



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114786648 A

(43) 申请公布日 2022. 07. 22

(21) 申请号 202080085115.9

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105

(22) 申请日 2020.12.07

专利代理师 许斐斐

(30) 优先权数据

62/945,412 2019.12.09 US

62/982,305 2020.02.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.06.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/061582 2020.12.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/116872 EN 2021.06.17

(71) 申请人 ViiV保健公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 N.阿哈文 K.楚 E.韦尔苏伊森

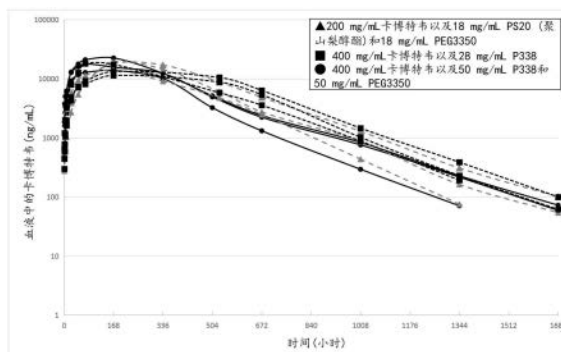
权利要求书3页 说明书30页  
序列表2页 附图4页

(54) 发明名称

包含卡博特韦的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及人免疫缺陷病毒 (HIV) 治疗。具体而言,本发明涉及包含卡博特韦或其药学上可接受的盐、聚乙二醇和泊洛沙姆的药物组合物,其可用作长效HIV治疗。



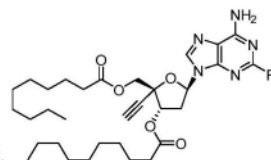
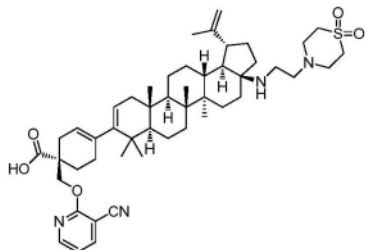
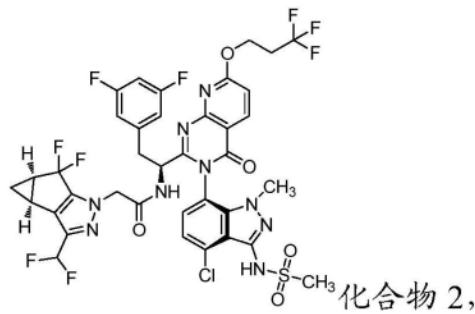
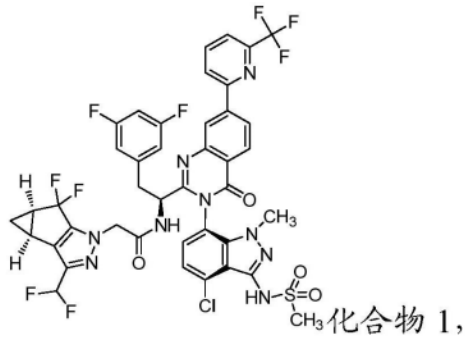
1. 药物组合物,其包含卡博特韦或其药学上可接受的盐、聚乙二醇和泊洛沙姆。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述聚乙二醇为聚乙二醇3350。
3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆407、泊洛沙姆237或泊洛沙姆338。
4. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆407或泊洛沙姆338。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述聚乙二醇是聚乙二醇3350,所述泊洛沙姆是泊洛沙姆407。
6. 根据权利要求1至4中任一项所述的药物组合物,其中所述聚乙二醇是聚乙二醇3350,所述泊洛沙姆是泊洛沙姆338。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述卡博特韦以中值粒径为约0.1至10 $\mu\text{m}$ 的颗粒形式存在。
8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述卡博特韦以中值粒径为约0.15至0.25 $\mu\text{m}$ 的颗粒形式存在。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物还包含甘露糖醇。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含浓度为350至600mg/mL的卡博特韦。
11. 根据权利要求10所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含浓度为350至500mg/mL的卡博特韦。
12. 根据权利要求11所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含浓度为380至420mg/mL的卡博特韦。
13. 根据权利要求12所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含浓度为约400mg/mL的卡博特韦。
14. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含浓度为4至50mg/mL的泊洛沙姆。
15. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含浓度为5至50mg/mL的聚乙二醇。
16. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物是肠胃外药物组合物。
17. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物适合用作可注射组合物。
18. 在有需要的人中治疗或预防人免疫缺陷病毒(HIV)的方法,其包括向所述人施用治疗有效量的如权利要求1至17中任一项所定义的药物组合物。
19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述方法包括皮下或肌内施用所述药物组合物的步骤。
20. 根据权利要求18或19所述的方法,其中将约1mL至约3mL的所述药物组合物施用于所述人。
21. 根据权利要求18至20中任一项所述的方法,其中所述方法包括将所述药物组合物

每月一次、每2个月一次或每3个月一次施用于所述人。

22. 根据权利要求18至20中任一项所述的方法,其中所述方法包括每月一次向人皮下施用1至1.5mL的所述药物组合物。

23. 根据权利要求18至20中任一项所述的方法,其中所述方法包括每3个月一次向所述人肌内施用2.5至3mL的所述药物组合物。

24. 根据权利要求18至23中任一项所述的方法,其中所述方法包括将所述药物组合物与N6-LS,



组合施用。

25. 权利要求1至17中任一项所定义的药物组合物,其用于治疗或预防HIV。

26. 根据权利要求25所述使用的药物组合物,其中将所述药物组合物肌内或皮下施用于人。

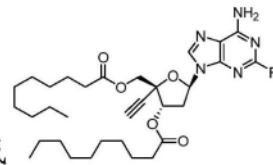
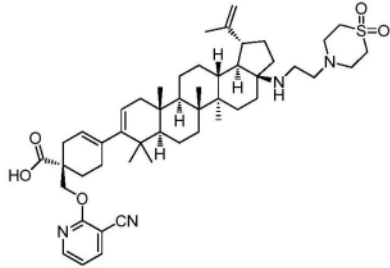
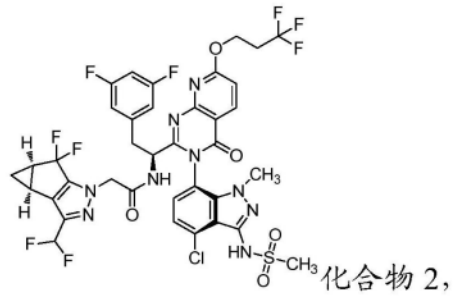
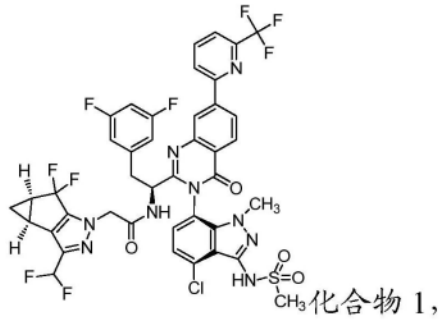
27. 根据权利要求25或26所述使用的药物组合物,其中将约1mL至约3mL的所述药物组合物施用于人。

28. 根据权利要求25至27中任一项所述使用的药物组合物,其中所述药物组合物每月一次、每2个月一次或每3个月一次施用。

29. 根据权利要求25至28中任一项所述使用的药物组合物,其中每月一次皮下施用1至1.5mL的所述药物组合物。

30. 根据权利要求25至29中任一项所述使用的药物组合物,其中每3个月一次肌内施用2.5至3mL的所述药物组合物。

31. 根据权利要求25至30中任一项所述的使用的药物组合物,其中所述药物组合物与N6-LS,



组合施用。

32. 制备根据权利要求1至17中任一项的药物组合物的方法,其中所述方法包括将卡博特韦或其药学上可接受的盐与聚乙二醇和泊洛沙姆接触。

33. 试剂盒,其包含卡博特韦或其药学上可接受的盐、聚乙二醇和泊洛沙姆。

## 包含卡博特韦的药物组合物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及人免疫缺陷病毒(HIV)治疗。具体而言,本发明涉及HIV的长效治疗。

### 背景技术

[0002] 患有HIV感染的患者通常经历复杂治疗方案,其涉及每天以规则间隔服用多个丸剂。患者不依从为伴随这些复杂HIV治疗方案的已知问题,且可导致出现HIV的多重抗药性病毒株的出现。

[0003] 长效肠胃外制剂(parenteral)的应用已在临床实践中确立了数十年,尤其在避孕、抗精神病药和鸦片剂成瘾领域中。最近,已探索用于治疗 and 预防HIV的长效肠胃外制剂。已提出长效可注射剂作为克服在HIV治疗方案的不依从问题的方法。长效可注射制剂处于临床开发中,且临床研究已证明注射之后的长期暴露( $\geq 30$ 天),使得能够以每月一次间隔给药。

[0004] 期望获得可注射悬浮液,其具有高浓度抗HIV药物以便以较低频率给药并克服HIV治疗方案的不依从问题,同时保持注射体积与先前HIV治疗方案相同以便维持患者体验。高浓度悬浮液通常遭受难以再悬浮和粒度(particle size)生长问题。

[0005] 本领域需要治疗HIV的长效可注射剂,其可以更少的间隔给药同时仍实现相同患者体验并克服高浓度悬浮液的已知困难。

### 发明内容

[0006] 根据本发明的第一方面,提供了药物组合物,其包含卡博特韦(cabotegravir)或其药学上可接受的盐、聚乙二醇(PEG)和泊洛沙姆。

[0007] 根据本发明的第二方面,提供了用于治疗或预防有需要的人的人免疫缺陷病毒(HIV)的方法,其包含向该人施用治疗有效量的如本文所定义的药物组合物。

[0008] 根据本发明的第三方面,提供如本文所定义的药物组合物,其用于治疗或预防HIV。

[0009] 根据本发明的另一方面,提供了试剂盒,其包含卡博特韦或其药学上可接受的盐、聚乙二醇和泊洛沙姆。

[0010] 本发明的组合物可能在数个方面中有利。本发明的组合物允许高浓度卡博特韦存在于组合物中。目前不存在药物浓度高于312mg/mL的市售悬浮液。当考虑用于任何医药用途的市售悬浮液时,具有最高药物浓度的悬浮液为ARISTADA INITIO(月桂酰阿立哌唑(aripipazole lauroxil),用于治疗患有精神分裂症的成人)和INVEGA TRINZA(棕榈酸帕潘立酮(paliperidone palmitate),用于治疗患有精神分裂症的成人),其固体药物浓度分别为281.25mg/mL和312mg/mL。本发明的组合物使得高达600mg/mL卡博特韦能够存在于组合物中(例如约400mg/mL)。

[0011] 与已知HIV治疗相比,本发明的组合物所允许的卡博特韦高浓度允许浓缩物以较低频率向患者施用。本发明的组合物还展现粒度稳定性并能够在储存之后实现再悬浮。

