

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/4709

A61K 45/06

A61P 31/14



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03823429.7

[43] 公开日 2005 年 10 月 19 日

[11] 公开号 CN 1684683A

[22] 申请日 2003.9.25 [21] 申请号 03823429.7

[30] 优先权

[32] 2002.9.30 [33] US [31] 60/414,940

[32] 2002.10.29 [33] US [31] 60/421,904

[32] 2002.12.16 [33] US [31] 60/433,834

[32] 2003.1.30 [33] US [31] 60/443,662

[86] 国际申请 PCT/US2003/030402 2003.9.25

[87] 国际公布 WO2004/030670 英 2004.4.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.30

[71] 申请人 贝林格尔英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 舍林·陈 格哈德·尼米兹

詹斯·O·克罗恩莱因

格哈德·斯坦曼 乔斯林·A·冈恩

普昂·D·科斯塔

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

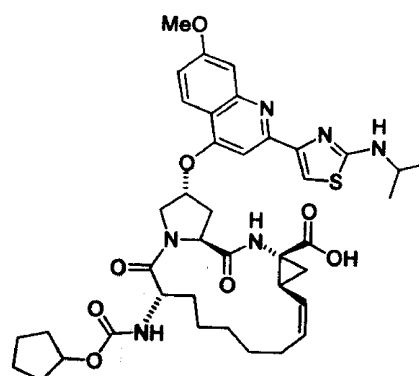
代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 4 页 说明书 20 页

[54] 发明名称 HCV 丝氨酸蛋白酶的有效抑制剂

[57] 摘要

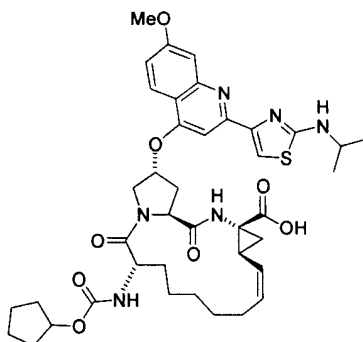
本发明公开了治疗和预防丙型肝炎病毒(HCV)感染的口服药物组合物、试剂盒和方法,其中化合物(1),一种有效的HCV丝氨酸蛋白酶抑制剂或其可药用盐在选择的剂量范围内给药:式(1)。本发明还公开了以式(1)化合物或其可药用盐作为对照物质以验证HCV复制的分析法以及作为对照物质以测定单独或组合使用一种或多种物质抑制HCV复制的相对效果的用途。



(1)

ISSN 1008-4274

1. 一种口服药物组合物，其包含约 25 mg 至 500 mg 的下式化合物(1)或其可药用盐：



(1)

其中所述化合物或其可药用盐溶解于至少一种选自聚乙二醇、乙醇、丙二醇和水及其混合物的溶剂中。

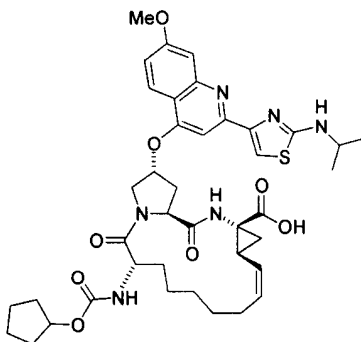
2. 如权利要求 1 所述的口服药物组合物，其中所述组合物含约 25 mg 至 500 mg 的化合物(1)或其可药用盐，该化合物(1)或其可药用盐溶解于聚乙二醇和乙醇的混合物中。

3. 一种试剂盒，其包含：

(a)约 25 mg - 500 mg 化合物(1)或其可药用盐；和

(b)至少一种下面的其它试剂：抗病毒剂、免疫调节剂、另一种 HCV NS3 蛋白酶抑制剂、HCV 生命周期中的另一靶点抑制剂、HIV 抑制剂、HAV 抑制剂、HBV 抑制剂或肝免疫保护剂。

4. 一种治疗或预防哺乳动物 HCV 感染的方法，其包含每天以单剂量或多剂量向所述哺乳动物给予约 50mg - 1000mg 的下式化合物(1)或其可药用盐：



(1)。

5. 如权利要求 4 所述的方法, 其中每天向所述哺乳动物给予约 300mg - 500mg 化合物(1)或其可药用盐。

6. 如权利要求 4 或 5 任一项所述的方法, 其中 HCV 为基因型 1 变种。

7. 如权利要求 4、5 或 6 任一项所述的方法, 其中 HCV 为慢性 HCV 基因型 1 变种。

8. 如权利要求 4 - 7 任一项所述的方法, 其中在第一次向哺乳动物给予化合物(1)或其可药用盐后的 48 小时时, 哺乳动物体内的 HCV 病毒载量比第一次向所述哺乳动物给予化合物(1)时哺乳动物体内的 HCV 病毒载量至少低 1 个对数。

9. 如权利要求 4 - 7 任一项所述的方法, 其中在第一次向哺乳动物给予化合物(1)或其可药用盐后的 48 小时时, 哺乳动物体内的 HCV 病毒载量比第一次向所述哺乳动物给予化合物(1)时哺乳动物体内的 HCV 病毒载量至少低 2 个对数。

10. 如权利要求 4 - 7 任一项所述的方法, 其中在第一次向哺乳动物给予化合物(1)或其可药用盐后的 48 小时时, 哺乳动物体内的 HCV 病毒载量比第一次向所述哺乳动物给予化合物(1)时哺乳动物体内的 HCV 病毒载量至少低 3 个对数。

11. 如权利要求 4 所述的方法, 其中所述哺乳动物为人, 其中每天向所述人给予约 50 - 1000 mg 化合物(1), 其中 HCV 感染为基因型 1 变种慢性 HCV 感染, 并且其中在第一次向人给予化合物(1)后的 48 小时时, 人体内的 HCV 病毒载量比第一次向所述人给予化合物(1)时人体内的 HCV 病毒载量至少低 1 个对数。

12. 如权利要求 11 所述的方法, 其中在第一次向人给予化合物(1)后的 48 小时时, 人体内的 HCV 病毒载量比第一次向所述人给予化合物(1)时人体内的 HCV 病毒载量至少低 2 个对数。

13. 如权利要求 11 所述的方法, 其中在第一次向人给予化合物(1)后的 48 小时时, 人体内的 HCV 病毒载量比第一次向所述人给予化合物(1)时人体内的 HCV 病毒载量至少低 3 个对数。

14. 如权利要求 11 - 13 任一项所述的方法, 其中每天向所述人给予约 300mg - 500mg 化合物(1)。

15. 如权利要求 11 - 13 任一项所述的方法, 其中每天向所述人给予约

400mg 化合物(1)。

16. 如权利要求 4 所述的方法, 其中化合物(1)或其可药用盐以口服药物组合物给药, 所述口服药物组合物包含化合物(1)或其可药用盐和至少一种可药用载体或稀释剂。

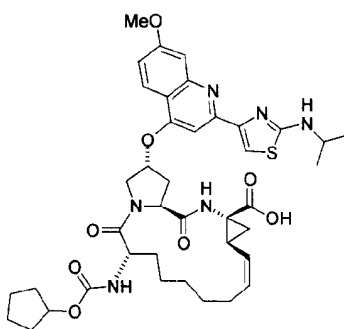
5 17. 如权利要求 16 所述的方法, 其中化合物(1)或其可药用盐以口服药物组合物给药, 所述口服药物组合物包含化合物(1)或其可药用盐, 该化合物(1)或其可药用盐溶解于至少一种选自聚乙二醇、乙醇、丙二醇和水及其混合物的溶剂中。

