克)	溶劑體積 (毫升)	再結晶固體	XRD 組群
2	乙醇：水 (3:12 vv)	200	60	蠟質外觀 柔軟薄膜	II

實例 5：非競爭性漿液實驗

進行非競爭性漿液實驗。此等實驗係倚賴不同多晶型式之溶解度差異(若化合物係以不同多晶型式存在時)。因此，只有具比最初結晶型式較低溶解度(較安定)之多晶型物可由於非競爭性漿液實驗造成。

基本上，當固體被溶解於(漿液)溶劑中時，最後會造成飽和溶液。關於所溶解之多晶型式，溶液為飽和。但是，關於比最初所溶解多晶型式較安定(較安定型式具有較低溶解度)之任何多晶型式，溶液為過飽和。因此，任何較安定多晶型式可成核，且自溶液沉澱。此外，非競爭性漿液

實驗經常可用於確認會與化合物形成溶劑合物之溶劑。

進行漿液實驗，其方式是使過量"起始"物質曝露至純溶劑，並於環境溫度下攪拌所形成之懸浮液，歷經大約1週。將固體以機械方式過濾，並藉由XRD分析，以測定所形成之型式。為避免於單離後之可能去溶劑化作用或物理變化，在X-射線分析之前，不使試樣接受乾燥。

非競爭性漿液實驗之摘述係示於表10中。

表 10. 非競爭性漿液實驗

實驗	溶劑	XRD
1	甲醇	I
2	1-丙醇	I
3	乙醇	I
4	2-丁醇	I
5	1-丁醇	I
6	水	I
7	硝基甲烷	I
8	異丙基醚	I
9	醋酸異丙酯	I
10	乙腈	I
11	甲苯	IV
12	水(50°C)	I

註：漿液實驗係在環境溫度下進行，惟實驗編號12除外。於XRD測試之前，將試樣配成漿液，歷經至少7天。

進行其他非競爭性漿液實驗，其方式是使特定多晶型式以溶劑系統懸浮，並將此懸浮液以等溫方式攪拌。非競爭性漿液實驗係用於嘗試確認關於型式I(無水物標的型式)與型式VIII(單水合物型式)之相互轉化之臨界水活性含量。

其係用以確認可在加工處理期間使用以成功地以可再現性方式單離型式I之水含量範圍。於各非競爭性漿液實驗中，將已知重量之過量型式I添加至水-甲醇混合物中。使此懸浮液於環境溫度(22°C)下漿化，持續歷經至高12天，以獲得熱力學平衡。在不同漿化時間下，藉由離心分離收集過量固體，然後藉XRD作特徵鑒定。為避免於單離後之可能去溶劑化作用或物理變化，在X-射線分析之前，不使試樣接受乾燥。其結果係摘錄於表11中。

表 11. 型式I非競爭性漿液實驗，在22°C下

最初型式	水(重量%)	漿化延續時間 (天)	最後型式
I	84	3	I
I	70	3	I
I	66	3	I
I	61	3	I
I	56	3	I
I	51	3	I
I	46	5	I
I	41	5	I
I	24	5	I

實例6：競爭性漿液實驗

進行競爭性漿液實驗，其方式是將過量多晶型式一起於不同溶劑中混合，並以等溫方式攪拌。此等類型之漿液實驗係用於嘗試測定在所使用之條件下何種相為較具熱力學上安定。

漿液結果係摘錄於表12中。漿液實驗一般係用以檢驗在

型式I與型式IX間之能量關係，及檢驗此兩種型式可如何與單水合物(型式VIII)相互轉化。

發現型式I與IX之競爭性漿液會轉化成型式IX(在2-丁醇中)，這指出型式IX為較具熱力學上安定型式(相對於型式I)。

型式I係在競爭性漿液實驗期間，於純水中轉化成型式VIII。型式IX亦在水中被配成漿液，但於水中仍然保持不變，歷經數天。此等數據顯示型式I係容易接受水合物之形成，然而型式IX呈現較不容易接受。這可歸因於型式IX之較低溶解度，其可影響溶劑所媒介之轉變動力學。型式I與型式VIII之溶解度可為極類似，其亦會降低在此兩種型式間之轉變速率。

橋接實驗係在型式I與VIII上，於水與甲醇之梯度液中進行。發現型式I與型式VIII之混合物會在甲醇/水1:4與2:3(v:v)溶劑系統中轉化成型式VIII，及在甲醇/水3:2(v:v)中轉化成型式I。這指出關於型式I水合作用之臨界水活性為大約40%至50%水含量。但是，有一項實驗(甲醇/水4:1系統)，其中混合物係被轉化成水合物，其係在此範圍之外。此結果可能已造成，此係由於此等實驗期間所使用之限量固體所致。相對於型式VIII，型式I在溶劑系統中具有較高溶解度，如藉由溶解度之度量所指示者。

此數量之型式I固體可能已全部溶解，僅留下型式VIII之固體在系統中。

為研究此可能性，係選擇較不可溶之溶劑乙醇。混合物

係在乙醇/水 9:1 (v:v) 系統中轉化成型式 I，其係與使用純甲醇溶劑之結果一致。

表 12. 競爭性漿液實驗

最初型式	溶劑	漿化延續時間	最後型式
I 與 VIII	水	3 天	VIII
I 與 VIII	甲醇	3 天	I
I 與 VIII	甲醇/水 體積比 1:4	3 天	VIII
I 與 VIII	甲醇/水 體積比 2:3	3 天	VIII
I 與 VIII	甲醇/水 體積比 3:2	3 天	I
I 與 VIII	甲醇/水 體積比 4:1	3 天	VIII
I 與 VIII	甲醇/水 體積比 9:1	6 天	I
VIII 與 IX	水	5 天	VIII 與 IX
VIII 與 IX	2-丁醇	5 天	IX
I 與 IX	2-丁醇	6 天	IX

此等實驗係證實型式 I 典型上可自甲醇水溶液結晶，其中甲醇為過量。典型上，若水超過甲醇，則型式 VIII 可形成。

進行其他競爭性漿液實驗，其方式是將過量之多晶型式在溶劑系統中混合，並將混合物以等溫方式攪拌。競爭性漿液實驗係用於嘗試確認關於型式 I（無水物標的型式）與型式 VIII（單水合物型式）之相互轉化之臨界水活性含量。其係用以確認可在加工處理期間使用以成功地以可再現性方式單離型式 I 之水含量範圍。於各競爭性漿液實驗中，係

將已知重量之過量型式 I 與型式 VIII 添加至水-甲醇混合物中。使此懸浮液於環境溫度 (22°C) 或 45°C 下漿化，持續歷經至高 12 天，以獲得熱力學平衡。在不同漿化時間下，藉由離心分離收集過量固體，然後藉 XRD 作特徵鑒定。為避免於單離後之可能去溶劑化作用或物理變化，在 X-射線分析之前，不使試樣接受乾燥。其結果係摘錄於表 13 至 17 中。

表 13. 型式 I/型式 VIII 競爭性漿液實驗，在 22°C 下過夜

最初型式	水(重量%)	最後型式
I 與 VIII	84	VIII
I 與 VIII	70	VIII
I 與 VIII	66	I + VIII
I 與 VIII	61	I + VIII
I 與 VIII	56	I + VIII
I 與 VIII	51	I + VIII
I 與 VIII	46	I + VIII
I 與 VIII	41	I + VIII
I 與 VIII	24	I

表 14. 型式 I/ 型式 VIII 競爭性漿液實驗，在 22°C 下歷經 5 天

最初型式	水(重量%)	最後型式
I 與 VIII	84	VIII
I 與 VIII	70	VIII
I 與 VIII	66	VIII
I 與 VIII	61	VIII
I 與 VIII	56	VIII
I 與 VIII	51	I + VIII
I 與 VIII	46	I + VIII
I 與 VIII	41	I + VIII
I 與 VIII	24	I

表 15. 型式 I/ 型式 VIII 競爭性漿液實驗，在 22°C 下歷經 12 天

最初型式	水(重量%)	最後型式
I 與 VIII	84	VIII
I 與 VIII	70	VIII
I 與 VIII	66	VIII
I 與 VIII	61	VIII
I 與 VIII	56	VIII
I 與 VIII	51	VIII
I 與 VIII	46	I + VIII
I 與 VIII	41	I + VIII
I 與 VIII	24	I

表 16. 型式 I/型式 VIII 競爭性漿液實驗，在 45°C 下過夜

最初型式	水(重量%)	最後型式
I 與 VIII	84	VIII
I 與 VIII	70	I + VIII
I 與 VIII	66	I + VIII
I 與 VIII	61	I + VIII
I 與 VIII	56	I + VIII
I 與 VIII	51	I
I 與 VIII	46	I
I 與 VIII	41	I
I 與 VIII	24	I