## 附图说明

[0012] 图1显示两种悬浮液的再悬浮的比较,图1A显示包含卡博特韦、P338(泊洛沙姆)和PEG3350的悬浮液(左侧),图1B显示包含卡博特韦、P338和科利当(Kollidon) 12(聚乙烯吡咯烷酮)的悬浮液(右侧)。左侧小瓶显示基本上透明的小瓶底部,表明悬浮液经再悬浮和倾析。右侧小瓶显示小瓶底部,其中悬浮物黏着于小瓶底部,表明未实现再悬浮。

[0013] 图2显示10mg/kg肌肉施用以下物质后个体大鼠血液中的卡博特韦浓度:200mg/mL卡博特韦以及18mg/mL PS20(聚山梨醇酯)和18mg/mL PEG3350(▲);400mg/mL卡博特韦以及28mg/mL P338(■);或400mg/mL卡博特韦以及50mg/mL P338和50mg/mL PEG3350(●)。制剂还含有甘露糖醇(14至30mg/mL)用于张度(tonicity)调节。每种制剂使用3只大鼠。

[0014] 图3显示10mg/kg皮下施用400mg/mL卡博特韦以及50mg/mL P338、50mg/mL PEG3350和30mg/mL甘露糖醇(●)之后,个体大鼠血液中的卡博特韦浓度。使用3只大鼠。

[0015] 图4显示悬浮液的显微图像。图4A(左侧)显示悬浮液3a,其在30°C/65%RH直立储存6个月之后完全再悬浮。图4B(右侧)显示悬浮液2a,其在30°C/65%RH直立储存6个月之后未再悬浮。

[0016] 发明内容

[0017] 定义

[0018] 如本文所用,术语“药物组合物”意指适合于药物用途的组合物。

[0019] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指保留本主题化合物的所需生物活性且展现极小非所需毒理效应的盐。这些药学上可接受的盐可在化合物最终分离和纯化期间原位制备,或通过使纯化的化合物以其游离酸或游离碱形式分别与合适的碱或酸分开反应来制备。

[0020] 药学上可接受的盐包括尤其Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19中所描述的盐,或P H Stahl和C G Wermuth编辑, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 第二版, Stahl/Wermuth: Wiley-VCH/VHCA, 2011(参见<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html>)中所描述的盐。

[0021] 适合的药学上可接受的盐可包括酸或碱加成盐。本发明的适合的药学上可接受的盐包括碱加成盐。

[0022] 代表性药学上可接受的碱加成盐包括但不限于铝、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇(TRIS, 氨丁三醇)、精氨酸、苯明青霉素(benethamine) (N-苯甲基苯乙基胺)、苜星青霉素(benzathine) (N,N'-二苯甲基乙二胺)、双(2-羟乙基)胺、铋、钙、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、克立咪唑(clemizole) (1-对氯苯甲基-2-吡咯烷-1'-基甲基苯并咪唑)、环己胺、二苯甲基乙二胺、二乙胺、二乙基三胺、二甲胺、二甲基乙醇胺、多巴胺、乙醇胺、乙二胺、L-组氨酸、铁、异喹啉、勒皮啉(lepidine)、锂、赖氨酸、镁、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)、哌嗪、哌啶、钾、普鲁卡因(procaine)、奎宁(quinine)、喹啉(quinoline)、钠、锶、叔丁胺和锌。

[0023] 如本文所用,术语“治疗(treatment/treating)”是指减轻特定病症,消除或减少病症的症状,减缓或消除病症的进展、侵袭或扩散和减少或延迟先前患病受试者的病症复发。

[0024] 如本文所用,术语“预防(prevention/preventing)”是指排除特定病症或病症的

症状。

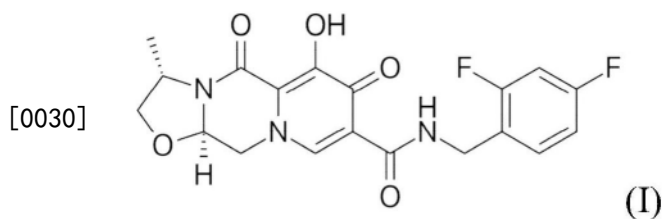
[0025] 发明说明

[0026] 本发明提供包含卡博特韦或其药学上可接受的盐、聚乙二醇和泊洛沙姆的药物组合物。

[0027] 本文所描述的药物组合物可通过任何适当途径施用。在优选的实施方案中，组合物肠胃外施用(包括皮下、肌内、静脉内或皮内)。在一个实施方案中，组合物肌内施用。在另一个实施方案中，组合物皮下施用。

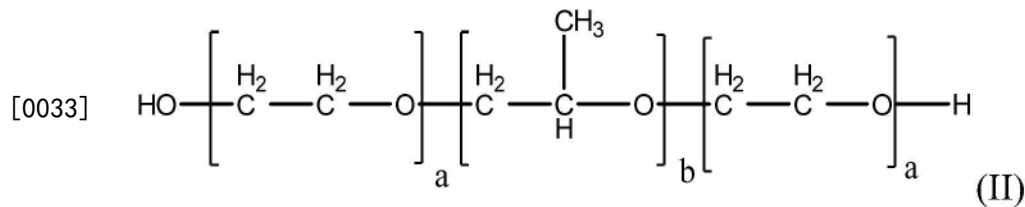
[0028] 卡博特韦(N-((2,4-二氟苯基)甲基)-6-羟基-3-甲基-5,7-二氧亚基-2,3,5,7,11,11a六氢(1,3)噁唑并(3,2-a)吡啶并(1,2-d)吡嗪-8-甲酰胺)描述于US8,129,385中实施例Z-1中,该实施例以引用的方式并入本文中。卡博特韦为对宽范围HIV-1病毒株展现亚纳摩尔效力和抗病毒活性的整合酶链转移抑制剂(INSTI)。口服施用卡博特韦已展现可接受安全性和耐受性概况、长半衰期和极少药物-药物相互作用。已证明卡博特韦在口服和肠胃外剂型中均有效治疗和预防HIV,参见例如Margolis DA,Brinson CC,Eron JJ等人744 and Rilpivirine as Two Drug Oral Maintenance Therapy:LAI116482 (LATTE) Week 48 Results.21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2014年3月3日-6日;Boston,MA,Margolis DA,Podzamczar D,Stellbrink H-J等人 Cabotegravir+Rilpivirine as Long-Acting Maintenance Therapy:LATTE-2Week 48Results.21st International AIDS Conference;2016年7月18日-22日;Durban,South Africa,摘要THAB0206LB.Levin:Conference reports for National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP);2016,和Markowitz M, Frank I, Grant R等人ECLAIR:Phase 2A Safety and PK Study of Cabotegravir LA in HIV-Uninfected Men.摘要呈现于:23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI);2016年2月22日-25日;Boston,MA。

[0029] 卡博特韦由式(I)表示:



[0031] 在本发明的实施方案中,卡博特韦以游离酸形式存在于药物组合物中。

[0032] 本发明的组合物包含泊洛沙姆。泊洛沙姆为非离子三嵌段共聚物,由聚氧丙烯(聚环氧丙烷)中央疏水链与两个聚氧乙烯(聚乙二醇)亲水链侧接构成。泊洛沙姆由式II表示。泊洛沙姆还以商标名Synperonics、普朗尼克(Pluronic)和Kolliphor为人所知。泊洛沙姆通常用字母“P”后接三个数字命名,前两个数字×100给出聚氧丙烯核的近似分子量,最后一个数字×10给出聚氧乙烯含量百分比(例如P407=具有4,000g/mol的聚氧丙烯分子质量和70%聚氧乙烯含量的泊洛沙姆)。



[0034] 在本发明的实施方案中,泊洛沙姆可具有2000至5000g/mol的聚氧丙烯分子质量,和60%至90%的聚氧乙烯含量。本发明的实施方案中,泊洛沙姆可为P237、P338或P407(这些泊洛沙姆的a和b值可见于表1)。P237、P338和P407可商购。

[0035]

泊洛沙姆	a	b
P237	64	37
P338	141	44
P407	101	56

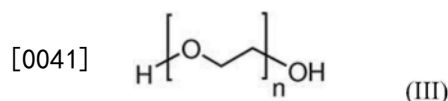
[0036] 表1

[0037] 在本发明的实施方案中,泊洛沙姆为P237。在一个实施方案中,泊洛沙姆为P407。在一个实施方案中,泊洛沙姆为P338。

[0038] 期望在组合物中具有高浓度卡博特韦(例如约400或约500mg/mL的卡博特韦浓度)。发明人已发现,在组合物中使用泊洛沙姆允许高浓度卡博特韦存在于药物组合物中。卡博特韦以颗粒形式存在于组合物中。发明人已发现,在高颗粒浓度,存在较多颗粒与颗粒相互作用。这些颗粒与颗粒相互作用可导致不稳定悬浮液。泊洛沙姆具有疏水链和亲水链两者。认为泊洛沙姆的疏水聚氧丙烯链吸附至卡博特韦颗粒表面上,并因此在颗粒之间提供立体位阻。这提供了抗颗粒聚集或絮凝的稳定。认为聚乙二醇链通过立体位阻提供稳定,因此允许较高浓度卡博特韦存在于总组合物中,并使通常与高颗粒浓度相关的颗粒与颗粒相互作用降至最低。

[0039] 发明人已发现,使用泊洛沙姆P237、P407或P338为本发明的药物组合物提供增强的物理稳定性。在不希望受理论束缚的情况下,认为此增强的稳定性来自以下事实:相比于其他可商购的泊洛沙姆,P237、P407和P338包含更多聚乙二醇链。

[0040] 本发明的药物组合物还包含聚乙二醇(PEG)。PEG为环氧乙烷的聚合物且由式(III)表示:



[0042] 在本发明的实施方案中,n可为任何适合的数字。在本发明的实施方案中,PEG的数均分子量( $M_n$ )为1000至8000g/mol。在本发明的实施方案中,PEG的 $M_n$ 为2500至5000g/mol。在本发明的实施方案中,PEG的 $M_n$ 为3000至4000g/mol。在本发明的实施方案中,PEG的 $M_n$ 为3100至3700g/mol。在本发明的实施方案中,PEG为PEG 3350,即PEG的 $M_n$ 为3350g/mol。PEG3350可商购。

[0043] 在不希望受理论束缚的情况下,发明人认为PEG充当本发明的组合物中的稳定剂,与泊洛沙姆中所存在的PEG链一起进一步使卡博特韦稳定。作为非吸附性聚合物,认为PEG通过提高粘度和在悬浮液中的颗粒之间提供立体排斥来使本发明的组合物稳定。

[0044] PEG与泊洛沙姆的组合使得上文所描述的高卡博特韦浓度能够实现。这使得本发

明的组合物能够治疗患者的HIV长达6个月。在一个实施方案中,本发明的组合物可治疗患者的HIV长达3个月,因此使得能够每月、每2个月或每3个月给药一次。在一个实施方案中,向患者递送约1mL至3mL的药物组合物。与已知和提出的卡博特韦组合物相比,本发明允许在较不频繁给药的情况下向患者递送较高剂量,同时保持注射体积与先前产品相同。