18. 如权利要求 17 所述的方法, 其中溶剂为聚乙二醇和乙醇的混合物。

10 19. 如权利要求 16 所述的方法, 其中所述组合物进一步含有至少一种选自下面的试剂: 抗病毒剂、免疫调节剂、另一种 HCV NS3 蛋白酶抑制剂、HCV 生命周期中另一靶点抑制剂、HIV 抑制剂、HAV 抑制剂、HBV 抑制剂和肝免疫保护剂。

20. 如权利要求 4 所述的方法, 其中化合物(1)或其可药用盐与至少一种选自下面的其它试剂共同给药, 该其它试剂选自抗病毒剂、免疫调节剂、另一种 HCV NS3 蛋白酶抑制剂、HCV 生命周期中另一靶点抑制剂、HIV 抑制剂、HAV 抑制剂、HBV 抑制剂和肝免疫保护剂, 并且在将化合物(1)或其可药用盐给药之前、同时或之后将所述的其他试剂给药至患者。

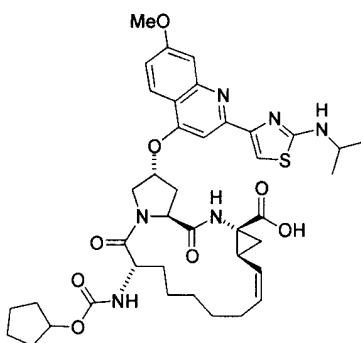
21. 下式(1)的化合物(1)或其可药用盐在制备治疗或预防哺乳动物 HCV 感染的口服药物组合物上的用途, 其中每天以单剂量或多剂量向所述哺乳动物给予约 50mg-1000mg 化合物(1)或其可药用盐:



(1)。

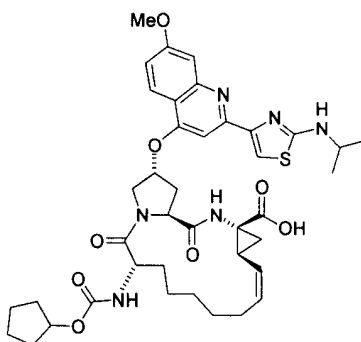
25 22. 一种用于验证分析法的方法, 其中分析法是用于检测一种或多种物质单独或组合使用时抑制 HCV 复制的分析法, 所述用于验证分析法的方法

包含：a)在所述分析法中运用对照物质，其中对照物质包含下面的化合物(1)或其可药用盐，以及 b)测定该分析法中所述对照物质抑制 HCV 复制的活性：



(1)。

23. 一种分析法，其中，该方法是用于检测一种或多种物质单独或组合使用时抑制 HCV 复制相对效果，该方法包含：a)在分析法中运用所述物质，其中所述分析法用于测定物质能否抑制 HCV 复制；b)在所述分析法中测定所述物质的抑制 HCV 复制活性；以及 c)将所述抑制 HCV 复制活性与在相同或不同分析法中测定的对照物质抑制 HCV 复制活性相比较，其中对照物质包含下面化合物(1)或其可药用盐：



(1)。

HCV 丝氨酸蛋白酶的有效抑制剂

5 发明领域

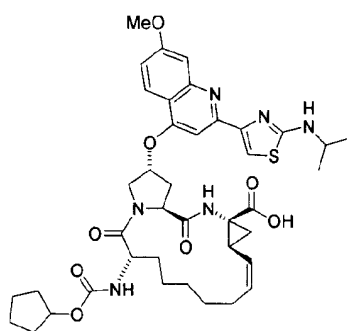
概括地说,本发明涉及口服药物组合物、试剂盒以及治疗和预防丙型肝炎病毒(HCV)感染的方法,在所述方法中按照所选择的剂量范围使用 HCV 丝氨酸蛋白酶有效抑制剂。

10 发明背景

对于由丙型肝炎病毒(HCV)引起的新出现具有破坏性的传染性肝病,由于目前治疗的效力不充分性和耐受性,全世界都为发展新的治疗法付出了很大的努力。随着对设计用于治疗爱滋病的人类免疫缺陷性病毒(HIV)蛋白酶抑制剂的理解,人们已试图用以类似的底物为基础的方法设计 NS3 丝氨酸蛋白酶

15 的活性位点抑制剂,其中该酶可以阻断 HCV 感染患者体内的病毒复制。我们已经报道过以 N-末端解聚产物为基础的竞争性肽抑制剂 (Llinas-Brunet 等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 8 (1998), 1713-1718 和 2719-2724)。对这些肽抑制剂的优化研究导致发现了下面的化合物(1),一种小分子的、选择性的和有效的 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂:

20



(1)

化合物(1)属于 WO 00/59929 (Boehringer Ingelheim(Canada) Ltd.)和 01 年 1 月 16 日(Tsantrizos 等)申请的美国申请号 09/760,946 中公开的 HCV 抑制剂的大环肽(macrocyclic peptide)系列的范围,该申请在此引入作为参考。在前面

25 提到的 WO 和美国申请文件中化合物(1)为化合物 # 822。

化合物(1)选自优化的抑制剂系列,其对多种动物显示出强的体外活性和充分的药代动力学性质。化合物(1)抑制剂系列的显著特征是具有 C-端羧酸功能性(C-terminal carboxylic acid functionality)。这就提供了对于其它蛋白酶高度的选择性,这是一种通过传统类型共价键不易获得的性质,其为可逆的丝氨酸蛋白酶抑制剂。分别用 HCV 的基因型 1a 和 1b 的 NS3 丝氨酸蛋白酶进行稳态速率分析可得到 0.30nM 和 0.66nM 的非共价键性抑制常数(Ki)值和竞争抑制模型。化合物(1)在人细胞中保持其抑制效力,通过使用复制子细胞模型系统显示出对 HCV RNA 复制低的毫微摩尔抑制。作用机制的研究进一步表明化合物(1)能阻断在含 HCV 复制子的细胞内的 NS3 蛋白酶依赖的多蛋白加工。化合物(1)在多种动物中可经口服生物利用。鉴于化合物(1)在体外试验中显示的较强活性、动物模型中较好的 PK 数据以及足够的临床前安全试验曲线,其被选择作为一种治疗 HCV 感染的新的抗病毒化合物进行深入的临床评价。

在健康男性受试者最初的单一增加剂量(a first single rising dose)的试验中研究了化合物(1)的耐受性和药代动力学参数。发现在健康男性受试者中化合物(1)能很好地耐受直至 2000mg。在最近对慢性 HCV 感染患者进行的临床研究(随机、安慰剂对照、双盲、多中心试验)中,发现在选择的剂量范围内以口服药物制剂给予化合物(1)在减少 HCV 感染患者的病毒载量方面是高效的。应用化合物(1)后病毒载量减少的程度是显著的和出乎意料的,一些患者甚至在第一次给予化合物(1)后的 48 小时内病毒载量的减少高至 3 个对数。