表 17. 型式 I/型式 VIII 競爭性漿液實驗，在 45°C 下歷經 12 天

最初型式	水(重量%)	最後型式
I 與 VIII	84	I
I 與 VIII	70	I
I 與 VIII	66	I
I 與 VIII	61	I
I 與 VIII	56	I
I 與 VIII	51	I
I 與 VIII	46	I
I 與 VIII	41	I
I 與 VIII	24	I

實例 7：水反溶劑實驗

使型式 I 固體溶於純甲醇中，過濾，並逐步添加已知量之水，直到固體沉澱為止。慢慢添加水，以避免添加比所必須更多之水，及避免高過飽和之經定位區域。記錄導致沉

澱作用所添加之水總量。

收集固體，並藉 XRD 作特徵鑒定，以測定其多晶型式。
其結果係摘錄於表 18 中。

表 18. 水反溶劑實驗

型式 I* (毫克)	甲醇 (毫升)	所添加之水 (毫升)	水 (重量 %)	結果
100	11.3	3.3	26.8	無沉澱物
100	11.3	3.3	26.8	無沉澱物
100	10.6	3.5	29.2	VIII
100	10.6	3.2	27.4	VIII
100	10	3	27.4	VIII
100	10	3.5	30.4	VIII
60	8.1	3	30	VIII
60	8.1	3	30	VIII

*所示之數值為在過濾之前，於純甲醇中所添加之最初量。

水反溶劑實驗顯示需要至少 27 重量 % 水，以在所使用之裝填量與溫度下使固體沉澱。所沉澱之固體全部被測定為型式 VIII (單水合物)。此等數據係與競爭性漿液實驗一致，這指出需要 24 重量 % 或以下之水含量程度，以使型式 I (無水物) 安定化。

實例 8 甲醇汽提研究

甲醇汽提係使用式 I 化合物之 MTBE: THF 溶液進行。其結果係摘錄於表 19 中。

表 19. 甲醇汽提實驗

試驗	規模 (毫升)	試樣 溫度 (°C)	甲醇汽提 之時間	於步驟下 沉澱之 固體	最後 型式	最後 水含量 (重量%)
1	20	未度量	4X	2X	VIII	9.3
2	20	0-16	1X	1X*	VIII	NA
3	10	16-22	3X	3X	VIII	7.5

* 溶液係被汽提至接近乾涸。

全部三種試驗係產生型式 VIII (單水合物) 固體。所形成漿液之水含量為 9.3 重量% (試驗 1) 與 7.5 重量% (試驗 3)，以 KF 分析為基礎。在此種小規模下，於蒸發期間極難以控制溶液溫度，因此溫度在此等實驗期間相當地改變，且係低於所要之標的溫度 (35-40°C)。在表 V 中所報告之最後水含量，可能稍低於當出現第一種固體時之溶液之水含量。

實例 9：

關於製備 (2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯 (包括其異構物及鹽) 之方法係描述於 9/16/05 提出申請之美國專利申請案號 11,229,150；5/26/06 公告之 PCT WO 2006/054182；9/28/07 提出申請之美國專利申請案號 11/906,095；2007 年 9 月 28 日提出申請之 PCT US2007/020900；及 2007 年 5 月 31 日提出申請之美國臨時申請案號 60/932,713 中；其每一件之揭示內容均以其全文併於本文供參考。

實例 10：其他分析數據

回火實驗

除了溶劑再結晶作用實驗與漿液實驗以外，係進行回火實驗。此等實驗需要尋找結構改變作為溫度之函數。此係利用可變-溫度XRD與可變溫度烘箱及DSC實驗達成。

水合作用實驗

水合作用實驗係在(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯型式III試樣上進行。使已知重量之試樣曝露至95 %RH環境，使用氯化鈉之飽和溶液。於曝露至95 %RH 18天之後，試樣於XRD圖樣上未顯示改變。

動態蒸氣吸著作用

(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯型式I係藉由動態水份吸著解吸附作用分析進行分析，以努力明瞭不同型式如何對環境水份作回應。使試樣在真空中乾燥，然後掃描，其方式是將試樣置入儀器中，並於彼等上方流動乾燥空氣，直到其在0 %RH下不再失去質量為止。使試樣於25°C下，在5個 %RH 步驟中接受0至95 %RH回復至0 %RH。

溶解度實驗

進行溶解度實驗，以測定不同多晶型式之溶解度。最安定型式係具有最低溶解度。溶解度數據係在多晶型物I、VIII及IX上收集。兩種型式為無水，而一種為經水合。由於初步數據指出全部三種型式在水中之溶解度為極低，故為改良實驗之準確度，溶解度實驗係在無水2-丁醇中，於環境溫度下進行，因其會獲得較高表觀溶解度。

將過量固體放置於試管中，然後將溶劑添加在管件中，渦旋，並以目視方式檢查，以測定所有固體是否均已溶解。嘗試製備各多晶型式之飽和或幾乎飽和溶液，其方式是使各多晶型物之過量固體曝露至無水2-丁醇。

未溶解固體之XRD圖樣指出型式I在溶解度實驗期間並未進行溶劑所媒介之轉變。於溶解度實驗之後，型式VIII亦保持大部份其XRD圖樣(預期水合物最後會在無水溶劑中進行脫水作用)。關於型式IX有試樣限制，因此在溶解度測定期間，於型式IX之未溶解固體上未收集到XRD數據。

表20指出型式I具有所測試三種型式之最高溶解度。型式I在試驗條件下呈現比型式VIII與IX較不安定之型式。型式IX於2-丁醇中呈現為最不可溶型式，惟其溶解度係在與型式VIII相同之範圍內，這指出型式IX在此條件下為最安定型式。

根據XRD，一部份量之型式VIII可能開始轉變(或許轉變成無水物質)，但是，大部份試樣仍然被感覺為型式VIII。

溶解度數據係指出水合物型式(型式VIII)具有比安定無水型式(型式IX)較高之溶解度，惟此現象不常發生，其並非不尋常。本發明之競爭性漿液實驗係進一步確認此等結論。

表 20. 不同結晶型式之在 2-丁醇中之表觀動力學溶解度，

於 25°C 下

型 式	溶 解 度 (毫 克 / 毫 升)
I	1.81
VIII	0.31
IX	0.16

溶解度數據指出型式 IX 為較安定多晶型式。型式 VIII (單水合物) 呈現具有比型式 I 較低之溶解度，這指出若反應物質之水活性含量為足夠高，則轉化成型式 VIII 可能會發生。

傅里葉變換紅外線光譜學 (FTIR)

圖 7 與 8 係提供關於型式 I 之代表性 FTIR 光譜。圖 9、10 及 11 係提供關於型式 VIII 之代表性 XRPD 光譜。表 21 係提供關於型式 I 與 VIII 之一些特徵性振動譜帶。提供得自特定結晶型式之不同試樣之特徵性吸收峰位置，以舉例說明在特定結晶型式之某些試樣中可存在之變型。

表 21. 型式 I 與型式 VIII 之 FTIR 光譜特徵

型 式 I (公 分 ⁻¹)	型 式 VIII (公 分 ⁻¹)
試 樣 1, 試 樣 2	試 樣 1, 試 樣 2, 試 樣 3
3286, 3284	3294, 3301, 3292
3068, 3063	3146, 3147, 3130
2951, 2951	2948, 2949, 2949
2816, 2814	2843, 2844, 2844
2221, 2220	2218, 2219, 2218
1679, 1679	1668, 1680, 1670
1619, 1619	1621, 1623, 1620

型式 I (公分 ⁻¹)	型式 VIII (公分 ⁻¹)
1403, 1403	1411, 1412, 1410
1195, 1195	1184, 1184, 1179
1010, 1010	1020, 1019, 1021

對掌性 HPLC 分析

對掌性分析係在型式 IX 上進行，以測定其對掌性組成。型式 IX 物質係經由將各約兩克之型式 I 與型式 VIII 在 75 毫升純甲醇中攪拌 2 天而製成。藉由使溶液離心，獲得約 30 毫克固體。XRD 分析係確認經單離之物質為具有殘留型式 VIII 之型式 IX。

型式 I、型式 VIII 及型式 XI 係藉對掌性 HPLC 進行分析。其結果係摘錄於表 22 中。

表 22. 對掌性 HPLC 分析結果

試樣	R 異構物 (%)	S 異構物 (%)
型式 I	99.5	0.51
型式 VIII	98.5	1.55
型式 IX	64.6	35.44

在本專利說明書中引用之所有公報與專利申請案均併於本文供參考，猶如各個別公報或專利申請案係明確且個別地顯示被併入供參考一般。本揭示內容已參考某些具體實施例加以描述。雖然前述揭示內容已大致詳細地藉由說明與舉例方式加以描述，以達清楚瞭解之目的，但對一般熟諳此藝者而言，在明白本揭示內容之陳述後，可容易地明瞭的是，某些改變與修正可在未偏離隨文所附請求項之精