[0045] 在本发明的实施方案中,组合物包含卡博特韦、聚乙二醇3350和泊洛沙姆407。在本发明的替代实施方案中,药物组合物包含卡博特韦、聚乙二醇3350和泊洛沙姆338。在本发明的替代实施方案中,药物组合物包含卡博特韦、聚乙二醇3350和泊洛沙姆237。

[0046] 在本发明的实施方案中,药物组合物包含350至600mg/mL卡博特韦。在本发明的实施方案中,药物组合物包含350至500mg/mL卡博特韦。在另一个实施方案中,药物组合物包含380至420mg/mL卡博特韦。在另一个实施方案中,药物组合物包含约400mg/mL卡博特韦。在替代实施方案中,药物组合物包含约500mg/mL卡博特韦。

[0047] 在一个实施方案中,药物组合物包含4至50mg/mL的泊洛沙姆浓度。在另一个实施方案中,药物组合物包含20至50mg/mL的泊洛沙姆浓度。在一个实施方案中,药物组合物包含30至40mg/mL的泊洛沙姆浓度。在另一个实施方案中,药物组合物包含35至40mg/mL的泊洛沙姆浓度。

[0048] 如上文所描述,泊洛沙姆中的PEG链通过立体位阻提供稳定,因此有可能组合物中可存在0mg/mL PEG。然而,包含泊洛沙姆和PEG的组合物为组合物提供额外稳定性,尤其粒度稳定性,且为优选的。本文公开了包含0至50mg/mL的聚乙二醇浓度的药物组合物。

[0049] 在本发明的实施方案中,药物组合物包含大于0至75mg/mL的聚乙二醇浓度。在另一个实施方案中,药物组合物包含5至50mg/mL的PEG浓度。在另一个实施方案中,药物组合物包含20至40mg/mL的聚乙二醇浓度。在另一个实施方案中,药物组合物包含30至40mg/mL的聚乙二醇浓度。在另一个实施方案中,药物组合物包含32至38mg/mL的聚乙二醇浓度。

[0050] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含卡博特韦或其药学上可接受的盐、>0至75mg/mL PEG和4至50mg/mL泊洛沙姆。

[0051] 在本发明的实施方案中,药物组合物如表2a中所描述:

成分	浓度(mg/mL)
卡博特韦	约 400.0
泊洛沙姆 338	4 – 50
聚乙二醇 3350	>0 – 75
甘露糖醇	调节为等张, 在 285 - 310 mOsmol/kg 内)

[0052] 表2a

[0053] 在一个实施方案中,药物组合物如表2b中所描述:

成分	浓度(mg/mL)	较低允许浓度(mg/mL)	较高允许浓度(mg/mL)
[0055] 卡博特韦	400	320	500
泊洛沙姆 338	38	30	47.5
聚乙二醇 3350	35	28	43.7
甘露糖醇	20	16	25

[0056] 表2b

[0057] 在另一个实施方案中,组合物如表2c中所描述:

成分	浓度(mg/mL)	
[0058]		
[0059] 卡博特韦	约 500.0	约 500.0
泊洛沙姆 338	35 - 50	--
泊洛沙姆 407	--	35 - 50
聚乙二醇 3350	>0 - 75	>0 - 75
甘露糖醇	40 (调节为等张, 在 285 - 310 mOsmol/kg 内)	40 (调节为等张, 在 285 - 310 mOsmol/kg 内)

[0060] 表2c

[0061] 本发明的药物组合物包含结晶卡博特韦的颗粒。在一个实施方案中,中值粒径(median particle diameter)为0.1 $\mu$ m至10.0 $\mu$ m。在另一个实施方案中,中值粒径在0.1 $\mu$ m与0.4 $\mu$ m之间。在另一个实施方案中,中值粒径为0.15 $\mu$ m至0.25 $\mu$ m。在另一个实施方案中,中值粒径为约0.2 $\mu$ m。发明人已发现,相比于粒度较大的组合物,中值粒径为0.15 $\mu$ m至0.25 $\mu$ m,例如约0.2 $\mu$ m的组合物具有改善的再悬浮(如此处所使用,“再悬浮”意指将沉降产物分散至自由流动悬浮液中)。中值粒径可通过任何适合的方法测量,例如中值粒径可通过如本文实施例章节中所描述的激光衍射(Malvern Mastersizer 3000)测量。

[0062] 本发明的药物组合物可随时间推移保持其粒度。这是有利的,因为粒度增加可导致不良的再悬浮。不良的再悬浮可例如使健康护理专业人员难以从例如小瓶或烧瓶抽取药物组合物。粒度稳定性被认为对于再悬浮组合物随时间推移很重要,并降低改变药代动力学的风险。

[0063] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含卡博特韦或其药学上可接受的盐、>0至75mg/mL PEG和4至50mg/mL泊洛沙姆,其中卡博特韦的中值粒径为0.1 $\mu$ m至10.0 $\mu$ m。

[0064] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含卡博特韦或其药学上可接受的盐、>0至75mg/mL PEG和4至50mg/mL泊洛沙姆,其中卡博特韦的中值粒径为0.15 $\mu$ m至0.25 $\mu$ m。

[0065] 在一个实施方案中,本发明的组合物进一步包含张度调节剂。张度调节剂可选自任何适合的张度调节剂。在本发明的实施方案中,张度调节剂将张度调节为在250至

350mOsmol/kg内。在另一个实施方案中,张度调节剂将张度调节为在285至310mOsmol/kg内。在一个实施方案中,甘露糖醇用作张度调节剂。在本发明的实施方案中,甘露糖醇将张度调节为在250至350mOsmol/kg内。在另一个实施方案中,甘露糖醇将张度调节为在285至310mOsmol/kg内。在本发明的实施方案中,甘露糖醇以15至30mg/mL的浓度存在于药物组合物中。

[0066] 在一个实施方案中,本发明的组合物的pH为约4或更大。如果组合物通过注射施用,则为约4或更高的pH减少患者疼痛。

[0067] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物进一步包含至少一种透明质酸酶。如本文所用,术语“透明质酸酶”是指催化透明质酸(一种胞外基质成分)的降解的透明质酸酶家族的任何酶。透明质酸降解引起皮下和肌肉组织的渗透性变高,允许流体或药物更快扩散至胞外基质中且由外围组织吸收。在不希望受理论束缚的情况下,认为施用本发明的药物组合物与透明质酸酶的组合可允许施用较大体积的药物组合物,因此允许给药频率降低。另外,认为使用至少一种透明质酸酶将在施用部位处提供对药物组合物的改善的耐受性。

[0068] 在第二方面中,本发明提供了用于治疗或预防有需要的人的人免疫缺陷病毒(HIV)的方法,其包含向该人施用治疗有效量的如本文所定义的药物组合物。

[0069] 在一个实施方案中,所述方法包含肠胃外施用药物组合物。在一个实施方案中,肌肉施用药物组合物。在一个实施方案中,皮下施用药物组合物。

[0070] 在一个实施方案中,向人施用约1mL至约3mL药物组合物。在一个实施方案中,向人施用约1mL药物组合物。在另一个实施方案中,向人施用约2mL药物组合物。在一个实施方案中,向人施用约3mL药物组合物。

[0071] 在一个实施方案中,每1、2或3个月向人施用一次药物组合物。在一个实施方案中,每月向人施用一次药物组合物。在一个替代实施方案中,每2个月施用一次药物组合物。在一个替代实施方案中,每3个月施用一次药物组合物。

[0072] 在一个实施方案中,每月向患者递送一次药物组合物。药物组合物可通过任何适合手段施用。在一个实施方案中,药物组合物由患者自我施用。如本文所用,术语“自我施用”意指由除健康护理专业人员外的某人施用,例如患者可向自身施用药物组合物,或除健康护理专业人员外的其他人可向患者施用药物组合物。在此实施方案中,药物组合物可通过注射皮下施用。皮下注射可包含1至1.5mL药物组合物。在本发明的一个实施方案中,每月通过皮下注射自我施用一次药物组合物。

[0073] 在一个替代实施方案中,每三个月向患者递送一次药物组合物。药物组合物可通过任何适合手段施用。在一个实施方案中,药物组合物通过注射肌肉施用。在一个实施方案中,肌肉注射由健康护理专业人员施用。肌肉注射可包含1至3mL药物组合物。在本发明的实施方案中,每3个月通过肌肉注射施用一次药物组合物。

[0074] 在一个实施方案中,将本发明的药物组合物与其他药物组合物组合施用作为多药物治疗方案的组分。在一个实施方案中,其他药物组合物为治疗或预防HIV的药物。目前可获得用于治疗HIV的市售医药。

[0075] 在一个实施方案中,本文所描述的药物化合物与广谱中和抗体组合施用。在一个实施方案中,中和抗体为N6-LS。N6-LS为广谱中和抗体,其包含(a)包含如SEQ ID NO:1所示的重链可变区(VH)的重链互补决定区(HCDR1)、HCDR2和HCDR3的VH; (b)包含如SEQ ID NO:2

所示的轻链可变区 (VL) 的轻链互补决定区 (LCDR) 1、LCDR2和LCDR3的VL,或包含与SEQ ID NO:2之一具有90%序列一致性的氨基酸序列的VL;或(c) (a)与(b)的组合;该抗体进一步包含包括M428L和N434S突变的IgG1恒定域;且其中该抗体或抗原结合片段特异性结合至HIV-1gp120并中和HIV-1感染。

[0076] SEQ ID NO:1为专利申请PCT/US2016/023145中所公开的N6 mAb的VH的氨基酸序列。SEQ ID NO:2为专利申请PCT/US2016/023145中所公开的N6 mAb的VL的氨基酸序列。SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2描述如下:

[0077] SEQ ID NO 1:

RAHLVQSGTAMKKPGASVRVSCQTSGYTFTAHLFWFRQAPGRGLE

[0078] WVGWIKPQYGAVNFGGGFRDRVTLTRDVYREIAYMDIRGLKPDDTAVYY  
CARDRSYGDSSWALDAWGQGTTVWSA

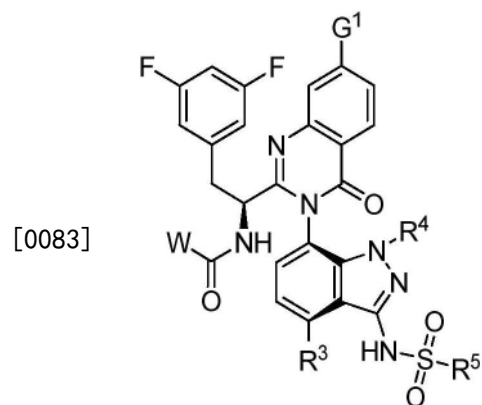
[0079] SEQ ID NO:2:

YIHVTQSPSSLSVSIQDRVTINCQTSQGVGSDLHWYQHKGPRAPKLLI

[0080] HHTSSVEDGVPSRFSGSGFHTSFNLTISDLQADDIATYYCQVLQFFGRGSR  
LHIK

[0081] 在一个实施方案中,本文所描述的药物组合物与衣壳抑制剂、成熟抑制剂或核苷逆转录酶易位抑制剂(nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor; NRTTI)组合施用。