发明概述

在一实施方案中,本发明涉及口服药物组合物,其包含化合物(1)或其可药用盐和任选地进一步含抗氧化剂,其中化合物(1)或其可药用盐的量为 25 mg-500 mg,该化合物(1)或其可药用盐溶解在至少一种选自聚乙二醇、乙醇、丙二醇和水或其混合物的溶剂中。

该药物组合物可进一步包含一种或多种其它活性成分,该其它活性成分例如选自抗病毒剂、免疫调节剂、HCV NS3 蛋白酶的其它抑制剂、HCV 生命周期中其它靶点的抑制剂、HIV 抑制剂、甲型肝炎病毒(HAV)抑制剂、乙型肝炎病毒(HBV)抑制剂和肝免疫保护剂。

在另一实施方案中,本发明涉及一种试剂盒,其包含:

(a)约 25 mg 至 500 mg 的化合物(1)或其可药用盐; 和

(b)至少一种下列的附加剂: 抗病毒剂、免疫调节剂、HCV NS3 蛋白酶的另一抑制剂、HCV 生命周期中另一靶点的抑制剂、HIV 抑制剂、HAV 抑制剂、HBV 抑制剂或肝免疫保护剂。

5 在另一实施方案中, 本发明涉及应用化合物(1)或其可药用盐制备用于治疗或预防 HCV 感染哺乳动物的口服药物组合物, 其中向所述哺乳动物每天以单剂量或多剂量给予约 50mg-1000mg 的化合物(1)或其可药用盐。

在另一实施方案中, 本发明涉及一种治疗或预防 HCV 感染哺乳动物的方法, 该方法包含向所述哺乳动物每天以单剂量或多剂量给予约
10 50mg-1000mg 的化合物(1)或其可药用盐。这种给药可以通过口服药物组合物的形式进行, 并且所述组合物可以进一步包含一种或多种其它活性成分, 该其它活性成分例如选自抗病毒剂、免疫调节剂、HCV NS3 蛋白酶的其它抑制剂、HCV 生命周期中其它靶点的抑制剂、HIV 抑制剂、HAV 抑制剂、HBV 抑制剂和肝免疫保护剂。化合物(1)或其可药用盐和 HIV 抑制剂结合可
15 用于治疗同时感染上 HCV 和 HIV 的患者, 化合物(1)或其可药用盐和 HAV 抑制剂结合可用于治疗同时感染上 HCV 加 HAV 的患者, 化合物(1)或其可药用盐和 HBV 抑制剂结合可用于治疗同时感染上 HCV 和 HBV 的患者。本文中所述的治疗或预防方法可应用于 HCV 基因型 1 变种或非基因型 1 变种、急性或慢性 HCV 感染, 以及应用于本文中更完整描述的多种患病人群。

20 在其它实施方案中, 本发明的应用和方法在向所述患者第一次给予式(1)化合物或其可药用盐后 48 小时内可以导致接受治疗的患者体内 HCV 病毒载量减少 1、2 或 3 个对数。

在另一实施方案中, 本发明涉及以式(1)化合物或其可药用盐作为对照物质以验证 HCV 复制的分析法以及作为对照物质以测定单独或组合使用一种
25 或多种物质抑制 HCV 复制的相对效果的用途。

发明详述

I. 定义

本文中沒有明确定义的术语的含义应为本领域技术人员按照本发明的
30 公开和上下文可以知道的含义。然而, 除非有相反的说明, 本申请全篇使用的下列术语的含义为:

术语“约”是指在给定值或范围的 10%，优选 5%，更优选 1%之内。例如，约“25 mg”是指 22.5-27.5 mg，优选 23.75-26.25 mg，更优选 24.75-25.25 mg。当术语“约”与某个范围的值有关时，例如，“约 X mg-Y mg”，术语“约”是既用来修饰所述范围的下限值(X)又用来修饰所述范围的上限值(Y)。例如，“约 25 mg - 500 mg”相当于“约 25 mg-约 500 mg”。

在本发明中使用的关于物质的术语“可药用”是指，该物质在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有不当的毒性、刺激、变态反应等等，具有合理的益处/风险比，并且当该物质用于药物组合物时对于预期的应用是有效的。

10 术语“可药用盐”是指化合物(1)的盐，其在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有不当的毒性、刺激、变态反应等，具有合理的益处/风险比，一般为水溶性或油溶性或可分散的，并且对于其预期的应用是有效的。该术语包括可药用酸加成盐和可药用碱加成盐。合适盐的列举可参见 S.M.Birge 等，J.Pharm.Sci., 1977, 66, 第 1-19 页，在此全文引入作为参考。

15 术语“可药用酸加成盐”是指与无机酸和有机酸形成的保持游离碱的生物效应和性质且没有在生物学上或其它方面不良性质的盐，其中无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、磷酸等，有机酸如乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、20 2-乙酰氧苯甲酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、二葡萄糖酸(digluconic acid)、乙磺酸、谷氨酸、羟基乙酸、甘油磷酸、hemisulfic acid、庚酸、己酸、甲酸、富马酸、2-羟乙磺酸(羟乙基磺酸)、乳酸、马来酸、羟基马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、均三甲基苯磺酸(mesitylenesulfonic acid)、甲磺酸、萘磺酸、烟酸、2-萘磺酸、草酸、扑酸(pamoic acid)、果胶酯酸、25 苯乙酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸(pivalic acid)、丙酸、丙酮酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、十一烷酸。

术语“可药用碱加成盐”是指与无机碱形成的保持游离酸的生物有效性和性质且没有在生物学上或其它方面不良性质的盐，其中无机碱如氨，或者铵或金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，所述金属阳离子如钠、钾、30 锂、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。特别优选铵、钾、钠、钙和镁盐。由可药用无毒有机碱得到的盐包含伯胺、仲胺、叔胺、季胺化合物的盐，取代

胺和阳离子交换树脂的盐，其中取代胺包含天然取代胺和环胺，其中有机碱如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、氨丁三醇(tromethamine)、异丙胺、三丙胺、三丁胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、hydrabamine、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、泛影葡胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、四甲铵化合物、四乙铵化合物、吡啶、N,N-二甲苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-phenamine、N,N'-二苄基乙二胺、聚胺树脂等。尤其优选的无毒有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。术语“抗病毒剂”是指能有效抑制病毒在哺乳动物体内形成和/或复制的试剂(化合物或生物制品)。这包含可以干扰无论是宿主或是病毒为进行在哺乳动物体内病毒形成和/或复制所必需的机制的试剂。例如，抗病毒剂包含利巴韦林(ribavirin)、金刚烷胺、VX-497(merimepodib, Vertex Pharmaceuticals)、VX-498(Vertex Pharmaceuticals)、viramidine、XTL-001和XTL-002(XTL Biopharmaceuticals)、JTK-003/002(Japan Tobacco)和ISIS-14803(ISIS Pharmaceuticals)。

术语“免疫调节剂”是指能有效增强或加强哺乳动物体内免疫系统应答的试剂(化合物或生物制品)。例如，免疫调节剂包含I类干扰素(如 α -干扰素、 β -干扰素和 ω -干扰素、 τ -干扰素、交感干扰素(consensus interferons)和脱唾液酸基干扰素(asialo-interferons))，II类干扰素(如 γ -干扰素)、pegylated interferons、levovirin和CepleneTM(maxamine)。