神或範圍下施行。本揭示內容之變型與修正對於熟諳此藝者將自揭示內容之前文詳細說明而顯而易見。

本揭示內容將藉由下述非限制性請求項而明瞭。

【圖式簡單說明】

圖 1A 係提供型式 I 之 X-射線粉末繞射；

圖 1B 係提供型式 I 之 DSC-TGA 覆蓋圖；

圖 1C 係提供型式 I 之可變溫度 X-射線粉末繞射；

圖 2A 係提供型式 IX 之 X-射線粉末繞射；

圖 2B 係提供型式 IX 之 DSC-TGA 覆蓋圖；

圖 3A 係提供型式 VIII 之 X-射線粉末繞射；

圖 3B 係提供型式 VIII 之 DSC-TGA 覆蓋圖；

圖 3C 係提供型式 VIII 之可變溫度 X-射線粉末繞射。

圖 4A 係提供型式 III 之 X-射線粉末繞射；

圖 4B 係提供型式 III 之 DSC-TGA 覆蓋圖；及

圖 4C 係提供型式 III 之可變溫度 X-射線粉末繞射。

圖 5 係提供型式 I 之 X-射線粉末繞射圖樣。

圖 6 係提供型式 VIII 之 X-射線粉末繞射圖樣。

圖 7 係提供型式 I 之紅外光譜。

圖 8 係提供型式 I 之紅外光譜。

圖 9 係提供型式 VIII 之紅外光譜。

圖 10 係提供型式 VIII 之紅外光譜。

圖 11 係提供型式 VIII 之紅外光譜。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98109776

※申請日：98.3.25

※IPC 分類：~~C07D~~A61K 31/675

一、發明名稱：(中文/英文)

抗HIV 磷酸吲哚化合物之固體型式

SOLID FORMS OF AN ANTI-HIV PHOSPHOINDOLE COMPOUND

二、中文發明摘要：

本文係提供包含可用於治療、預防及處理各種症狀與疾病之化合物之固體型式。特定言之，本文中所提供者為包含(2-胺甲醯基-5-氯基-1*H*-吲哚-3-基)-[3-((*E*)-2-氰基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯(包括其鹽)之固體型式，具有治療、預防及處理症狀與病症之利用性，該症狀與病症包括但不限於人類免疫不全病毒感染。

三、英文發明摘要：

Solid forms comprising a compound useful in the treatment, prevention and management of various conditions and diseases are provided herein. In particular, provided herein are solid forms comprising (2-carbamoyl-5-chloro-1*H*-indol-3-yl)-[3-((*E*)-2-cyano-vinyl)-5-methyl-phenyl]-(*R*)-phosphinic acid methyl ester, including salts thereof, having utility for the treatment, prevention and management of conditions and disorders including, but not limited to, human immunodeficiency virus infection.

七、申請專利範圍：

1. 一種(2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯之結晶型式。
2. 如請求項1之結晶型式，其係為無水。
3. 如請求項1或2之結晶型式，其係顯示在約 $21.8^{\circ}2\theta$ 下之X-射線粉末繞射吸收峰。
4. 如請求項1或2之結晶型式，其係顯示在約 $9.3^{\circ}2\theta$ 下之X-射線粉末繞射吸收峰。
5. 如請求項1或2之結晶型式，其係顯示在約 21.3 、 23.8 及 $26.1^{\circ}2\theta$ 下之X-射線粉末繞射吸收峰。
6. 如請求項1或2之結晶型式，其係實質上相應於圖1A之X-射線粉末繞射圖樣。
7. 如請求項1或2之結晶型式，其係實質上相應於圖5之X-射線粉末繞射圖樣。
8. 如請求項1或2之結晶型式，其係顯示具有展開溫度為約 213°C 之示差掃描卡計法吸熱峰。
9. 如請求項1或2之結晶型式，其係顯示當自約 25°C 加熱至約 219°C 時之熱重分析重量損失為小於總質量之約1.0%。
10. 如請求項1或2之結晶型式，其係顯示在約 3284 與 3063公分^{-1} 下之紅外線光譜學吸收峰。
11. 如請求項1或2之結晶型式，其係顯示在約 1619 與 1010公分^{-1} 下之紅外線光譜學吸收峰。
12. 如請求項1或2之結晶型式，其係相應於圖7之紅外光譜。
13. 如請求項1或2之結晶型式，其係相應於圖8之紅外光譜。

14. 如請求項 1 之結晶型式，其係包含水。
15. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係為單水合物。
16. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係顯示在約 $20.2^{\circ}2\theta$ 下之 X-射線粉末繞射吸收峰。
17. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係顯示在約 $13.4^{\circ}2\theta$ 下之 X-射線粉末繞射吸收峰。
18. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係顯示在約 6.7 、 9.4 及 $21.8^{\circ}2\theta$ 下之 X-射線粉末繞射吸收峰。
19. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係實質上相應於圖 3A 之 X-射線粉末繞射圖樣。
20. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係實質上相應於圖 6 之 X-射線粉末繞射圖樣。
21. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係顯示具有展開溫度為約 105°C 之示差掃描卡計法吸熱峰。
22. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係顯示具有展開溫度為約 213°C 之示差掃描卡計法吸熱峰。
23. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係顯示當自約 25°C 加熱至約 120°C 時之熱重分析重量損失在總質量之約 3% 與約 5% 之間。
24. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係顯示在約 3301 與 3147 cm^{-1} 下之紅外線光譜學吸收峰。
25. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係顯示在約 1623 與 1019 cm^{-1} 下之紅外線光譜學吸收峰。
26. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係實質上相應於圖 9 之紅

外光譜。

27. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係實質上相應於圖 10 之紅外光譜。
28. 如請求項 1 或 14 之結晶型式，其係實質上相應於圖 11 之紅外光譜。
29. 一種製備如請求項 1 至 28 中任一項之結晶型式之方法，其包括使 (2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]-(*R*)-次膦酸甲酯在醇性溶劑中結晶之步驟。
30. 如請求項 29 之方法，其中醇性溶劑係為在水中之過量甲醇。
31. 如請求項 29 之方法，其中醇性溶劑包括甲醇。
32. 一種 (2-胺甲鹽基-5-氯基-1*H*-吡啶-3-基)-[3-((*E*)-2-氯基-乙烯基)-5-甲基-苯基]次膦酸甲酯之 *R* 與 *S* 異構物混合物之結晶型式。
33. 如請求項 32 之結晶型式，其係為無水。
34. 如請求項 32 或 33 之結晶型式，其係顯示在約 $22.7^{\circ}2\theta$ 下之 X-射線粉末繞射吸收峰。
35. 如請求項 32 或 33 之結晶型式，其係顯示在約 $11.8^{\circ}2\theta$ 下之 X-射線粉末繞射吸收峰。
36. 如請求項 32 或 33 之結晶型式，其係顯示在約 6.9 與 $22.3^{\circ}2\theta$ 下之 X-射線粉末繞射吸收峰。
37. 如請求項 32 或 33 之結晶型式，其係實質上相應於圖 2A 之 X-射線粉末繞射圖樣。

38. 如請求項 32 或 33 之結晶型式，當藉由示差掃描卡計法度量時，其未顯示在約 25 與 247°C 間之實質熱事件。
39. 如請求項 32 或 33 之結晶型式，其係顯示當自約 25°C 加熱至約 200°C 時之熱重分析重量損失為小於總質量之約 1.0%。
40. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 28 與 32 至 39 中任一項之結晶型式，及一或多種藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。
41. 如請求項 40 之醫藥組合物，其中結晶型式為純式。
42. 如請求項 40 或 41 之醫藥組合物，其中組合物係以固體口服劑型提供。
43. 如請求項 40 或 41 之醫藥組合物，其中此組合物係進一步包含約三西塔賓 (emtricitabine) 與天諾弗伐迪索普西爾 (tenofovir disoproxil) 反丁烯二酸鹽。
44. 一種如請求項 40 至 43 中任一項之醫藥組合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療、預防、改善或處理與 HIV 感染有關聯之病徵。
45. 如請求項 44 之用途，其中藥劑係包含另一種活性劑。
46. 如請求項 45 之用途，其中該另一種活性劑為約三西塔賓 (emtricitabine) 與天諾弗伐迪索普西爾 (tenofovir disoproxil) 反丁烯二酸鹽之組合。