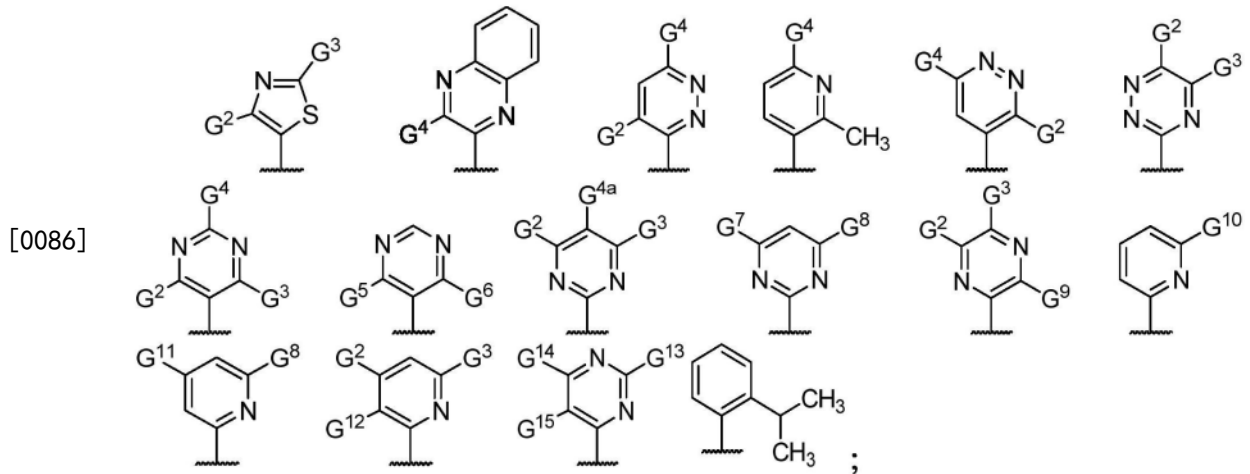
[0082] 药物组合物可与衣壳抑制剂组合施用。在一个实施方案中,衣壳抑制剂为式I化合物或其药学上可接受的盐:



式 I

[0084] 其中:

[0085] G1为经-N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH取代一次的苯基,条件是,当G1为-CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>时,G1不处于对位或G1为以下之一:



[0087]  $G^2$ 和 $G^3$ 独立地选自H或 $-CH_3$ ;

[0088]  $G^4$ 为H、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ ;

[0089]  $G^{4a}$ 为 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ ;

[0090]  $G^5$ 为 $-CH_3$ 或 $CH_2CH_3$ ;

[0091]  $G^6$ 为H、 $-CH_3$ 或 $CH_2CH_3$ ;

[0092]  $G^7$ 为乙基、异丙基、叔丁基、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ ;

[0093]  $G^8$ 为H、甲基、乙基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ ;

[0094]  $G^9$ 为乙基、异丙基、环丙基、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ ;

[0095]  $G^{10}$ 为乙基、异丙基、环丙基、叔丁基、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ ;

[0096]  $G^{11}$ 为甲基、 $-OCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O_2)CH_3$ ;

[0097]  $G^{12}$ 为F、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O_2)CH_3$ ;

[0098]  $G^{13}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_6$ 环烷基、 $-CH_2O(C_1-C_3$ 烷基);

[0099]  $G^{14}$ 为H、 $C_1-C_4$ 烷基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O(C_1-C_3$ 烷基);

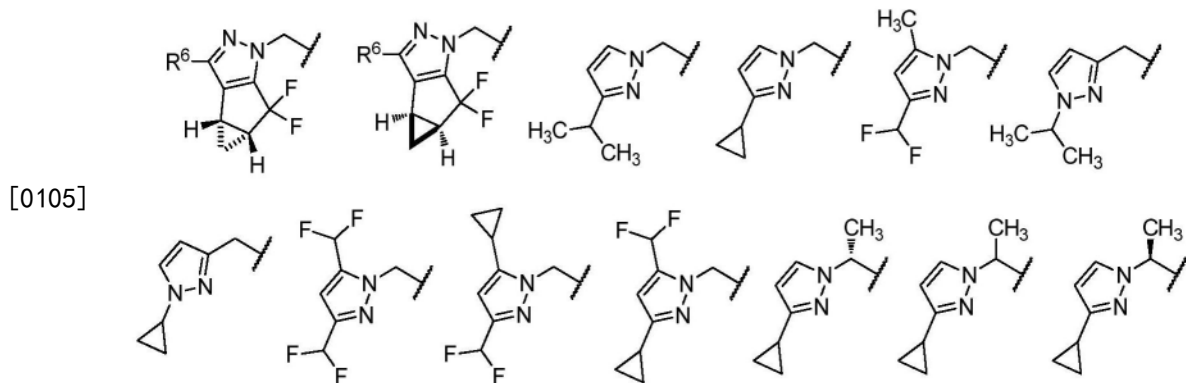
[0100]  $G^{15}$ 为H、F、 $-CH_3$ 或 $OCH_3$ ;

[0101]  $R^3$ 为H、F、Cl、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ ;

[0102]  $R^4$ 为H或 $C_1-C_3$ 烷基,其中 $C_1-C_3$ 烷基任选地经1至3个氟取代;

[0103]  $R^5$ 为 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_3-C_6$ 环烷基;

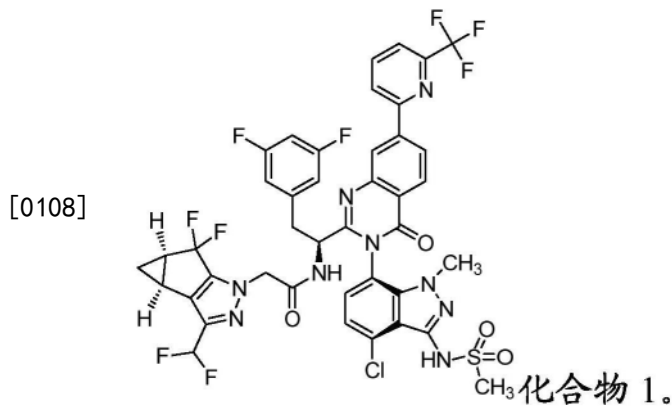
[0104] W选自:



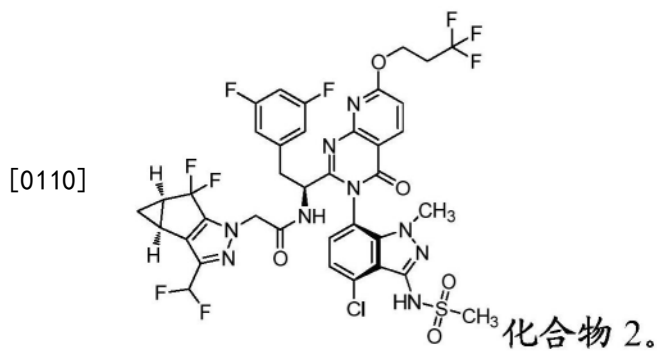
[0106] 其中 $R^6$ 为任选地经1至3个氟取代的甲基。

[0107] 式I化合物描述于W02020/084492中,该专利以引用的方式并入。在一个实施方案

中,衣壳抑制剂为化合物1或其药学上可接受的盐。化合物1作为实施例59描述于W0 2020/084492中,该实施例以引用的方式并入本文中。

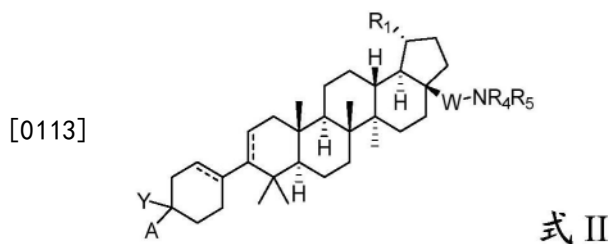


[0109] 在一个实施方案中,衣壳抑制剂为化合物2或其药学上可接受的盐。化合物2作为实施例1描述于专利申请PCT/IB2020/055653中,该实施例以引用的方式并入本文中。



[0111] 在一个替代实施方案中,衣壳抑制剂为Lenacapravir。

[0112] 药物组合物可与成熟抑制剂组合施用。在一个实施方案中,成熟抑制剂为式II化合物或其药学上可接受的盐:



[0114] 其中R<sub>1</sub>为异丙烯基或异丙基;

[0115] A为-C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sub>0</sub>;

[0116] 其中R<sub>0</sub>为杂芳基-Q<sub>0</sub>;

[0117] Q<sub>0</sub>选自-H、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、-COOH、-Ph、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-卤代、-CF<sub>3</sub>,

[0118] Y选自-COOR<sub>2</sub>、-C(O)NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-C(O)NHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>C(O)R<sub>2</sub>、-四唑和-CONHOH,

[0119] 其中n=1-6;

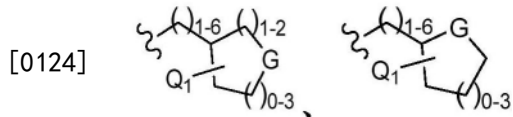
[0120] R<sub>2</sub>为-H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基或-芳基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

[0121] W不存在,或为-CH<sub>2</sub>-或-CO-;

[0122] R<sub>3</sub>为-H、-C<sub>1-6</sub>烷基或-烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

[0123] R<sub>4</sub>选自-H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>取代的-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-Q<sub>1</sub>、-

C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基-Q<sub>1</sub>-芳基、杂芳基、取代的杂芳基、-COR<sub>6</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>和



[0125] 其中G选自 -O-、-SO<sub>2</sub>- 和 -NR<sub>12</sub>-;

[0126] 其中Q<sub>1</sub>选自 -C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>氟烷基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、-CF<sub>3</sub>、-OR<sub>2</sub>、-COOR<sub>2</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>和 -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

[0127] R<sub>5</sub>选自 -H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基取代的烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-COR<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>和 -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>;

[0128] 条件是,当W为-CO-时,R<sub>4</sub>或R<sub>5</sub>不为-COR<sub>6</sub>;

[0129] 进一步限制条件为R<sub>4</sub>或R<sub>5</sub>中仅一者选自 -COR<sub>6</sub>、-COCOR<sub>6</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>和 -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>;