本文中使用的术语“HCV NS3蛋白酶抑制剂”是指能有效抑制哺乳动物体内HCV NS3蛋白酶功能的试剂(化合物或生物制品)。例如，HCV NS3蛋白酶抑制剂包含在WO 99/07733、WO 99/07734、WO 00/09558、WO 00/09543、WO 00/59929或WO 02/060926中描述的化合物，以及确定为VX-950或LY-70310的Vertex/Eli Lilly在先研制的候选试剂。尤其是在WO 02/060926的第224-226页表中公开的化合物#2、3、5、6、8、10、11、18、19、29、30、31、32、33、37、38、55、59、71、91、103、104、105、112、113、114、115、116、120、122、123、124、125、126和127可与本发明的化合物组合使用。

术语“HCV生命周期中另一靶点抑制剂”是指不是通过抑制HCV蛋白酶的功能而是通过有效抑制哺乳动物体内HCV形成和/或复制的试剂(化合物

或生物制品)。这包含可以干扰无论是宿主或是 HCV 病毒为进行在哺乳动物体内 HCV 形成和/或复制所必需的机制的试剂。例如, HCV 生命周期中另一靶点抑制剂包含抑制某一靶点的试剂, 该靶点选自 HCV 解螺旋酶如 HCV RNA 解旋酶、HCV 聚合酶如 HCV RNA 依赖的 RNA 聚合酶、HCV NS2-NS3 蛋白酶和 HCV IRES (内部的核糖体进入位点)翻译。例如, 抑制 HCV 聚合酶的试剂包含 HCV NS5B 聚合酶抑制剂。例如, HCV 聚合酶抑制剂包含非核苷, 这些化合物在下列文献有描述:

- 美国申请号 10/198,680, 在此全文引入作为参考, 其相应于 PCT/CA02/01127, 两者均在 2002 年 7 月 18 日申请(Boehringer Ingelheim),

10 - 美国申请号 10/198,384, 在此全文引入作为参考, 其相应于 PCT/CA02/01128, 两者均在 2002 年 7 月 18 日申请, (Boehringer Ingelheim),

- 美国申请号 10/198,259, 在此全文引入作为参考, 其相应于 PCT/CA02/01129, 两者均在 2002 年 7 月 18 日申请(Boehringer Ingelheim),

- WO 02/100846 A1 和 WO 02/100851 A2 (申请人均为 Shire),

15 - WO 01/85172 A1 和 WO 02/098424 A1 (申请人均为 GSK),

- WO 00/06529 和 WO02/06246 A1 (申请人均为 Merck),

- WO 01/47883 和 WO 03/000254 (申请人均为 Japan Tobacco)和

- EP 1 256 628 A2 (Agouron)。

此外其它的 HCV 聚合酶抑制剂还包含核苷类似物, 例如, 在下列文献
20 中描述的化合物:

- WO 01/90121 A2 (Idenix),

- WO 02/069903 A2 (Biocryst Pharmaceuticals Inc.) , 和

- WO 02/057287 A2 和 WO 02/057425 A2(两者的申请人均为 Merck/Isis)。

25 具体的 HCV 聚合酶抑制剂的例子包含 JTK-002、JTK-003 和 JTK-109(Japan Tobacco)。

术语“HCV 复制”和“HCV 的复制”是指 HCV 病毒整体复制或 HCV RNA 基因组的复制。因此, “HCV 复制抑制剂的活性”是抑制 HCV 病毒复制或抑制 HCV RNA 基因组复制的物质的活性。

30 术语“HIV 抑制剂”是指能有效抑制 HIV 在哺乳动物体内形成和/或复制的试剂(化合物或生物制品)。这包含可以干扰无论是宿主或是病毒为进行

在哺乳动物体内 HIV 形成和/或复制所必需的机制的试剂。例如, HIV 抑制剂包含核苷抑制剂、非核苷抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂(fusion inhibitors)、整合酶抑制剂和进入抑制剂(entry inhibitors)。HIV 抑制剂的例子包含 Viramune[®](奈韦拉平, nevirapine)和替拉那韦(tipranavir)。

5 术语“HAV 抑制剂”是指能有效抑制 HAV 在哺乳动物体内形成和/或复制的试剂(化合物或生物制品)。这包含可以干扰无论是宿主或是病毒为进行在哺乳动物体内 HAV 形成和/或复制所必需的机制的试剂。HAV 抑制剂包含甲型肝炎疫苗, 例如 Havrix[®](GlaxoSmithKline)、VAQTA[®](Merck) 和 Avaxim[®](Aventis Pasteur)。

10 术语“HBV 抑制剂”是指能有效抑制 HBV 在哺乳动物体内形成和/或复制的试剂(化合物或生物制品)。这包含可以干扰无论是宿主或是病毒为进行在哺乳动物体内 HBV 形成和/或复制所必需的机制的试剂。例如, HBV 抑制剂包含抑制 HBV 病毒 DNA 聚合酶的试剂或 HBV 疫苗。具体的 HBV 抑制剂的例子包括恩曲他滨(emtricitabine)、拉米夫定(lamivudine, Epivir-HBV[®])、
15 泛昔洛韦(famciclovir)、替诺福韦(tenofovir)、阿德福韦二匹伏酯(adeфовir dipivoxil)、恩替卡韦(entecavir)、FTC(Coviracil[®])、DAPD(DXG)、L-FMAU (Clevudine[®])、AM365(Amrad)、Ldt(telbivudine)、monoval-LdC(valtorcitabine)、ACH-126,443 (L-Fd4C)(Achillion)、MCC478 (Eli Lilly)、racivir(RCV)、氟-L 和 D 核苷、robustaflavone、ICN 2001-3 (ICN)、Bam 205 (Novelos)、XTL-001
20 (XTL)、亚氨基-糖(Nonyl-DNJ) (Synergy)、HepBzyme; 和免疫调节剂产品如干扰素 $\alpha 2b$ 、HE2000 (Hollis -Eden)、theradigm (Epimmune)、EHT899 (Enzo Biochem)、胸腺素 α -1(Zadaxin[®])、HBV DNA 疫苗(PowderJect)、HBV DNA 疫苗(Jefferson Center)、HBV 抗原(OraGen)、BayHep B[®](Bayer)、Nabi – HB[®](Nabi)和抗乙型肝炎剂(Cangene); 以及 HBV 疫苗产品如 Engerix B、
25 Recombivax HB、GenHevac B、Hepacare、Bio-Hep B、TwinRix、Comvax 和 Hexavac。

术语“肝免疫保护剂”是指能在宿主免疫应答的情况下有效保护肝如新移植肝的试剂(化合物或生物制品)。这种试剂的例子有 IDN-6556 (IDUN Pharmaceuticals, Inc.)。

30 术语“I 类干扰素”是指选自所有与 I 型受体结合的干扰素。这既包含天然产生的又包含合成产生的 I 类干扰素。I 类干扰素的例子包含 α -干扰素、

β -干扰素、 ω -干扰素、 τ -干扰素、交感干扰素、脱唾液酸基干扰素。

术语“II 类干扰素”是指选自所有与 II 型受体结合的干扰素。这既包含天然产生的又包含合成产生的 II 类干扰素。II 类干扰素的例子包含 γ 干扰素。

术语“试剂盒”是指任何含有至少含第一种药物组合物的第一容器和至少含第二种药物组合物的第二容器的包装。在一实施方案中，第一和第二容器为同一个容器，即在包装的至少一个容器中既含第一种药物组合物又含第二种药物组合物。该第一种和第二种药物组合物可以是适于以相同途径给药或不同途径给药的形式。在另一实施方案中，试剂盒中的第一种和第二种药物组合物各自为单位剂量形式。