八、圖式：

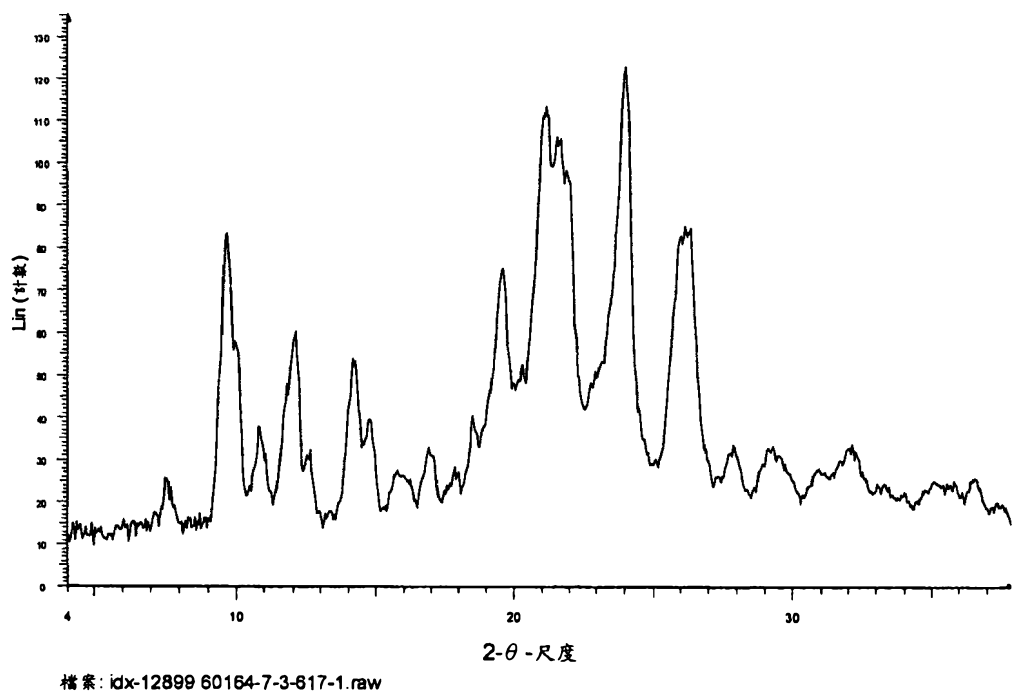


圖 1A

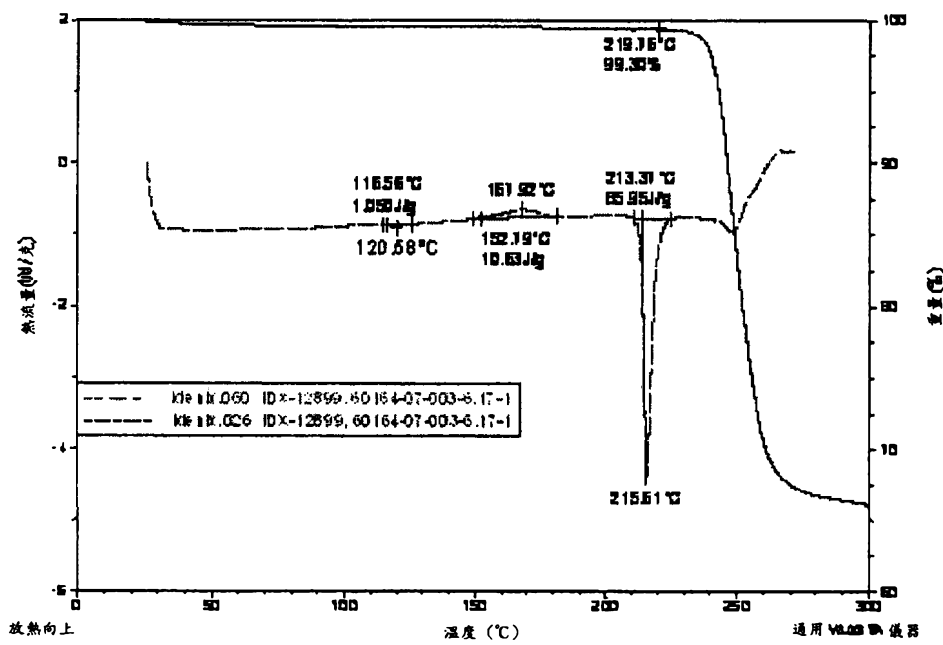


圖 1B

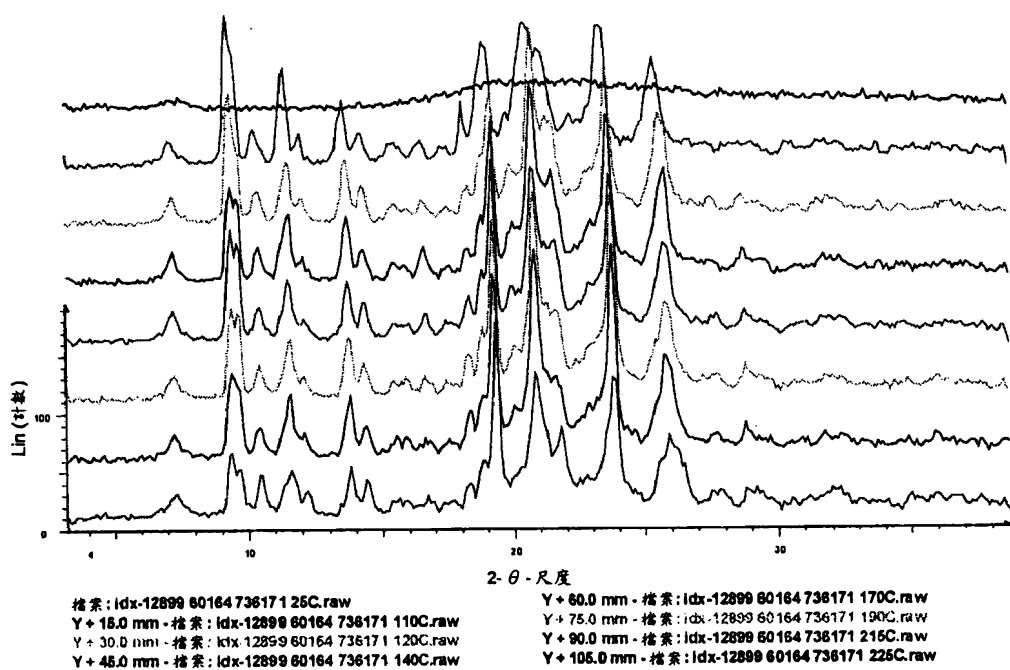


圖1C

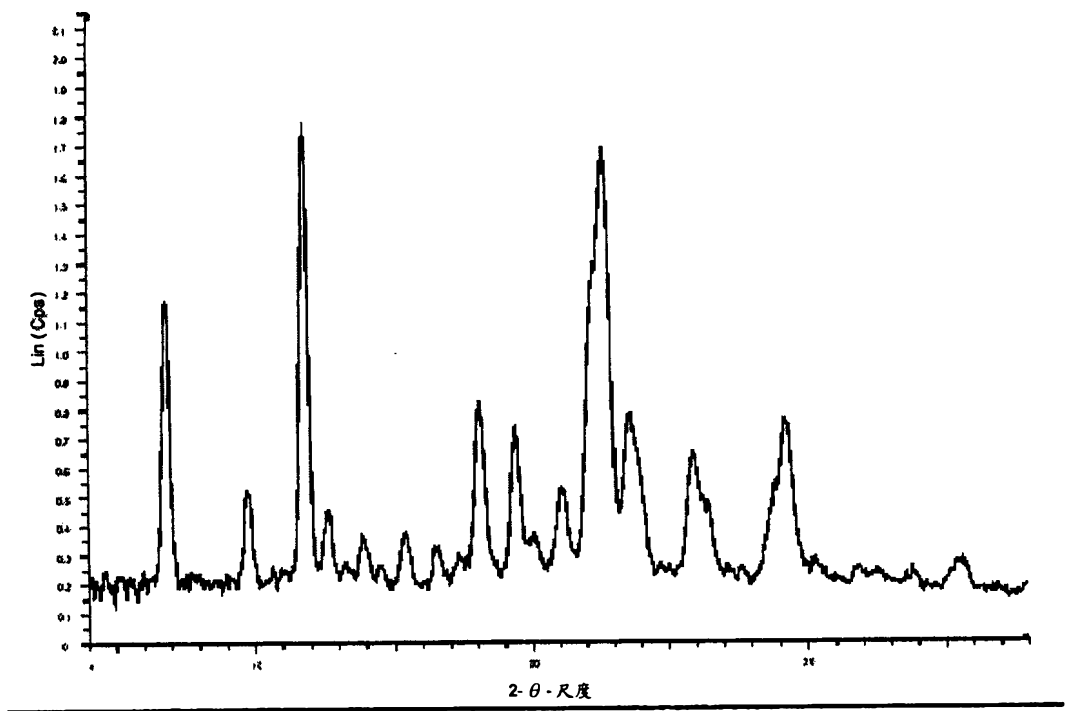


圖2A