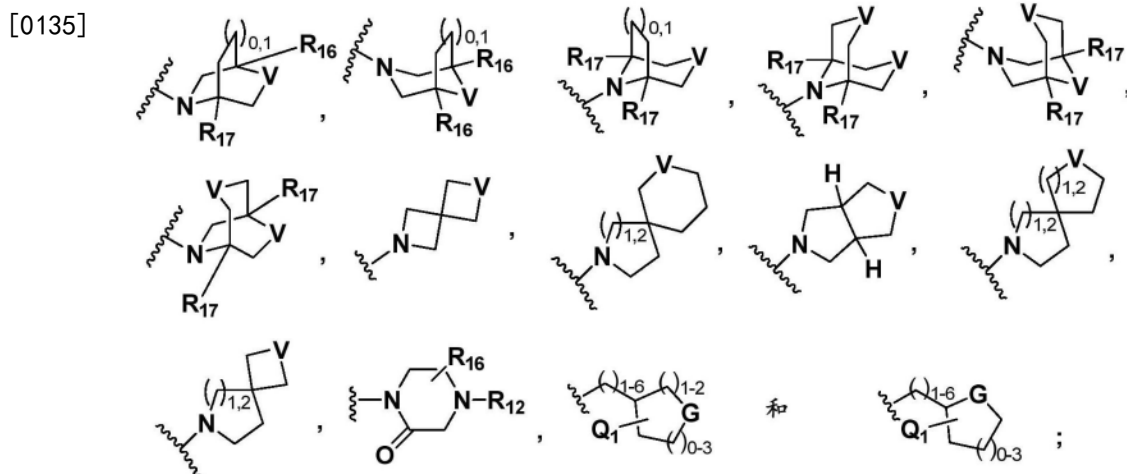
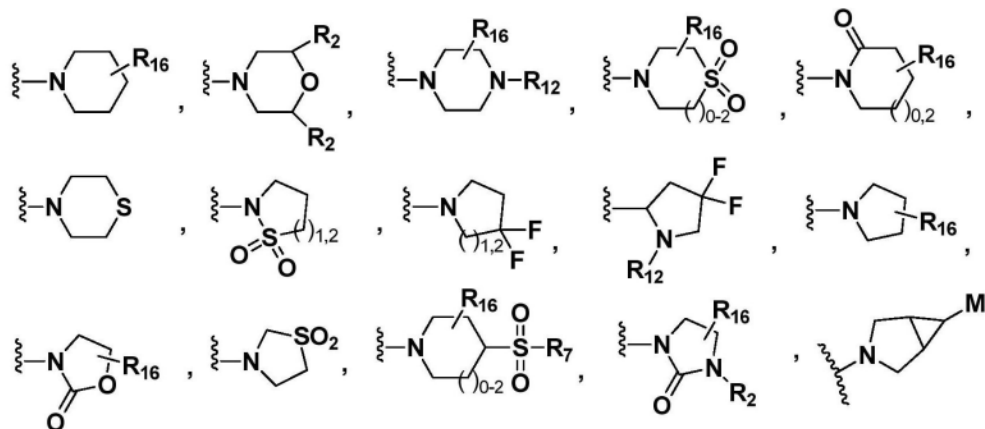
[0130] R<sub>6</sub>选自 -H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-取代的烷基、-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>3-6</sub>取代的环烷基-Q<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基-Q<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基-取代的烷基-Q<sub>2</sub>、-C<sub>3-6</sub>环烷基-Q<sub>2</sub>、芳基-Q<sub>2</sub>、-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>和 -OR<sub>15</sub>;

[0131] 其中Q<sub>2</sub>选自芳基、杂芳基、取代的杂芳基、-OR<sub>2</sub>、-COOR<sub>2</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-CONHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>和 -CONHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>;

[0132] R<sub>7</sub>选自 -H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>取代的烷基、-C<sub>3-6</sub>环烷基、-CF<sub>3</sub>、芳基和杂芳基;

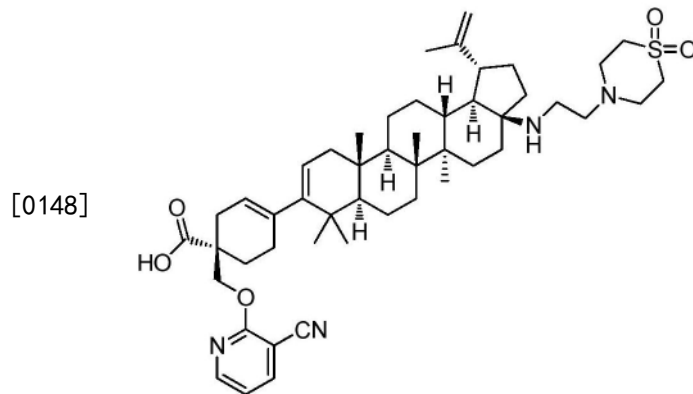
[0133] R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>独立地选自: -H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>取代的烷基、芳基、杂芳基、取代的芳基、取代的杂芳基、-C<sub>1-6</sub>烷基-Q<sub>2</sub>和 -COOR<sub>3</sub>;

[0134] 或R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>与相邻N一起形成选自以下的环:



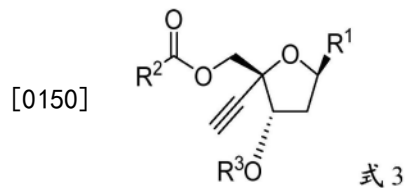
[0136] M选自 -R<sub>15</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、-OH和 -NR<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

- [0137] V选自 $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}^-$ 、 $-\text{SO}_2^-$ 、 $-\text{O}^-$ 和 $-\text{NR}_{12}^-$ ；
- [0138] 条件是， $\text{R}_8$ 或 $\text{R}_9$ 中仅一者可为 $-\text{COOR}_3$ ；
- [0139]  $\text{R}_{10}$ 和 $\text{R}_{11}$ 独立地选自： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 取代的烷基和 $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基；
- [0140]  $\text{R}_{12}$ 选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CONR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ ；
- [0141]  $\text{R}_{13}$ 和 $\text{R}_{14}$ 独立地选自： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 取代的烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{Q}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{C}_{3-6}$ 环烷基- $\text{Q}_3$ 和 $\text{C}_{1-6}$ 取代的烷基- $\text{Q}_3$ ；
- [0142]  $\text{Q}_3$ 选自杂芳基、取代的杂芳基、 $-\text{NR}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{CONR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{OR}_2$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ ；
- [0143]  $\text{R}_{15}$ 选自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 取代的烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{Q}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{C}_{3-6}$ 环烷基- $\text{Q}_3$ 和 $-\text{C}_{1-6}$ 取代的烷基- $\text{Q}_3$ ；
- [0144]  $\text{R}_{16}$ 选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ 和 $-\text{COOR}_2$ ；
- [0145] 条件是，当V为 $-\text{NR}_{12}^-$ 时； $\text{R}_{16}$ 不为 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ ；且
- [0146]  $\text{R}_{17}$ 选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{COOR}_3$ 和芳基。
- [0147] 式II化合物描述于WO 2017/134596中，该专利以引用的方式并入本文中。在一个实施方案中，成熟抑制剂为化合物3。化合物3作为实施例25描述于WO 2017/134596中，该实施例以引用的方式并入本文中。



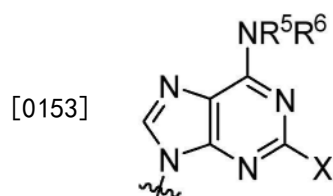
化合物 3。

- [0149] 药物组合物可与NRTTI组合施用。在一个实施方案中，NRTTI为式3化合物：



- [0151] 其中：

- [0152]  $\text{R}^1$ 为：



- [0154] 其中：

- [0155] X选自： $\text{NH}_2$ 、F和Cl；

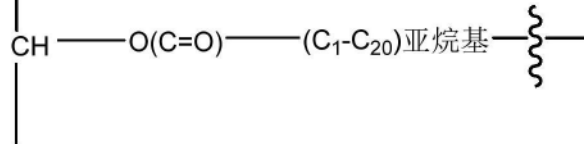
- [0156]  $\text{R}^5$ 选自： $\text{H}$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_{14})$ 烷基；

[0157]  $R^6$ 选自:H和-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)烷基;

[0158]  $R^2$ 选自:(C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>)烷基;(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)烷基,其中n1和n2为独立地选自1至4的整数;-R<sup>7</sup>-NH-(C=O)-R<sup>8</sup>,其中R<sup>7</sup>可为(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)烷基且R<sup>8</sup>可独立地选自H和(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)烷基;-R<sup>9</sup>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)芳基,其中R<sup>9</sup>为键或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;-R<sup>10</sup>-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>)环烷基,其中R<sup>10</sup>为键或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)亚烷基-(C=O)-O-R<sup>11</sup>,其中R<sup>11</sup>可选自H和(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)烷基;

(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)烷基-(O=C)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)亚烷基

[0159]



(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)烷基-(O=C)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)亚烷基

[0160] 且;

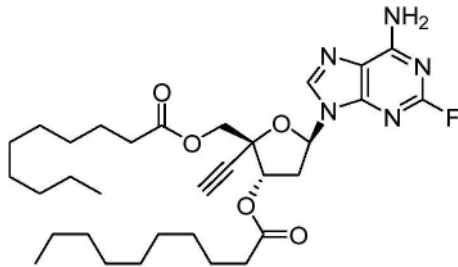
[0161]  $R^3$ 选自:H、-(C=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>)烷基;-(C=O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>)烷基;和C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>环烷基;或

[0162]  $R^2$ 和 $R^3$ 连接在一起形成C<sub>3</sub>至C<sub>28</sub>环状结构;且

[0163] 条件是,当 $R^2$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)烷基)时, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 中的至少一者不为H。

[0164] 式3化合物公开于W0 2020/178767中,该专利以引用的方式并入本文中。在一个实施方案中,本发明的药物组合物与化合物4组合。化合物4作为实施例18描述于W0 2020/178767中,该实施例以引用的方式并入本文中。

[0165]



化合物 4

[0166] 在一个替代实施方案中,NRTTI为伊司他韦(Islatravir)。

[0167] 在本发明的实施方案中,本发明的药物组合物与透明质酸酶组合施用。在一个实施方案中,本发明的药物组合物和透明质酸酶依序施用。透明质酸酶可通过注射皮下或肌肉内施用。在一个实施方案中,在施用药物组合物之前施用透明质酸酶。在该实施方案中,药物组合物尽可能接近透明质酸酶的注射部位施用。认为透明质酸酶提高注射部位组织对于药物组合物的渗透性。

[0168] 在第三方面中,本发明提供本文所定义的药物组合物,其用于治疗或预防HIV。

[0169] 在一个实施方案中,药物组合物适用作可注射组合物。在一个实施方案中,用途包括肠胃外施用药物组合物。在一个实施方案中,用途包括肌肉内施用药物组合物。在另一个实施方案中,用途包括皮下施用药物组合物。

[0170] 在一个实施方案中,用途包括向患者施用约1mL至约3mL药物组合物。在一个实施方案中,用途包括向患者施用约1mL药物组合物。在另一个实施方案中,用途包括向患者施用约2mL药物组合物。在一个实施方案中,用途包括向患者施用约3mL药物组合物。

[0171] 在一个实施方案中,用途包括每1、2或3个月向患者施用一次药物组合物。在一个实施方案中,用途包括每月向患者施用一次药物组合物。在一个替代实施方案中,用途包括

每2个月施用一次药物组合物。在一个替代实施方案中,用途包括施用每3个月施用一次药物组合物。

[0172] 在一个实施方案中,用途包括每月向患者递送一次药物组合物。在此实施方案中,药物组合物可通过任何适合手段施用。药物组合物可由患者自我施用。在此实施方案中,药物组合物可通过注射皮下施用。皮下注射可包含1至1.5mL药物组合物。在本发明的一个实施方案中,每月通过皮下注射自我施用一次药物组合物。