10 术语“急性 HCV 感染”是指持续时间最多为六个月的感染。

术语“慢性 HCV 感染”是指持续时间超过六个月的感染。

关于在哺乳动物体内 HCV 的术语“病毒载量”是指存在于哺乳动物体内的每 ml 血清中 HCV mRNA 基因组复制的数目。病毒载量值可以被测出，例如运用 Cobas Amplicor HCV Monitor v 2.0(Roche Diagnostics); Amplicor HCV v 2.0, Roche Diagnostics; HCV Transcription Mediated Amplification(TMA) Assay, Bayer Diagnostics; HCV RNA Qualitative Testing(TMA) Assay, Bayer Diagnostics; the HCV branched DNA (bDNA) assay v3.0, Bayer Diagnostics; Versant HCV RNA 3.0 Assay (bDNA), Bayer Diagnostics 以及 Superquant Assay, National Genetics Institute (Los Angeles, CA)对血液样品 mRNA-PCR 进行定量测量。

术语“至少低于 1 个对数级”对于哺乳动物体内的 HCV 病毒载量的减少而言是指将 HCV 病毒载量减少至 $\leq 0.1 \times$ 在按照本发明开始处理时的哺乳动物体内 HCV 病毒载量。

25 术语“至少低于 2 个对数级”对于哺乳动物体内的 HCV 病毒载量的减少而言是指将 HCV 病毒载量减少至 $\leq 0.01 \times$ 在按照本发明开始处理时的哺乳动物体内 HCV 病毒载量。

术语“至少低于 3 个对数级”对于哺乳动物体内的 HCV 病毒载量的减少而言是指将 HCV 病毒载量减少至 $\leq 0.001 \times$ 在按照本发明开始处理时的哺乳动物体内 HCV 病毒载量。

30 术语“与 HCV 接触”是指与 HCV 的任何物理接触。接触的例子包含 HCV 意外进入血流，例如由于注射针头刺入。

术语“感染上 HCV”是指在血液中 HCV 颗粒的可测量存在。

术语“没有反应”对于 HCV 预处理而言是指患者在先前的治疗过程中没有经历任何显著的 HCV 病毒载量减少，或在预处理过程中经受失败 (break-through)，以致在先前治疗结束时患者的 HCV 病毒载量可以测量。

- 5 术语“复发”对于 HCV 感染治疗的患者而言是指在患者治疗结束后某一时间点上，患者的 HCV 病毒载量从不能检测的水平上升到可测量的水平。

术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”对于患者的疾病状态的治疗而言包含：

- 10 (i)抑制或改善患者的疾病状态，例如，阻止或减缓其发展；或
(ii)减轻患者的疾病状态，即使疾病状态消退或治愈疾病。

术语“患者”包括人和非人的哺乳动物。

II. 本发明的实施方案

- 15 本发明是建立在以下发现的基础之上，即，在所选择的剂量范围内以口服药物组合物给予的化合物(1)在降低 HCV 感染的患者的病毒载量方面是高效的。在给予化合物(1)后病毒载量减少的程度是显著的和出乎意料的，其中一些患者甚至在第一次给予化合物(1)后 48 小时内病毒载量减少高达 3 个对数。因此本发明的实施方案包含各种口服药物组合物、试剂盒以及治疗和预防丙型肝炎病毒(HCV)感染的方法，其中在所选择的剂量范围内使用化合物
20 (1)或其可药用盐。

II.A. 口服药物组合物

- 在一般的实施方案中，本发明的口服药物组合物包含约 25 mg - 500 mg 化合物(1)或其可药用盐以及任选地进一步含合适的抗氧化剂，其中所述化合物(1) 或其可药用盐溶解于至少一种选自聚乙二醇、乙醇、丙二醇和水或其
25 混合物的溶剂中，该溶剂优选聚乙二醇和乙醇的混合物，所述抗氧化剂例如亚硫酸钠、维生素 E TPGF、没食子酸丙酯或抗坏血酸。抗氧化剂优选抗坏血酸。该组合物更具体的实施方案是，其中化合物(1)以约 25mg - 150mg、或约 150mg - 250mg、或约 250mg - 500mg 的量存在。具体的剂量水平包含约 25mg、约 200mg 和约 500mg，优选约 200mg。

- 30 溶剂和抗氧化剂的相对量可以由本领域的技术人员根据所用的具体组合物很容易地进行调整和优化以便取得最佳的结果。然而在更具体的实施方

案中，在优选的溶剂混合物中聚乙二醇与乙醇的重量比在 75:25 - 95:5(w/w) 范围之内，优选 80 : 20(w/w)。优选的聚乙二醇为聚乙二醇 400(PEG 400)，但也可用其它的聚乙二醇，这取决于具体的组合物及其它成分。抗氧化剂的量优选约 0.1%。该组合物更具体的实施方案是，其中化合物(1)以约 25mg - 150mg、或约 150mg - 250mg、或约 250mg - 500mg 的量存在。具体的剂量包括约 25mg、约 200mg 和约 500mg，优选约 200mg。

在另一具体的实施方案中，口服药物组合物包含约 200 mg 化合物(1)和任选地含 0.1 % 抗坏血酸，其中该化合物(1)溶解于聚乙二醇 400/乙醇(75:25 - 95:5, w/w, 优选 80 : 20 w/w)的溶剂混合物中。

10 本发明口服药物组合物可含一种或多种其它活性成分，该其它活性成分例如选自抗病毒剂、免疫调节剂、HCV NS3 蛋白酶的其它抑制剂、HCV 生命周期中另一靶点抑制剂、HIV 抑制剂、HAV 抑制剂、HBV 抑制剂和肝免疫保护剂。这些试剂的例子在上面的定义部分提供。部分这些试剂的具体优选例子列举如下：

15 (1)抗病毒剂：利巴韦林和金刚烷胺。

(2)免疫调节剂：I 类干扰素、II 类干扰素和 pegylated 干扰素。

(3) HCV 生命周期中另一靶点抑制剂，其抑止选自 HCV 解螺旋酶、HCV 聚合酶、HCV IRES 翻译和 HCV NS2-NS3 蛋白酶的靶点。

20 (4) HIV 抑制剂：核苷抑制剂、非核苷抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂、整合酶抑制剂和进入抑制剂。

(5) HBV 抑制剂：抑制 HBV 病毒 DNA 聚合酶的试剂或 HBV 疫苗。

更具体的实施方案包含下列具体组合的组合物：

(a) 含约 25mg - 500mg 化合物(1)、利巴韦林和 α -干扰素的口服药物组合物。

25 (b) 含约 25mg - 500mg 化合物(1)、利巴韦林和 pegylated α -干扰素的口服药物组合物。

本发明实施方案中的药物组合物作为液剂口服给药用于治疗或预防哺乳动物体内的 HCV。这些药物组合物可含任何常规的无毒可药用载体、添加剂或赋形剂。在一些情况下，所述制剂的 pH 可以用可药用酸、碱或缓冲剂进行调节以增强所配制的化合物或其输送形式的稳定性。