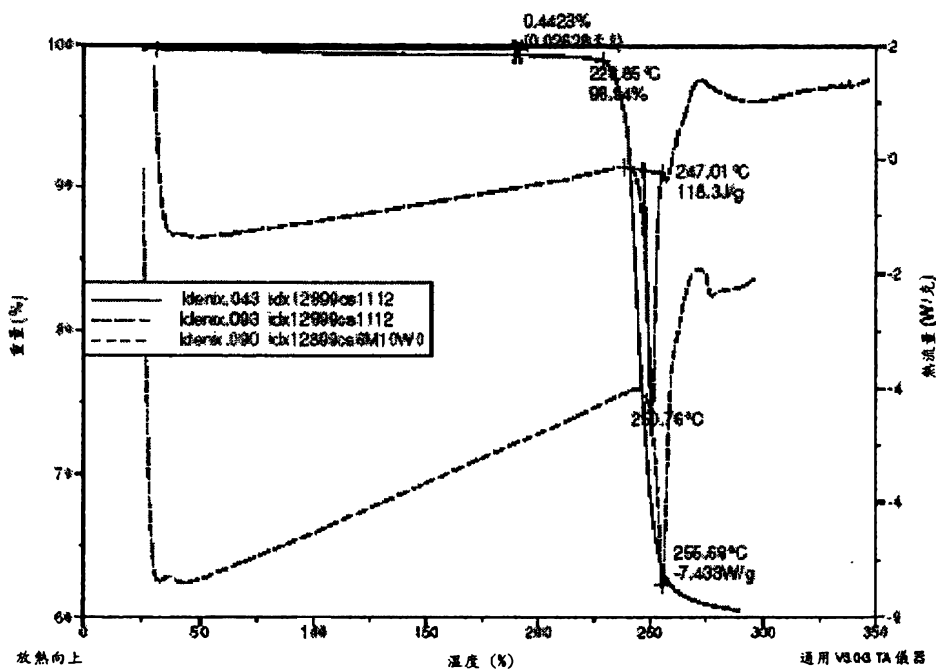


圖 2B

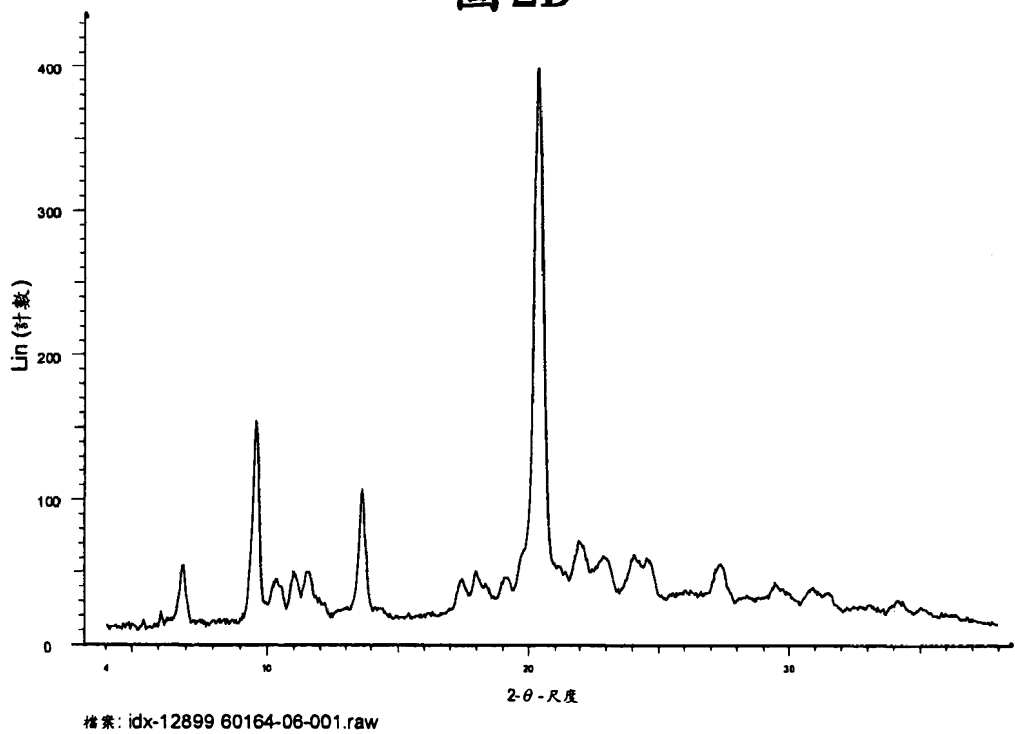


圖 3A

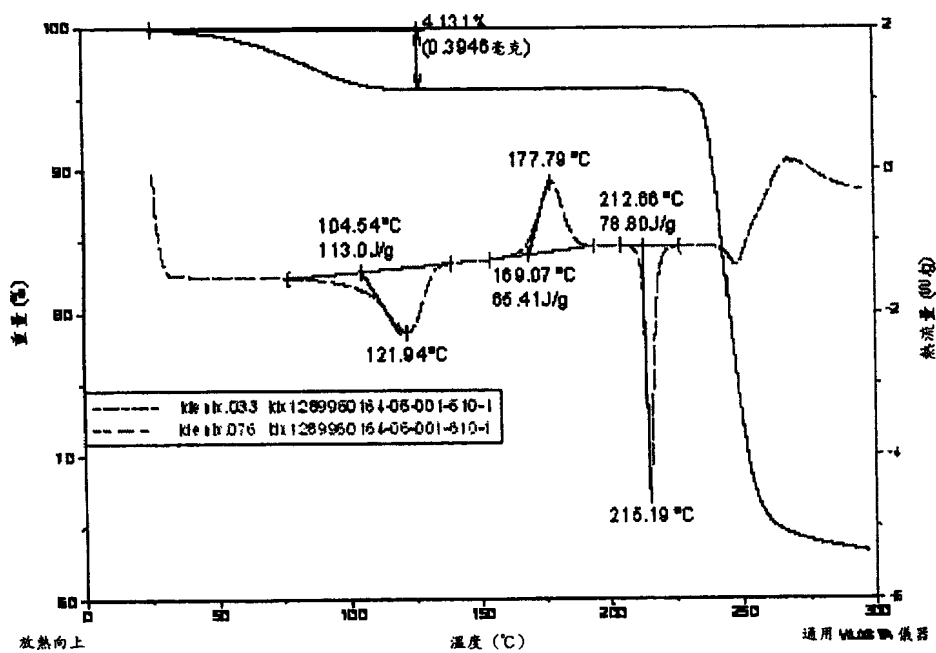


圖 3B

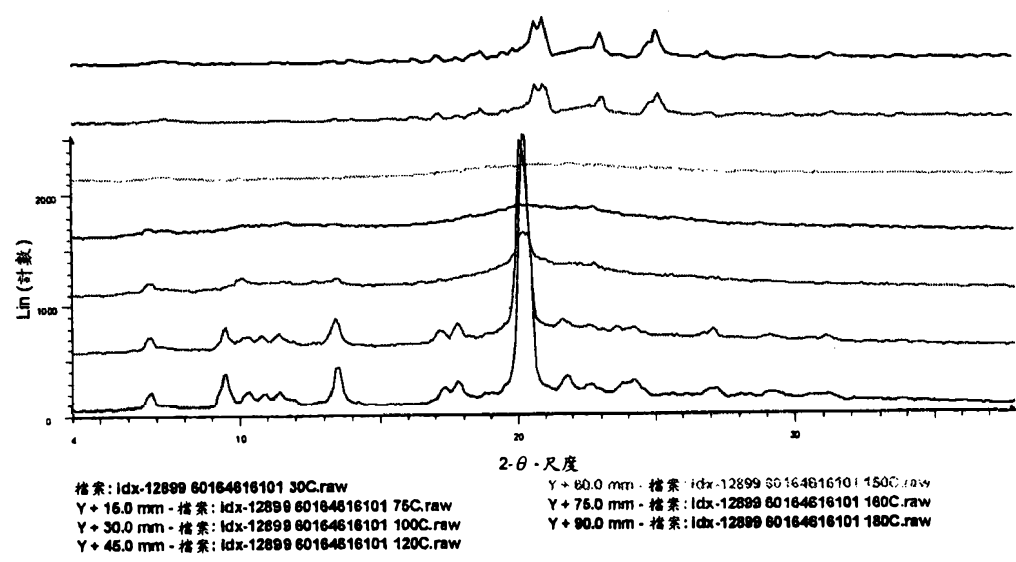


圖 3C