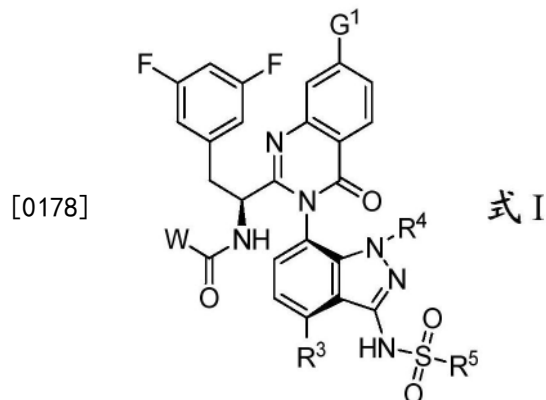
[0173] 在一个替代实施方案中,用途包括每三个月向患者递送一次药物组合物。在此实施方案中,药物组合物可通过任何适合手段施用。药物组合物可通过注射肌内施用。在一个实施方案中,肌内注射由健康护理专业人员施用。肌内注射可包含2.5至3mL药物组合物。在本发明的实施方案中,每3个月通过肌内注射施用一次药物组合物。

[0174] 在本发明的实施方案中,用途包括将本发明的药物组合物与其他药物组合物组合施用作为多药物治疗方案的组分。在一个实施方案中,其他药物组合物为治疗或预防HIV的药物。目前可获得用于治疗HIV的市售医药。

[0175] 在一个实施方案中,用途包括施用本发明的药物组合物与N6-LS的组合。N6-LS在上文描述。

[0176] 在一个实施方案中,用途包括施用本发明的药物组合物与衣壳抑制剂、成熟抑制剂或核苷逆转录酶易位抑制剂(NRTTI)的组合。

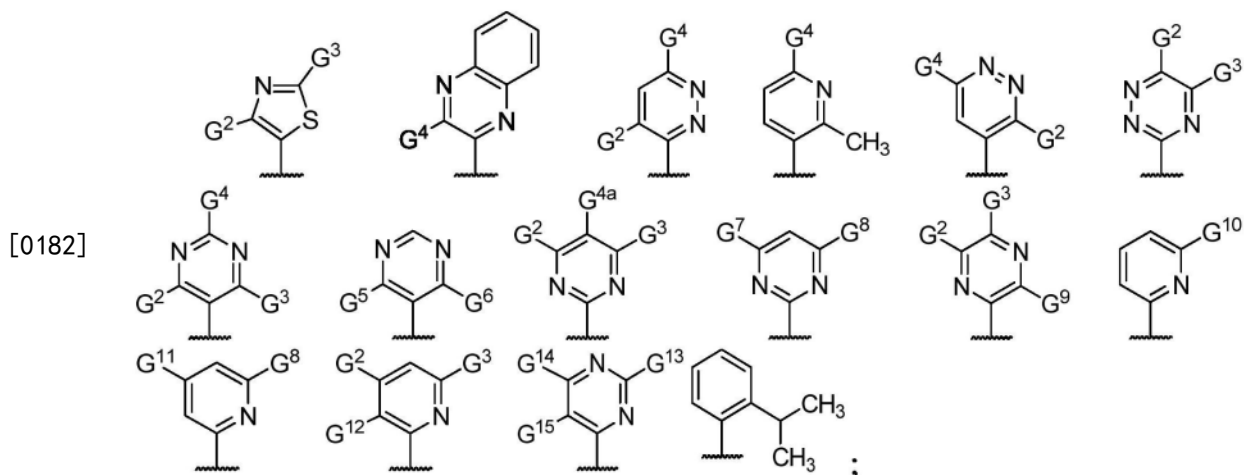
[0177] 药物组合物可与衣壳抑制剂组合施用。在一个实施方案中,衣壳抑制剂为式I化合物或其药学上可接受的盐:



[0179]

[0180] 其中:

[0181] G<sup>1</sup>为经-N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>或-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH取代一次的苯基,条件是,当G<sup>1</sup>为-CHF<sub>2</sub>或CF<sub>3</sub>时,G<sup>1</sup>不处于对位或G<sup>1</sup>为以下之一:



[0183]  $G^2$ 和 $G^3$ 独立地选自H或 $-CH_3$ ;

[0184]  $G^4$ 为H、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ ;

[0185]  $G^{4a}$ 为 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ ;

[0186]  $G^5$ 为 $-CH_3$ 或 $CH_2CH_3$ ;

[0187]  $G^6$ 为H、 $-CH_3$ 或 $CH_2CH_3$ ;

[0188]  $G^7$ 为乙基、异丙基、叔丁基、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ ;

[0189]  $G^8$ 为H、甲基、乙基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ ;

[0190]  $G^9$ 为乙基、异丙基、环丙基、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ ;

[0191]  $G^{10}$ 为乙基、异丙基、环丙基、叔丁基、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ ;

[0192]  $G^{11}$ 为甲基、 $-OCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O_2)CH_3$ ;

[0193]  $G^{12}$ 为F、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O_2)CH_3$ ;

[0194]  $G^{13}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_6$ 环烷基、 $-CH_2O(C_1-C_3$ 烷基);

[0195]  $G^{14}$ 为H、 $C_1-C_4$ 烷基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O(C_1-C_3$ 烷基);

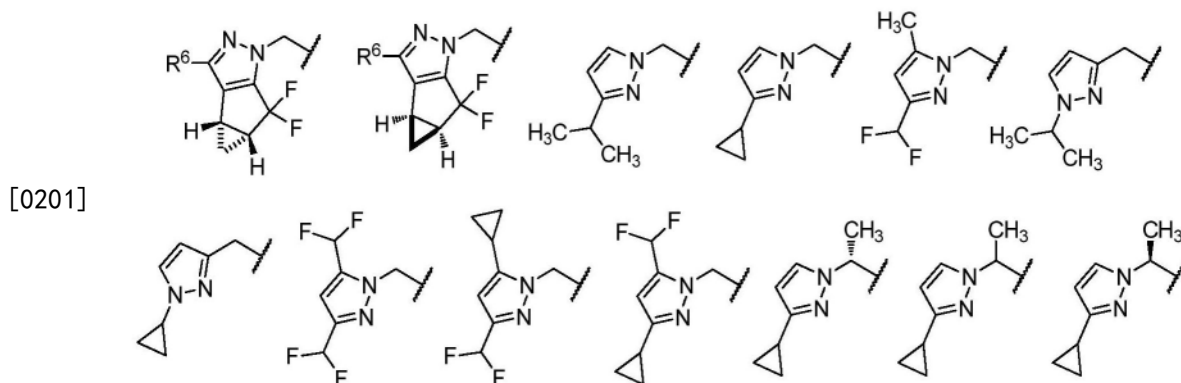
[0196]  $G^{15}$ 为H、F、 $-CH_3$ 或 $OCH_3$ ;

[0197]  $R^3$ 为H、F、Cl、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ ;

[0198]  $R^4$ 为H或 $C_1-C_3$ 烷基,其中 $C_1-C_3$ 烷基任选地经1至3个氟取代;

[0199]  $R^5$ 为 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_3-C_6$ 环烷基;

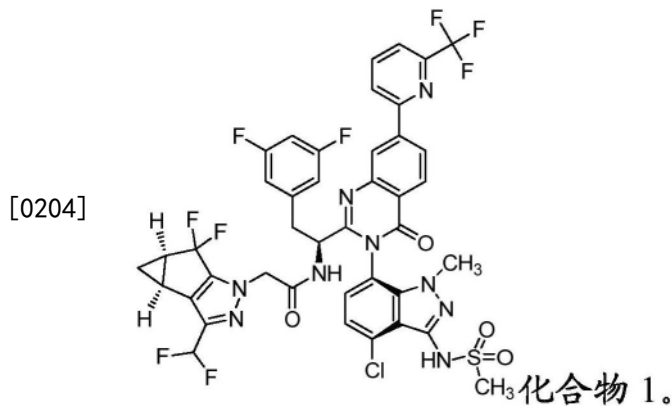
[0200] W选自:



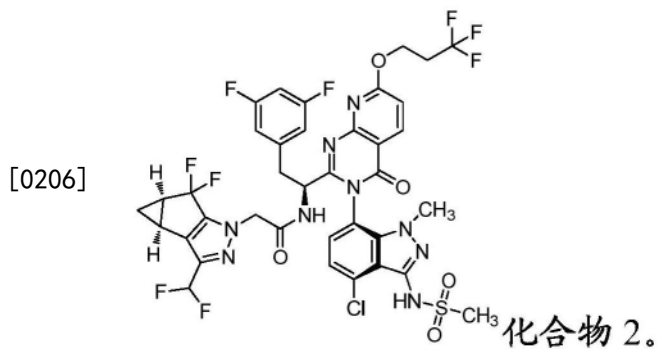
[0202] 其中 $R^6$ 为任选地经1至3个氟取代的甲基。

[0203] 式I化合物描述于W02020/084492中,该专利以引用的方式并入。在一个实施方案

中,衣壳抑制剂为化合物1或其药学上可接受的盐。化合物1作为实施例59描述于W0 2020/084492中,该实施例以引用的方式并入本文中。

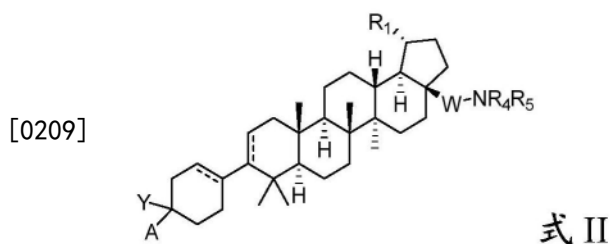


[0205] 在一个实施方案中,衣壳抑制剂为化合物2或其药学上可接受的盐。化合物2作为实施例1描述于专利申请第PCT/IB2020/055653号中,该实施例以引用的方式并入本文中。



[0207] 在一个替代实施方案中,衣壳抑制剂为Lenacapravir。

[0208] 药物组合物可与成熟抑制剂组合施用。在一个实施方案中,成熟抑制剂为式II化合物或其药学上可接受的盐:



[0210] 其中R<sub>1</sub>为异丙烯基或异丙基;

[0211] A为-C<sub>1-6</sub>烷基-OR<sub>0</sub>;

[0212] 其中R<sub>0</sub>为杂芳基-Q<sub>0</sub>;

[0213] Q<sub>0</sub>选自-H、-CN、-C<sub>1-6</sub>烷基、-COOH、-Ph、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-卤代、-CF<sub>3</sub>,

[0214] Y选自-COOR<sub>2</sub>、-C(O)NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>、-C(O)NHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>C(O)R<sub>2</sub>、-四唑和-CONHOH,

[0215] 其中n=1-6;

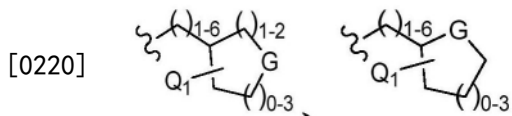
[0216] R<sub>2</sub>为-H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基或-芳基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

[0217] W不存在,或为-CH<sub>2</sub>-或-CO-;