本发明的药物组合物可作为溶液口服给药。如有需要，可加入某些甜味

剂和/或调味剂和/或着色剂。用于上述组合物的其它合适赋形剂或载体可见于标准的药物课本，例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”，第19版，Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995。

通常，本发明药物组合物每天给药两次以便给患者提供约 50mg - 1000mg 的化合物(1)或其可药用盐的每日剂量，该每日剂量在降低 HCV 感染患者的 HCV 病毒载量方面是高效的。这种给药方式可用于慢性或急性 HCV 的治疗和用于在下文中描述的各种患病人群的治疗。可以与溶剂结合生产单一剂型的活性成分，其相对量可以变化。典型的制剂含约 5% - 约 95% 活性化合物(w/w)。优选地，这些制剂含约 20% - 约 80% 的活性化合物。

当本发明组合物包含化合物(1)或其可药用盐和一种或多种如上所述的其它治疗剂或预防剂时，所述化合物和所述其它试剂的剂量应为单一治疗方案中正常给药剂量的约 10 - 100%，更优选约 10 和 80%。

II. B 试剂盒

一般实施方案涉及一种试剂盒，其包含：

(a)约 25 mg - 500 mg 化合物(1)或其可药用盐；和

(b)至少一种下述其它试剂：抗病毒剂、免疫调节剂、另一种 HCV NS3 蛋白酶抑制剂、HCV 生命周期中另一靶点的抑制剂、HIV 抑制剂、HAV 抑制剂、HBV 抑制剂或肝免疫保护剂。

化合物(1)或其可药用盐一般在试剂盒中以第一种药物组合物的形式存在，其它试剂一般在试剂盒中以第二种药物组合物的形式存在，任何其它试剂以其它药物组合物的形式存在。在试剂盒中第一、第二等药物组合物可以各自在试剂盒内分开的容器中，或可以在试剂盒内的同一容器中。试剂盒内的药物组合物可以为适合于相同给药途径或不同给药途径的形式。

在另一实施方案中，试剂盒中的药物组合物各自为单位剂量形式。任何常规的剂型都可用于试剂盒药物组合物，例如，片剂、胶囊(例如硬胶囊或软胶囊)、水悬浮液和溶液、或无菌注射制剂如无菌可注射水混悬液或油质混悬液，这些药物组合物可以符合所述剂型的常规方式给药至患者。可使用的软胶囊的例子包含在 EP 649651B1 和美国专利 5,985,321 中公开的软胶囊。

试剂盒内的药物组合物可含任何常规的无毒可药用载体、添加剂或赋形

剂。在一些情况下,所述制剂的 pH 可以用可药用酸、碱或缓冲剂进行调节以增强所配制的化合物或其输送形式的稳定性。如有需要,可加入某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。用于上述组合物的其它合适赋形剂或载体可见于标准药物课本,例如“Remington ' s Pharmaceutical Sciences”,第 19 版,

5 Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995。

本发明的试剂盒可用于 HCV 的组合同治,其中在单独的药物组合物中存在至少两种治疗剂。当患者同时感染 HCV 和 HIV 时,至少一种药物组合物优选地包含至少一种 HIV 抑制剂。当患者同时感染 HCV 和 HAV 时,至少一种药物组合物优选地包含至少一种 HAV 抑制剂。当患者同时感染

10 HCV 和 HBV 时,至少一种药物组合物优选地包含至少一种 HBV 抑制剂。

II. C 治疗和预防 HCV 的方法和应用

在另一实施方案中,本发明涉及通过化合物(1)或其可药用盐制备治疗或预防 HCV 感染哺乳动物的口服药物组合物的用途,其中每天以单剂量或多

15 剂量将约 50mg-1000mg 化合物(1)或其可药用盐给药至所述哺乳动物。其它更具体的剂量范围包含每天给予约 50mg - 300mg、或约 300mg - 500mg、或约 500mg - 1000mg 化合物(1)或其可药用盐。具体日剂量包含约 50mg、约 400mg 和约 1000mg,优选约 400mg。

在另一实施方案中,本发明涉及一种治疗或预防哺乳动物 HCV 感染的方法,其包含每天以单剂量或多剂量将约 50mg-1000mg 化合物(1)或其可药用盐给药至所述哺乳动物。其它更具体的剂量范围包含每天给予约 50mg - 300mg、或约 300mg - 500mg、或约 500mg - 1000mg 化合物(1)或其可药用盐。具体的剂量包含约 50mg、约 400mg 和约 1000mg,优选约 400mg。

在所选择剂量水平的化合物(1)或其可药用盐通常借助于药物组合物给药至患者。所述药物组合物可口服给药、胃肠外给药或通过植入储库给药。

25 优选口服给药或注射给药。

本发明的药物组合物可含任何常规的无毒可药用载体、添加剂或赋形剂。在一些情况下,所述制剂的 pH 可以用可药用酸、碱或缓冲剂进行调节以增强所配制化合物或其输送形式的稳定性。本文中使用的术语肠胃外包括

30 皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、和损伤区的注射或推注操作。

药物组合物可为无菌可注射的制剂，如无菌可注射的水混悬液或油质混悬液的形式。这种混悬液可按照本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂(如吐温 80)和悬浮剂进行配制。

在另一个实施方案中，化合物(1)或其可药用盐以口服药物组合物给药，
5 所述药物组合物包含上述所选剂量的化合物(1)或其可药用盐和至少一种可药用载体或稀释剂。口服药物组合物可以以任何可口服剂型口服给药，该可口服剂型包含但不限于片剂、胶囊(例如，硬胶囊或软胶囊)和水悬浮液和溶液。在为口服应用的片剂的情况下，通常使用的载体包含乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂如硬脂酸镁。对于以胶囊形式的口服给药，有用的稀释剂
10 包含乳糖和干燥玉米淀粉。可应用的软胶囊的例子包含在 EP 649651 B1 和美国专利 5,985,321 中公开的软胶囊。当以水悬浮液口服给药时，活性成分与乳化剂和悬浮剂结合。如有需要，可加入某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

用于上述制剂和组合物的其它合适赋形剂或载体可见于标准药物课本，
15 例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”，第 19 版，Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995。

在具体的实施方案中，所述口服药物组合物包含上述所选剂量的化合物(1)或其可药用盐以及任选地进一步含合适的抗氧化剂，其中所述化合物(1)或其可药用盐溶解于至少一种选自聚乙二醇、乙醇、丙二醇和水或其混合物的溶剂中，该溶剂优选聚乙二醇和乙醇的混合物，所述抗氧化剂例如亚硫酸钠、维生素 E TPGF、没食子酸丙酯或抗坏血酸。抗氧化剂优选抗坏血酸。
20

在另一实施方案中，用于给药的药物组合物进一步含至少一种选自抗病毒剂、免疫调节剂、另一种 HCV NS3 蛋白酶抑制剂、HCV 生命周期中另一靶点抑制剂、HIV 抑制剂、HAV 抑制剂、HBV 抑制剂和肝免疫保护剂的试剂。这些试剂的例子在上面的定义部分提供。部分这些试剂的具体优选例子列举如下：
25