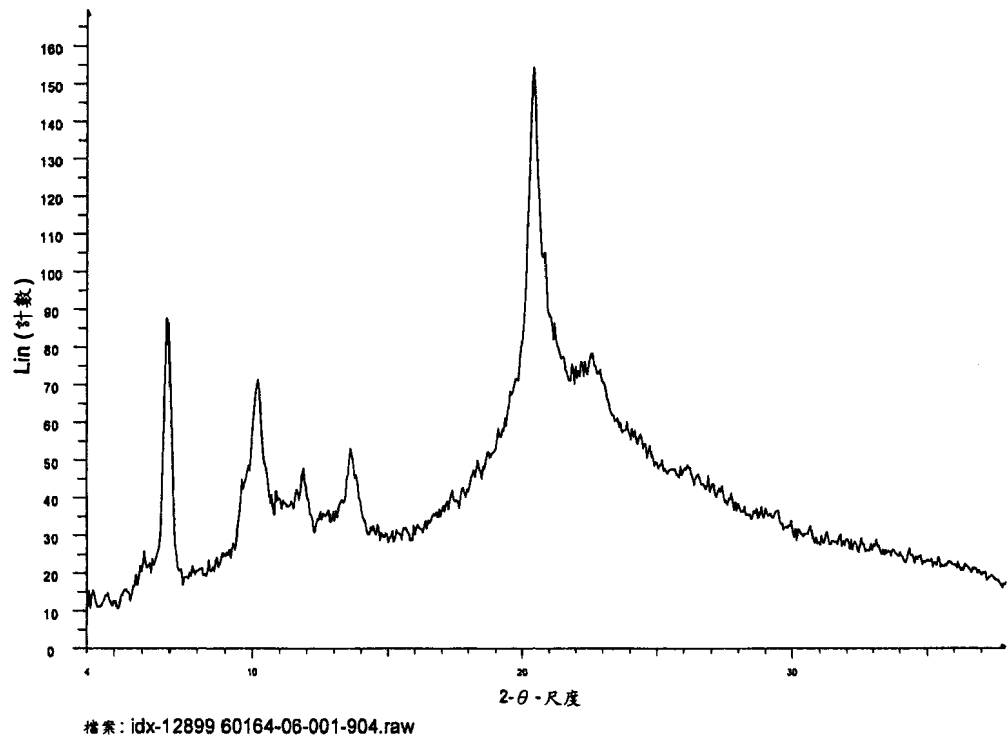


圖 4A

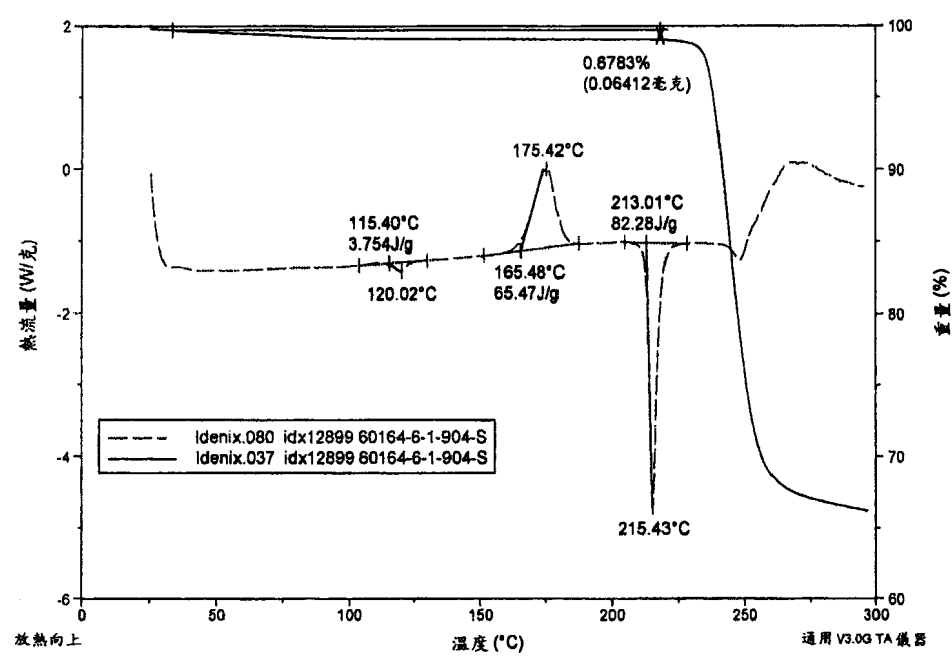


圖 4B

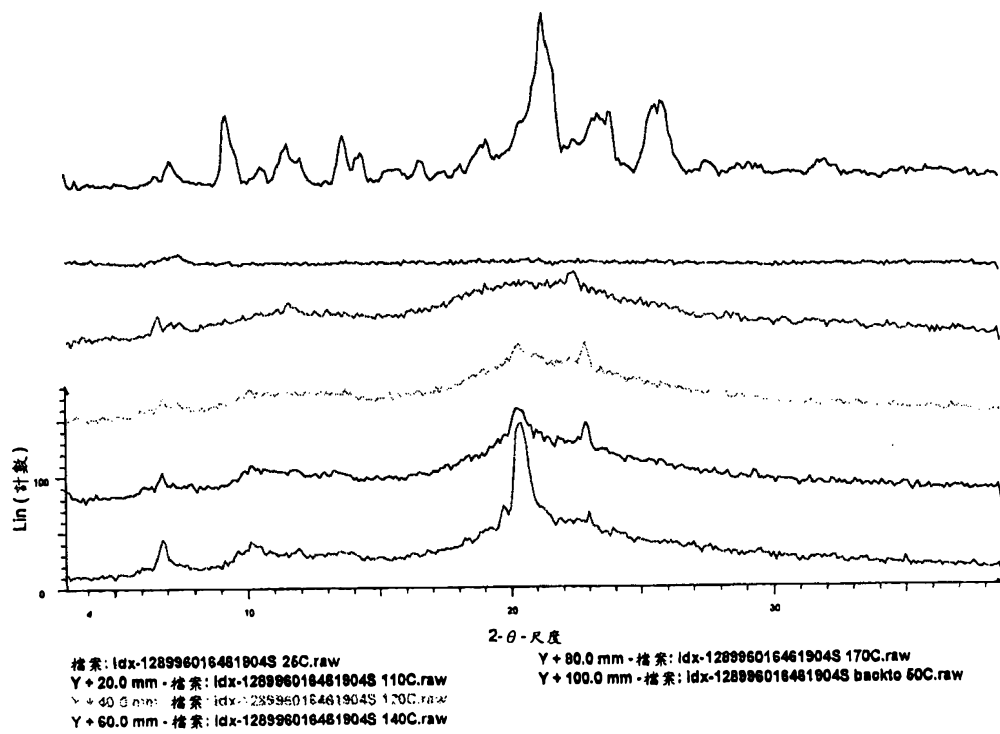


圖4C

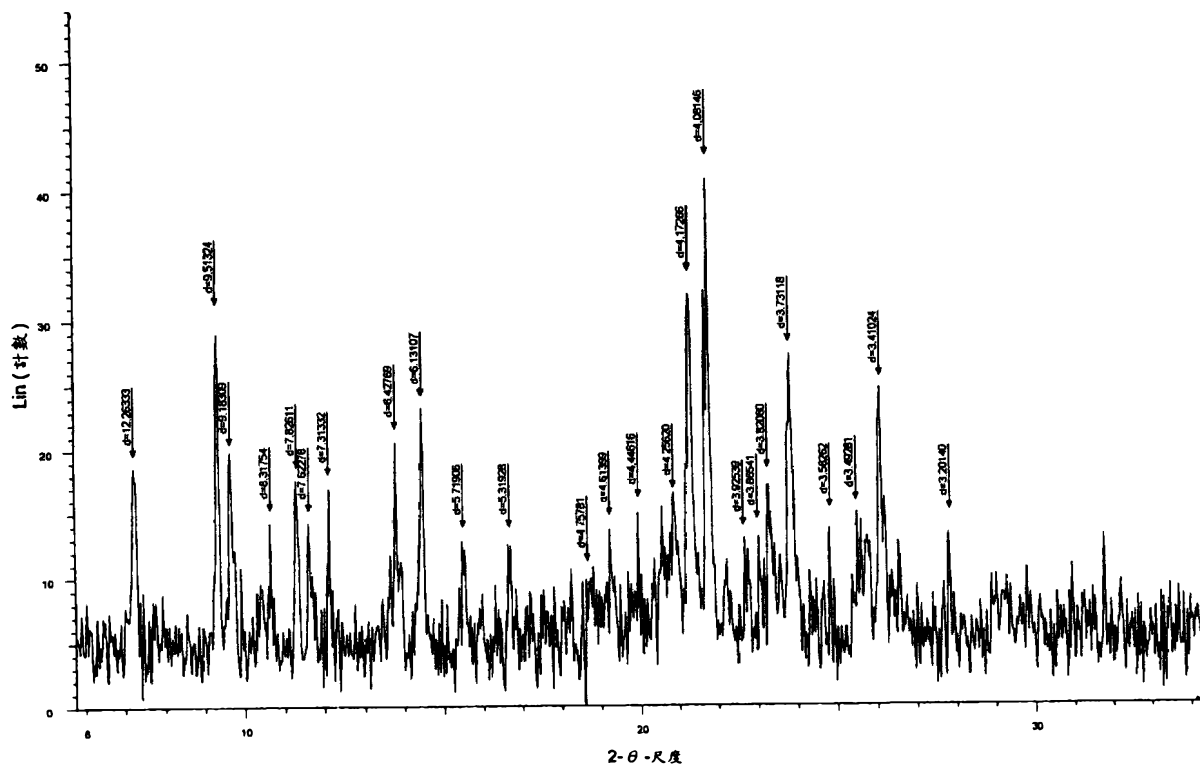


圖5

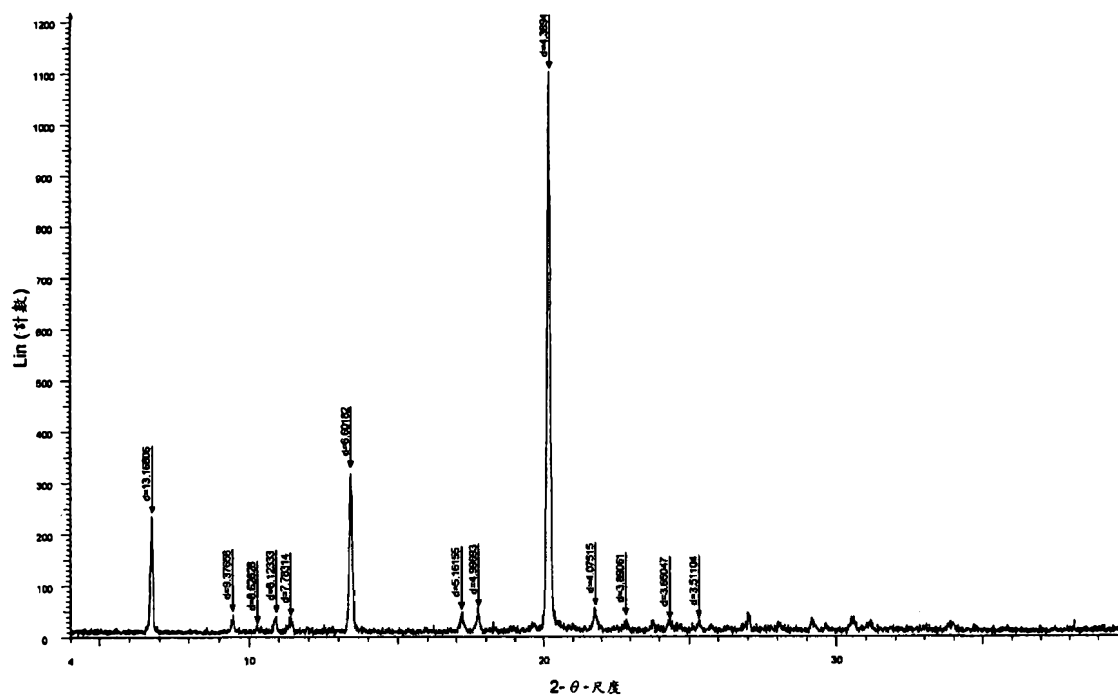