[0218] R<sub>3</sub>为-H、-C<sub>1-6</sub>烷基或-烷基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

[0219] R<sub>4</sub>选自-H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>取代的-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-Q<sub>1</sub>、-

C<sub>1-6</sub>烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基-Q<sub>1</sub>、芳基、杂芳基、取代的杂芳基、-COR<sub>6</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>和



[0221] 其中G选自-O-、-SO<sub>2</sub>-和-NR<sub>12</sub>-;

[0222] 其中Q<sub>1</sub>选自-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>氟烷基、杂芳基、取代的杂芳基、卤素、-CF<sub>3</sub>、-OR<sub>2</sub>、-COOR<sub>2</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>和-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

[0223] R<sub>5</sub>选自-H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基取代的烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、-COR<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>和-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>;

[0224] 条件是,当W为-CO-时,R<sub>4</sub>或R<sub>5</sub>不为-COR<sub>6</sub>;

[0225] 进一步限制条件为R<sub>4</sub>或R<sub>5</sub>中仅一者选自-COR<sub>6</sub>、-COCOR<sub>6</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>和-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>;

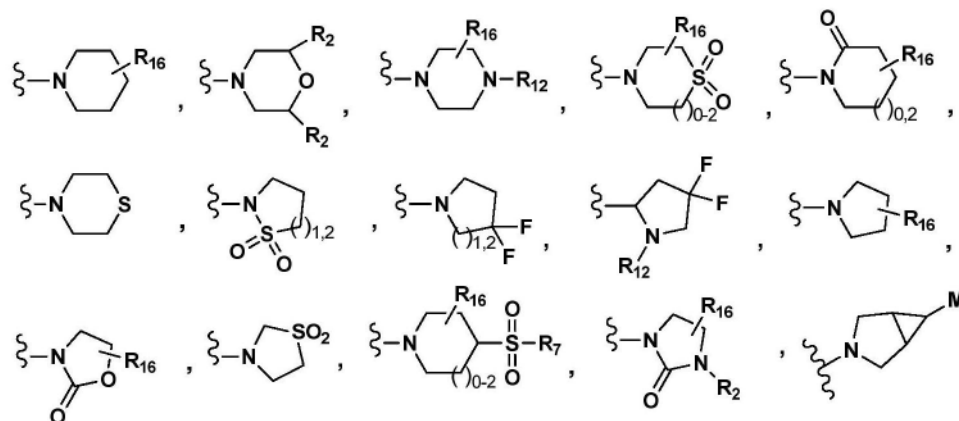
[0226] R<sub>6</sub>选自-H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>烷基-取代的烷基、-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>3-6</sub>取代的环烷基-Q<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基-Q<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基-取代的烷基-Q<sub>2</sub>、-C<sub>3-6</sub>环烷基-Q<sub>2</sub>、芳基-Q<sub>2</sub>、-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>和-OR<sub>15</sub>;

[0227] 其中Q<sub>2</sub>选自芳基、杂芳基、取代的杂芳基、-OR<sub>2</sub>、-COOR<sub>2</sub>、-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-CONHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>和-CONHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>;

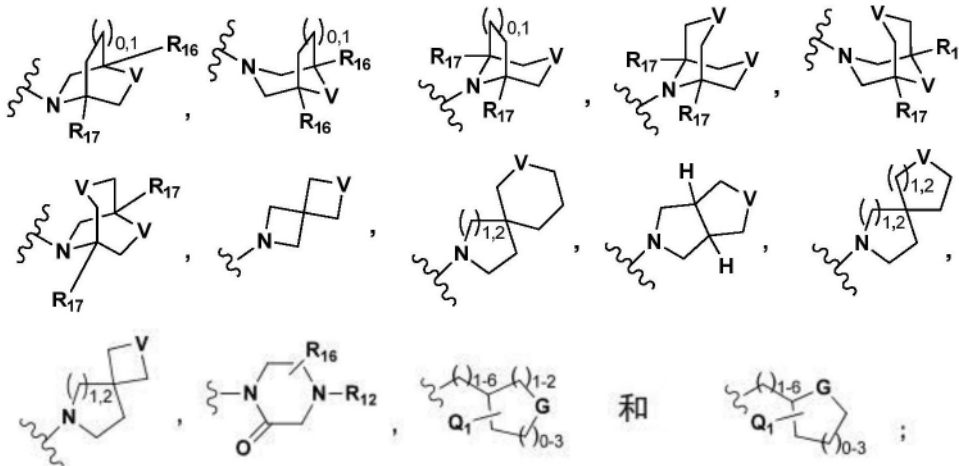
[0228] R<sub>7</sub>选自-H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>取代的烷基、-C<sub>3-6</sub>环烷基、-CF<sub>3</sub>、芳基和杂芳基;

[0229] R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>独立地选自:-H、-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>取代的烷基、芳基、杂芳基、取代的芳基、取代的杂芳基、-C<sub>1-6</sub>烷基-Q<sub>2</sub>和-COOR<sub>3</sub>;

[0230] 或R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>与相邻N一起形成选自以下的环:

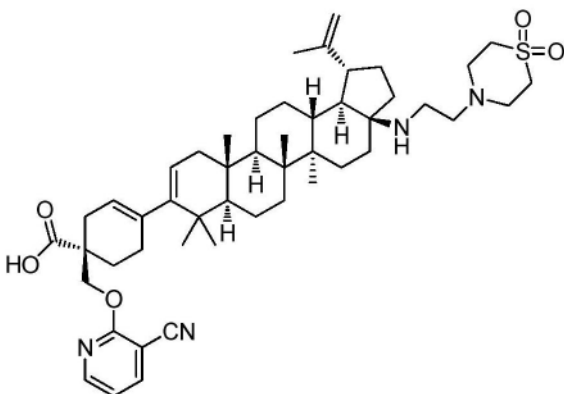


[0231]



[0232] M选自-R<sub>15</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、-OH和-NR<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

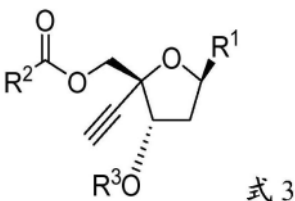
- [0233] V选自 $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 和 $-\text{NR}_{12}-$ ；
- [0234] 条件是， $\text{R}_8$ 或 $\text{R}_9$ 中仅一者可为 $-\text{COOR}_3$ ；
- [0235]  $\text{R}_{10}$ 和 $\text{R}_{11}$ 独立地选自： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 取代的烷基和 $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基；
- [0236]  $\text{R}_{12}$ 选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CONR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ ；
- [0237]  $\text{R}_{13}$ 和 $\text{R}_{14}$ 独立地选自： $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 取代的烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{Q}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{C}_{3-6}$ 环烷基- $\text{Q}_3$ 和 $\text{C}_{1-6}$ 取代的烷基- $\text{Q}_3$ ；
- [0238]  $\text{Q}_3$ 选自杂芳基、取代的杂芳基、 $-\text{NR}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{CONR}_2\text{R}_2$ 、 $-\text{COOR}_2$ 、 $-\text{OR}_2$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}_3$ ；
- [0239]  $\text{R}_{15}$ 选自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 取代的烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{Q}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{C}_{3-6}$ 环烷基- $\text{Q}_3$ 和 $-\text{C}_{1-6}$ 取代的烷基- $\text{Q}_3$ ；
- [0240]  $\text{R}_{16}$ 选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ 和 $-\text{COOR}_2$ ；
- [0241] 条件是，当V为 $-\text{NR}_{12}-$ 时； $\text{R}_{16}$ 不为 $-\text{NR}_2\text{R}_2$ ；且
- [0242]  $\text{R}_{17}$ 选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{COOR}_3$ 和芳基。
- [0243] 式II化合物描述于WO 2017/134596中，该专利以引用的方式并入本文中。在一个实施方案中，成熟抑制剂为化合物3。化合物3作为实施例25描述于WO 2017/134596中，该实施例以引用的方式并入本文中。



[0244]

化合物 3。

[0245] 药物组合物可与NRTTI组合施用。在一个实施方案中，NRTTI为式3化合物：

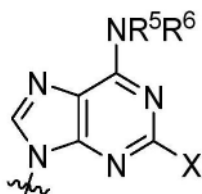


[0246]

式 3

[0247] 其中：

[0248]  $\text{R}^1$ 为：



[0249]

[0250] 其中：

[0251] X选自： $\text{NH}_2$ 、F和Cl；

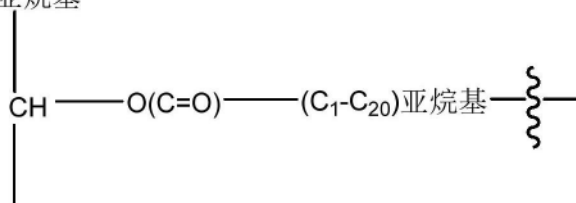
[0252]  $\text{R}^5$ 选自： $\text{H}$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_{14})$ 烷基；

[0253]  $R^6$ 选自: H和- (C=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>) 烷基;

[0254]  $R^2$ 选自: (C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>) 烷基; (CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>) 烷基, 其中n1和n2为独立地选自1至4的整数; -R<sup>7</sup>-NH-(C=O)-R<sup>8</sup>, 其中R<sup>7</sup>可为(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>) 烷基且R<sup>8</sup>可独立地选自H和(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>) 烷基; -R<sup>9</sup>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) 芳基, 其中R<sup>9</sup>为键或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基; -R<sup>10</sup>-(C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>) 环烷基, 其中R<sup>10</sup>为键或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基; - (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) 亚烷基-(C=O)-O-R<sup>11</sup>, 其中R<sup>11</sup>可选自H和(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) 烷基;

(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) 烷基-(O=C)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) 亚烷基

[0255]



(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) 烷基-(O=C)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) 亚烷基

[0256] 且;

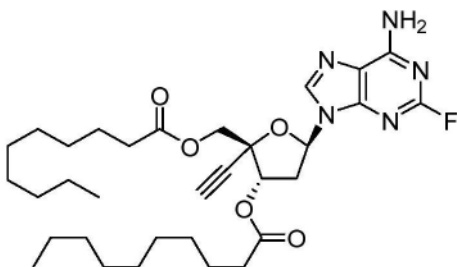
[0257]  $R^3$ 选自: H、- (C=O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>) 烷基; - (C=O) -O- (C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>) 烷基; 和C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> 环烷基; 或

[0258]  $R^2$ 和 $R^3$ 连接在一起形成C<sub>3</sub>至C<sub>28</sub> 环状结构; 且

[0259] 条件是, 当 $R^2$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>) 烷基) 时,  $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 中的至少一者不为H。

[0260] 式3化合物公开于WO 2020/178767中, 该专利以引用的方式并入本文中。在一个实施方案中, 本发明的药物组合物与化合物4组合。化合物4作为实施例18描述于WO 2020/178767中, 该实施例以引用的方式并入本文中。

[0261]