(1)抗病毒剂：利巴韦林和金刚烷胺。

(2)免疫调节剂：I 类干扰素、II 类干扰素和 pegylated 干扰素。

(3)HCV 生命周期中另一靶点抑制剂，其抑止选自 HCV 解螺旋酶、HCV 聚合酶、HCV IRES 翻译和 HCV NS2-NS3 蛋白酶的靶点。
30

(4)HIV 抑制剂：核苷抑制剂、非核苷抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合抑制

剂、整合酶抑制剂和进入抑制剂。

(5)HBV 抑制剂：抑制 HBV 病毒 DNA 聚合酶的试剂或 HBV 疫苗。

本发明的应用和方法可用于治疗或预防各种患者群的 HCV 感染，例如：

I. 感染 HCV 基因型 1 变种的患者；

5 II. 感染 HCV 的非基因型 1 变种的患者；

III. 患急性 HCV 感染的患者；

IV. 患慢性 HCV 感染的患者；

V. 这样的患者：当化合物(1)或其可药用盐第一次给药到所述患者时，患者体内的 HCV 病毒载量小于每 ml 血浆二百万份复制。

10 VI. 这样的患者：当化合物(1)或其可药用盐第一次给药到所述患者时，患者体内的 HCV 病毒载量等于或高于每 ml 血浆二百万份复制。

VII. 无肝纤维化的患者。

VIII. 患轻微、中度或严重肝纤维化或硬化的患者。

15 IX. 包含例如非洲裔美国人、高加索人、亚洲人等各种人种的成人、儿童、男性和女性的患者。

X. 在化合物(1)或其可药用盐第一次给药时感染上 HCV 的患者。

XI. 在化合物(1)或其可药用盐第一次给药时与 HCV 接触过但没有感染上 HCV 的患者。

XII. 在化合物(1)或其可药用盐第一次给药时未接触过 HCV 的患者。

20 XIII. 在化合物(1)或其可药用盐第一次给药时感染上 HCV 但没有感染其它病毒的患者。

XIV. 在化合物(1)或其可药用盐第一次给药到所述患者时同时感染上 HCV 和 HIV 的患者。

25 XV. 在化合物(1)或其可药用盐第一次给药到所述患者时同时感染上 HCV 和 HAV 的患者。

XVI. 在化合物(1)或其可药用盐第一次给药到所述患者时同时感染上 HCV 和 HBV 的患者。

XVII. 以前不曾进行 HCV 感染的治疗的患者。

30 XVIII. 以前曾经进行 HCV 感染的治疗但要么对所述在先治疗没有反应要么在所述在先治疗结束后复发的患者。

当然，接受治疗的患者一般同时属于以上列举的若干患病人群。例如，

具有下列组合特征的患者可考虑作为可进行治疗的患者类型的例子：

- (1)有慢性 HCV 基因型 1 变种感染而没有肝纤维化的患者；
- (2)有慢性 HCV 基因型 1 变种感染并有轻微或中度肝纤维化的患者；
- (3)有慢性 HCV 基因型 1 变种感染并有严重的肝纤维化或硬化的患者；
- 5 (4)有急性 HCV 基因型 1 变种感染而有没有肝纤维化的患者；
- (5)有急性 HCV 基因型 1 变种感染并有轻微或中度肝纤维化的患者；
- (6)有急性 HCV 基因型 1 变种感染并有严重的肝纤维化或硬化的患者；

具有其它上面列举的 I - XVIII 患病人群特征的组合的患者当然应考虑在本发明的范围内。

- 10 对于同时感染 HCV 和 HIV 的患者(XIV 类患者)，所述应用和方法可进一步包含另外给所述患者应用至少一种治疗 HIV 感染有效量的 HIV 抑制剂。HIV 抑制剂的例子在上面的定义部分作了陈述。具体的优选例子有：核苷抑制剂、非核苷抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂、整合酶抑制剂和进入抑制剂或它们的组合(例如 HAART)。

- 15 对于同时感染 HCV 和 HAV 的患者(XV 类患者)，所述应用和方法可进一步包含另外给所述患者应用至少一种治疗 HAV 感染有效量的 HAV 抑制剂。HAV 抑制剂的例子在上面的定义部分作了陈述。

- 对于同时感染 HCV 和 HBV 的患者(XVI 类患者)，所述应用和方法可进一步包含另外给所述患者应用至少一种治疗 HBV 感染有效量的 HBV 抑制剂。HBV 抑制剂的例子在上面的定义部分作了陈述。具体的优选例子有：
20 抑制 HBV 病毒 DNA 聚合酶的试剂或 HBV 疫苗。

可以应用本发明的用途和方法以取得在患者体内 HCV 病毒载量减少方面的不同水平，在一些情况下可高达 3 个对数的减少，这取决于多种因素如患者的具体情况和治疗中所使用的化合物(1)或其可药用盐的剂量。

- 25 以病毒载量的减少为基础的优选实施方案如下：

I. 其中在第一次将化合物(1)或其可药用盐给药到患者后的 48 小时时，患者体内的 HCV 病毒载量比第一次将化合物(1)给药到所述的患者时患者体内的 HCV 病毒载量低至少 1 个对数。

- II. 其中在第一次将化合物(1)或其可药用盐给药到患者后的 48 小时时，
30 患者体内的 HCV 病毒载量比第一次将化合物(1)给药到所述的患者时患者体内的 HCV 病毒载量低至少 2 个对数。

III. 其中在第一次将化合物(1)或其可药用盐给药到患者后的 48 小时时, 患者体内的 HCV 病毒载量比第一次将化合物(1)给药到所述的患者时患者体内的 HCV 病毒载量低至少 3 个对数。

用于任何具体患者的具体的最佳剂量和治疗方案当然取决于各种因素, 包含年龄、体重、总的健康状态、性别、饮食、给药时间、排泄速度、药物组合、感染的严重程度和过程、患者对感染的处置和治疗医生的判断。一般治疗从基本上低于最佳剂量的小剂量开始。此后, 剂量小增量地增加直到达到在该情况下的最佳效果。总之, 将化合物按最期望的浓度水平给药, 该浓度一般能提供有效的抗病毒效果而不产生任何不良或有害的副作用。

10 本发明的应用和方法的其它具体实施方案包括下列:

I. 一种应用或方法, 其中所述患者为人, 每天将约 50 - 1000mg, 例如约 300 - 500 mg, 例如约 400 mg 化合物(1)给药到所述的人, 其中人体内的 HCV 为基因型 1 变种, 该人体内的 HCV 感染为慢性 HCV 感染, 且在第一次将化合物(1)给药到人后的 48 小时时, 人体内的 HCV 病毒载量比第一次将化合物(1)给药到所述的人时人体内的 HCV 病毒载量低至少 1 个对数。

II. 上述 I 中的应用或方法, 其中在第一次将化合物(1)给药到人后的 48 小时时, 人体内的 HCV 病毒载量比第一次将化合物(1)给药到所述的人时人体内的 HCV 病毒载量低至少 2 个对数。

III. 上述 I 中的应用或方法, 其中在第一次将化合物(1)给药到人后的 48 小时时, 人体内的 HCV 病毒载量比第一次将化合物(1)给药到所述的人时人体内的 HCV 病毒载量低至少 3 个对数。

可考虑组合治疗, 其中化合物(1)或其可药用盐与至少一种选自下述的其它试剂共同给药: 抗病毒剂、免疫调节剂、另一种 HCV NS3 蛋白酶抑制剂、HCV 生命周期中另一靶点抑制剂、HIV 抑制剂、HAV 抑制剂、HBV 抑制剂和肝免疫保护剂。这些试剂的例子在上面的定义部分提供。这些其它试剂可与化合物(1)或其可药用盐组合形成单一药物剂型。另外这些其它试剂可作为多剂型的一部分单独给药到患者, 例如使用如上所述的试剂盒。这些其它试剂可在化合物(1)其可药用盐给药之前、给药的同时或给药之后给药。