圖 6

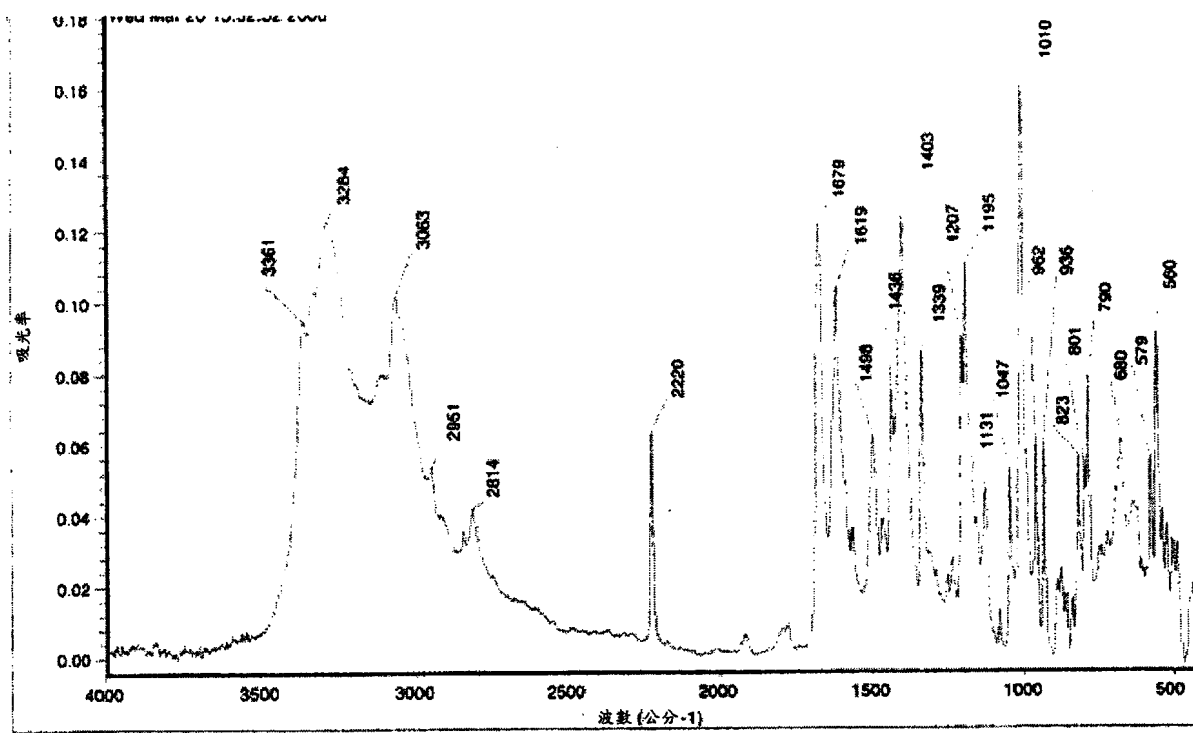


圖 7

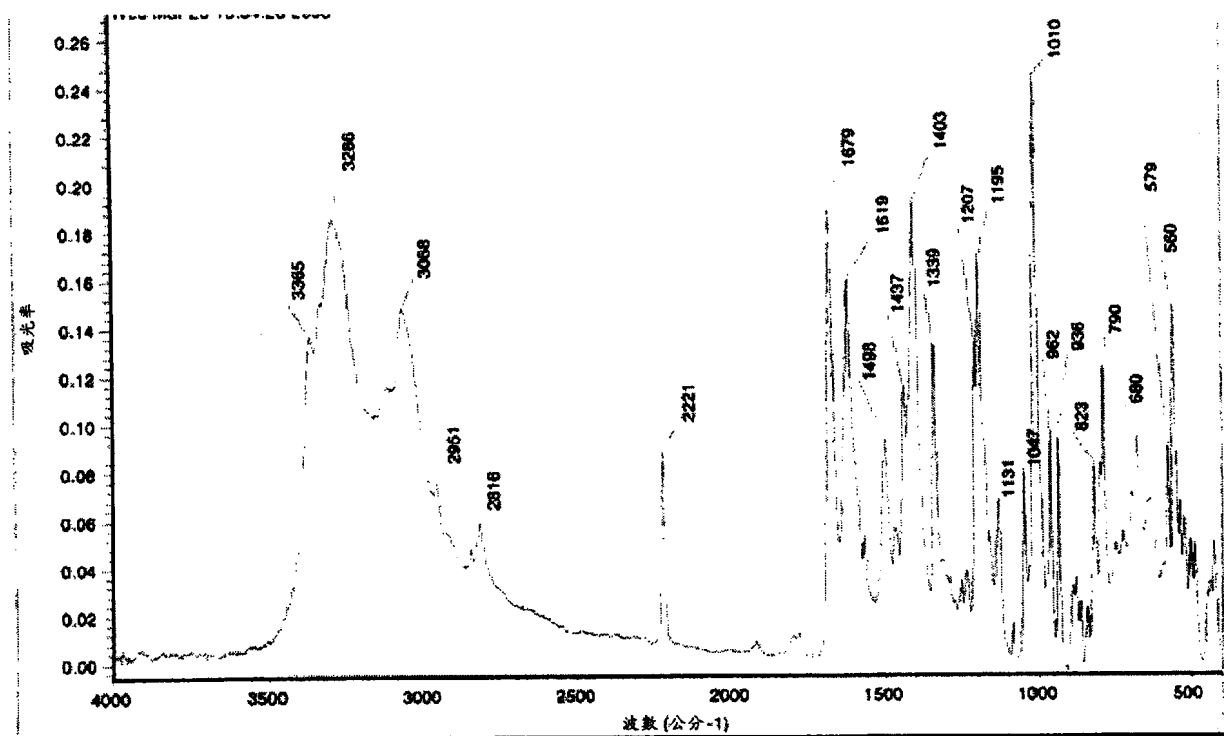


圖 8

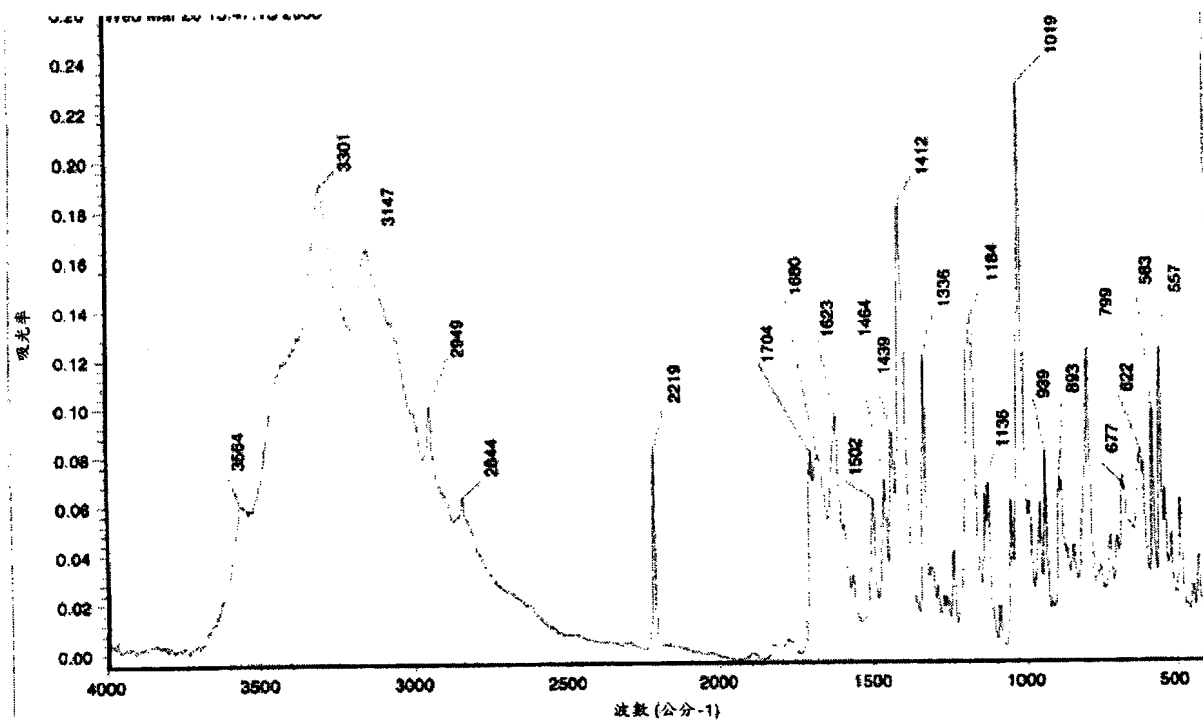


圖 9

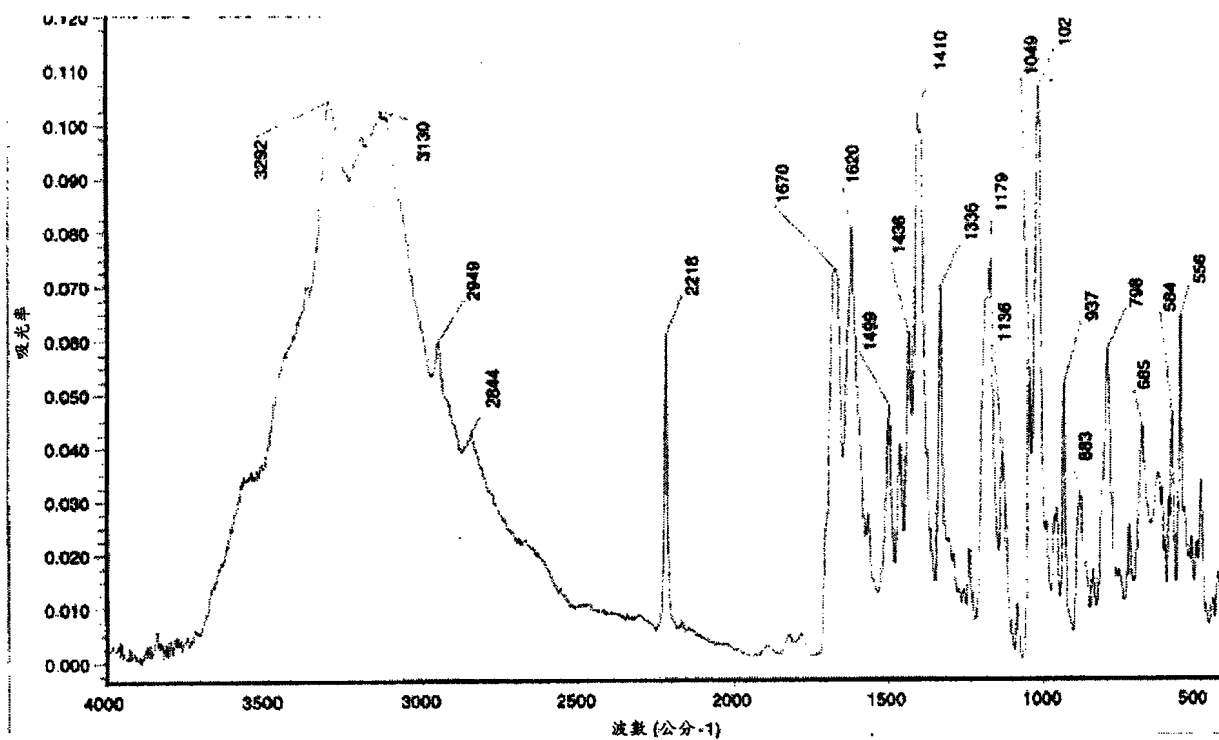