30 II. D 化合物(1)用于 HCV 分析法的验证和 HCV 分析对照的应用

在另一实施方案中, 本发明涉及一种用于验证分析法的方法, 其中分析

法是用以检测一种或多种物质单独或组合使用时抑制 HCV 复制的分析法，所述用于验证分析法的方法包含：a)在所述分析法中运用对照物质，其中对照物质包含下面的化合物(1)或其可药用盐，以及 b)测定该分析法中所述对照物质抑制 HCV 复制的活性。在该实施方案中，式(1)化合物或其可药用盐用于确定所述评估分析法能否用于测量抑制 HCV 复制的活性。任选地，该验证过程中的其它步骤可包含将步骤(b)中测定的所述对照物质的所述抑制 HCV 复制活性与用不同的分析法测定的所述对照物质抑制 HCV 复制活性进行比较。该其它步骤是有用的，例如通过与已知的标准分析法中获得的结果比较来评价测定物质抑制 HCV 复制的活性中评估分析法的准确性。

另一实施方案涉及一种分析法，其中该方法用于检测一种或多种物质单独或组合使用时抑制 HCV 复制相对效果，该方法包含：a)在分析法中运用所述物质，其中所述分析法用于测定物质能否抑制 HCV 复制；b)在所述分析法中测定所述物质的抑制 HCV 复制活性；以及 c)将所述抑制 HCV 复制活性与在相同或不同分析法中测定的对照物质抑制 HCV 复制活性相比较，其中对照物质包含下面化合物(1)或其可药用盐。在该方法中，使用式(1)化合物或其可药用盐作为对照物质以测定待测物质抑制 HCV 复制的相对效果。也就是说，将分析的结果相比较以确定是否待测物质在抑制 HCV 复制方面是比式(1)化合物或其可药用盐更有效、还是效果要差或效果相等。

在上述讨论到的 HCV 分析的验证和 HCV 分析对照的实施方案中，用于测定抑制 HCV 复制的活性的分析可以是体外分析如基于细胞的分析，或体内分析如基于动物的分析。可以认为在人体内的试验是一种基于动物的分析。

为了更充分了解本发明，列出以下的实施例。这些实施例是用来举例说明本发明的实施方案，而决不能理解为限制本发明的范围。

III. 实施例

A. 药物组合物

几种组合物可以以化合物(1)粉末的口服溶液的形式配制，其中化合物(1)粉末溶解于 PEG 400:乙醇=80:20 w/w 的混合溶剂中，如下：

溶剂 1

物质: PEG 400

体积: 每小瓶 14 ml

溶剂 2

5 物质: 无水乙醇(无水的[PhEur III/USP XXIV])

体积: 5 ml 加入到溶剂 1 中

重建散装溶剂(Reconstitution Bulk Solvent)

物质: PEG 400 :乙醇 80% - 20%混合物(w/w, 赋形剂)

10 体积: 19 ml (14ml PEG 400 + 5ml 无水乙醇)

重建的体积: 每一给药小瓶 5 ml

散装溶剂配制(PEG 400 :乙醇 = 80:20, W/ W):

15 将针附着在 5 mL 注射器上抽取 5 mL 乙醇; 将针尖置入装有 14mL PEG 400 小瓶的内壁向小瓶中轻轻挤出 5 mL 乙醇; 立即封闭小瓶以防止乙醇蒸发; 振摇小瓶至少 15 秒; 使用前放置小瓶 5 分钟或直到溶剂中不再有气泡时。

溶液配制说明:

20 1. 从装有溶剂的小瓶上卸下聚四氟乙烯帽, 用 Adapta cap(蓝色)替换之。
2. 拧紧在装有溶剂的小瓶上的 Adapta 帽。不要用力拧得太紧。旋开 1/4 转以防止形成真空。

3. 用 5ml Baxta 口服给药注射器, 抽取 5 mL 散装溶剂。不要将溶剂推回到小瓶中。

25 4. 取含适量化合物(1)粉末的小瓶, 其中化合物(1)的量适合于所选择的个体的强度。

注意: 化合物(1)粉末极易附着于小瓶的壁和帽上。在给小瓶盖帽时, 在硬面上轻敲小瓶若干次使粉末下落到小瓶中以使任何可能的损失减到最小。在卸下封盖时, 慢慢卸下并使聚四氟乙烯的一面向上以使任何可能的、可能附着于封盖内面的药物损失减到最小。

30 5. 小心地从装有化合物(1)粉末的小瓶上卸下聚四氟乙烯帽。

6. 将注射器的尖端置于小瓶壁上小心缓慢地将散装溶剂引入到粉末小

瓶中并沿小瓶壁向下注入(不要径直注入小瓶中, 因为粉末可能被驱逐出小瓶)。

7. 小心地再盖上聚四氟乙烯帽。

8. 用铝箔包封小瓶。

5 注意: 该溶液是光敏的。避开日光直射并尽可能用铝箔包封。

9. 用手强烈振摇小瓶 10 分钟。让粉末下沉 10 分钟。再一次强烈振摇小瓶 3 分钟。让小瓶静置 2 分钟。若仍然有颗粒, 则再一次用手强烈振摇 3 分钟或直到所有的粉末溶解。

10. 让小瓶直立大约 2 分钟以使溶液沿小瓶壁下流。

10

口服的剂量溶液实施例

以下是按上面描述的方法配制的口服剂量溶液的实施例:

溶液 1:

15 单位强度: 25 mg/3 ml
 浓度: 8.33 mg/ml
 每一小瓶的量: 41.7 ml
 日剂量: 6 ml 中含 50 mg

溶液 2:

20 单位强度: 200 mg/3 ml
 浓度: 66.7 mg/ml
 每一小瓶的量: 333.3 ml
 日剂量: 6 ml 中含 400 mg

溶液 3:

25 单位强度: 500 mg/3 ml
 浓度: 166.7 mg/ml
 每一小瓶的量: 833.3 ml
30 日剂量: 6 ml 中含 1000 mg

B. 口服剂量溶液的给药

口服溶液的给药方法描述如下：

1. 从装有重建溶液的小瓶上小心地卸下聚四氟乙烯帽并用 Adapta 帽
5 (蓝色)替换。
2. 拧紧装有重建溶液的小瓶上的 Adapta 帽。不要用力拧得太紧。旋开
1/4 转以防止形成真空。
3. 将 5 mL Baxta 口服给药注射器附着在 Adapta 帽的端口上。
4. 使有封盖的小瓶倒置 1 - 2 分钟以允许溶液完全排出。
- 10 5. 取 3 mL 的重建溶液并将蓝色尖端帽置于注射器末端以防止漏出。
6. 一旦配制好，就可立即使用该药剂或可将其在室温下储存至 3 小时，
条件是注射器用铝箔完全包裹以防止光照。
7. 卸下尖端帽并让患者口服该药剂。