圖10

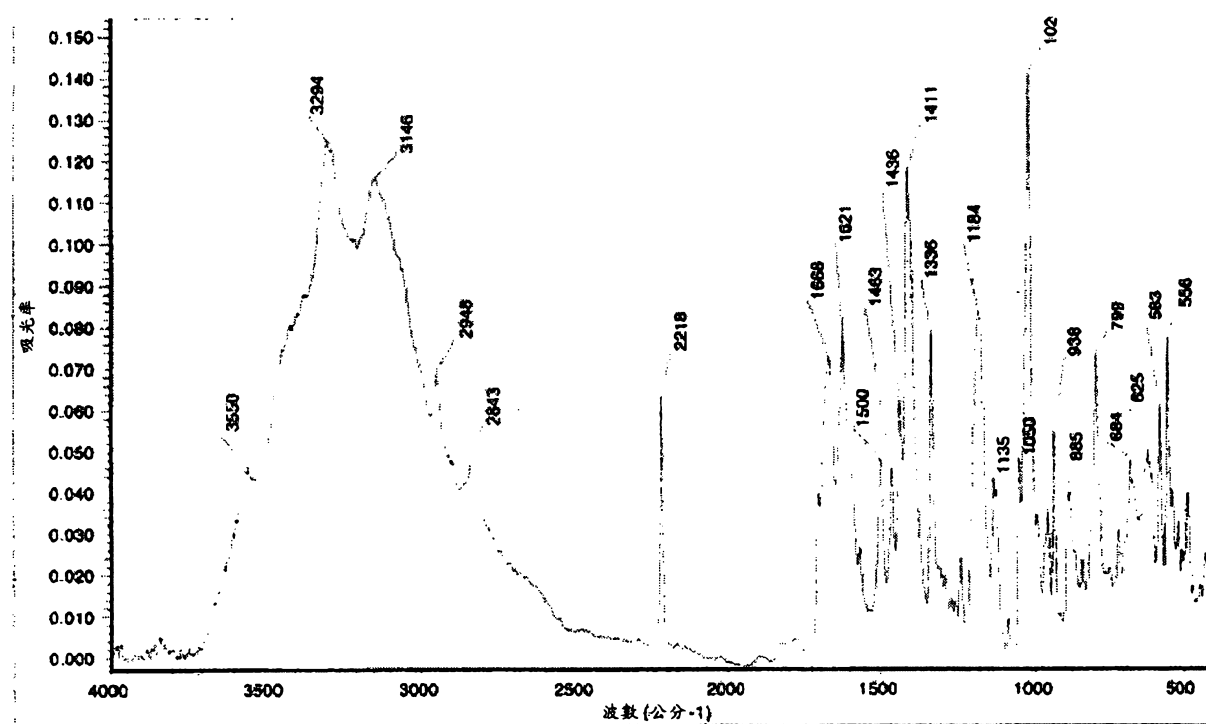


圖11

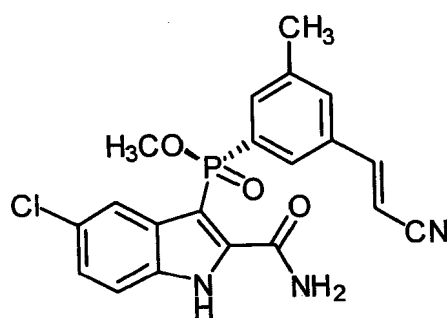
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1A) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)