化合物 4

[0262] 在一个替代实施方案中, NRTTI为伊司他韦 (Islatravir)。

[0263] 在另一个实施方案中, 本发明提供了试剂盒, 其包含卡博特韦或其药学上可接受的盐、聚乙二醇和泊洛沙姆。在一个实施方案中, 试剂盒包含包括本发明的组合物的注射器以及包含使用说明书的小册。

[0264] 以下非限制性实例说明本发明。

## 实施例

[0265] 实施例1: 本发明的组合物

[0266]

成分	浓度 (mg/mL)
卡博特韦	400.0
泊洛沙姆 338	38.0
聚乙二醇 3350	35.0
甘露糖醇	20.0

[0267]

[0268] 表3

[0269] 表3显示本发明的示例性药物组合物(在这些实施例中,药物组合物还描述为“悬浮液”),其使用以下方法制得。

[0270] 通过将9.5g泊洛沙姆338(BASF)、5.0g甘露糖醇(Roquette Freres)和8.7g PEG3350(Clariant)溶解于164.2g注射用水(WFI)中,并经0.2 $\mu$ m过滤器过滤溶液,制备制剂媒介物。将制剂媒介物添加至卡博特韦(游离酸)中以制备400mg/ml粗悬浮液。粗悬浮液在搅拌的同时以73-145ml/min经含有0.30mm YTZ磨珠(Nikkato Corp)、设定在29.7Hz的湿珠磨机(Netzsch MiniCer)循环,直至如通过激光衍射所测量,达到0.2至1.0 $\mu$ m的所需中值粒径。湿珠磨机经冷却以维持在1 $^{\circ}$ C与25 $^{\circ}$ C之间的温度。将所得悬浮液填充至I型玻璃小瓶中,用氮气冲洗,加塞(FM457塞)并密封。通过 $\gamma$ 照射以25kGy的最小剂量对悬浮液进行最终灭菌。

[0271] 实施例2:包含卡博特韦、泊洛沙姆338和PEG3350的组合物的稳定性

[0272] 通过将7.5g泊洛沙姆338(BASF)、5.7g甘露糖醇(Roquette Freres)和7.5g PEG3350(Clariant)溶解于166.7g注射用水(WFI)中,并经0.2 $\mu$ m过滤器过滤溶液,制备制剂媒介物。将制剂媒介物添加至100g卡博特韦(游离酸)中以制备400mg/ml粗粒悬浮液。粗粒悬浮液在搅拌的同时,以73-145ml/min通过含有0.30mm YTZ磨珠(Nikkato Corp)、设定在29.7Hz的湿珠磨机(Netzsch MiniCer)循环,直至达到0.25 $\mu$ m的所需中值粒径。湿珠磨机经冷却以维持在1 $^{\circ}$ C与25 $^{\circ}$ C之间的温度。将经研磨的悬浮液填充至I型玻璃小瓶中,用氮气冲洗,加瓶塞(FM457瓶塞)并密封。通过 $\gamma$ 照射以25kGy的最小剂量对所得悬浮液进行最终灭菌。表4显示制得的悬浮液。

[0273]	<b>悬浮液 1</b>	398 mg/mL 卡博特韦(通过 HPLC 测量)	30 mg/mL P338	30 mg/mL PEG3350	23 mg/mL 甘露糖醇
--------	--------------	-------------------------------	------------------	---------------------	------------------

[0274] 表4

[0275] 将悬浮液1在环境实验室条件储存3个月,随后使用自动化小瓶振荡器对再悬浮进行评估。通过使用自动振荡器以减少振荡变化性(Glas-Col实验台振荡器),评估悬浮液再悬浮时所花费的时间。将包含组合物的小瓶放置于振荡器上的支架中,以230至350电机转速振荡30秒间隔,直至小瓶底部通过目视检查评定为不含沉降/结块悬浮液材料。图1示出由自动化振荡器振荡30秒之后,含有悬浮液1的小瓶底部的显微照片。依据显微图像,与使用上文所描述的方法制成相同制剂,但包含科利当12(聚乙烯吡咯烷酮)代替PEG3350的悬浮液2相比,悬浮液1(图1中左侧图像)的再悬浮性优越。悬浮液1(图1中左图图像)示出基本上透明的小瓶底部,表示悬浮液经再悬浮和倾析。悬浮液2示出小瓶底部,其中悬浮物(即结晶卡博特韦颗粒)黏着于小瓶底部,意味着未实现再悬浮。这两种制剂使用自动化振荡器振荡30秒,但悬浮液2被手动振荡以尝试使产物进一步再悬浮。

[0276] 在将小瓶呈直立位置在加速(40 $^{\circ}$ C/75%RH)和加强(50 $^{\circ}$ C/环境)稳定性条件储存之后,测量悬浮液1的粒度。使用激光衍射(Malvern Mastersizer 3000)分析悬浮液中颗粒的粒度。此方法产生样品的粒度分布。仪器使用专有算法,将激光与样品中颗粒的相互作用产生的二维散射图案换算为粒度分布;散射图案视样品中颗粒的尺寸分布而定。表6解释报

告粒度分布所使用的定义。

[0277]	初始粒度			1 个月 40°C/75%RH			1 个月 50°C/环境		
	x10	x50	x90	x10	x50	x90	x10	x50	x90
悬浮液 1	0.07	0.15	0.37	0.07	0.16	0.39	0.08	0.18	0.45

[0278] 表5

x50	中值粒径, $\mu\text{m}$ ; 此处基于体积, 即 50 体积%的颗粒小于此直径且 50%大于此直径
x10	对应于累积筛下物分布的 10% (此处按体积计)的粒径, $\mu\text{m}$
x90	对应于累积筛下物分布的 90% (此处按体积计)的粒径, $\mu\text{m}$

[0280] 表6

[0281] 表5显示随时间推移且在不同条件, 悬浮液1的粒度变化极小, 表明悬浮液的稳定性。

[0282] 实施例3: 400mg/mL 卡博特韦以及泊洛沙姆338或407

[0283] 用泊洛沙姆407或338制备包含约400mg/mL卡博特韦的可注射悬浮液。还添加甘露糖醇作为张度剂。通过以下操作制备制剂媒介物: 将7.0g泊洛沙姆338和3.5g甘露糖醇溶解于177.0g WFI中(悬浮液4), 或将7.5g P407 (BASF) 和4.7g甘露糖醇 (Roquette Freres) 溶解于175.3g WFI中(悬浮液3), 并经0.2 $\mu\text{m}$ 过滤器过滤溶液。将制剂媒介物添加至100g卡博特韦(游离酸)中以制备400mg/mL粗悬浮液。粗悬浮液在搅拌的同时以73-145ml/min经含有0.30mm YTZ磨珠(Nikkato Corp)、设定在29.7Hz的湿珠磨机(Netzsch MiniCer)循环, 直至达到约0.2 $\mu\text{m}$ 的所需平均粒径。湿珠磨机经冷却以维持在1°C至25°C之间的温度。将悬浮液填充至I型玻璃小瓶中, 用氮气冲洗, 加塞(FM457塞)并密封。通过 $\gamma$ 照射以25kGy的最小剂量对所得悬浮液进行最终灭菌。

[0284] 表7显示制得的悬浮液。各悬浮液以直立位置在40°C/75%RH储存。测量初始粒度和1个月后的粒度作为悬浮液稳定性的指标。表8显示1个月后各悬浮液中的粒度。初始粒度与1个月后的粒度之间无变化。不具有粒度变化为悬浮液稳定性的指标。

[0285]	悬浮液 3	389 mg/mL 卡博特韦 (通过 HPLC 测量)	30 mg/mL P407	19 mg/mL 甘露糖醇
	悬浮液 4	393 mg/mL 卡博特韦 (通过 HPLC 测量)	28 mg/mL P338	14 mg/mL 甘露糖醇

[0286] 表7

[0287]	悬浮液	初始			1 个月		
		X10 (um)	X50 (um)	X90 (um)	X10 (um)	X50 (um)	X90 (um)
	悬浮液 3	0.059	0.137	0.338	0.06	0.14	0.35
	悬浮液 4	0.12	0.28	0.74	0.12	0.28	0.75

[0288] 表8

[0289] 实施例4:包含卡博特韦、泊洛沙姆338和PEG3350的组合物再悬浮的能力

[0290] 制得十六种悬浮液,其PEG3350、p338水平和粒度不同,如表9中所显示。所有制剂使用上述方法制备,即通过将泊洛沙姆338 (BASF)、甘露糖醇 (Roquette Freres) 和PEG3350 (Clariant) 溶解于注射用水 (WFI) 中,并经0.2 $\mu$ m过滤器过滤溶液。将制剂媒介物添加至卡博特韦(游离酸)中以制备约400mg/ml粗悬浮液。粗悬浮液在搅拌的同时以73-145ml/min经含有0.30mm YTZ磨珠 (Nikkato Corp)、设定在29.7Hz的湿珠磨机 (Netzsch MiniCer) 循环,直至如通过激光衍射所测量,达到0.2、0.6或1.0 $\mu$ m的所需平均粒径。湿珠磨机经冷却以维持在1 $^{\circ}$ C至25 $^{\circ}$ C之间的温度。将悬浮液填充至I型玻璃小瓶中,用氮气冲洗,加塞 (FM457塞) 并密封。通过 $\gamma$ 照射以25kGy的最小剂量对所填充的悬浮液进行最终灭菌。基于达到再悬浮的时间、粒度稳定性、粘度和注射力来选择制剂。制得的所有悬浮液包含约400mg/mL卡博特韦和约30mg/mL甘露糖醇。P338和PEG338的浓度不同。制得的悬浮液列于以下表9中。

悬浮液	通过HPLC测得的卡博特 (mg/mL)	pH(重复两次测量)	P338 (mg/mL)	PEG3350 (mg/mL)	目标 x50 (μm)
1a	402	4.6, 4.5	26	20	0.2
2a	404	4.3, 4.5	26	50	0.2
3a	405	5.2, 5.3	38	35	0.2
4a	396	4.4, 4.1	50	0	0.2
5a	406	4.3, 4.3	50	20	0.2
[0291] 6a	406	4.8, 4.8	50	50	0.2
7a	403	4.9, 4.8	26	35	0.6
8a	397	4.8, 4.7	38	20	0.6
9a	394	4.0, 4.3	38	35	0.6
10a	401	5.0, 4.9	38	50	0.6
11a	398	5.1, 4.7	50	35	0.6
12a	401	4.4, 4.6	26	20	1.0
13a	402	5.0, 5.1	26	50	1.0
14a	400	4.9, 4.8	38	35	1.0
15a	402	4.1, 4.4	50	20	1.0
16a	402	5.0, 5.2	50	50	1.0

[0292] 表9

[0293] 测试各悬浮液的再悬浮的能力。在测试之前,将小瓶以直立位置储存。接着将小瓶插入至实验台振荡器 (Glas-Col) 的支架中,使得小瓶与地面成大致45°角(1和2个月),其中小瓶顶部朝向下方,或与地面成0°(3和6个月)。将小瓶在230至250的电机转速设定振荡30秒。振荡之后,目视检验样品以查看悬浮液是否已再悬浮。再悬浮在视觉上判定为不存在结块至小瓶底部的产物。如果小瓶底部透光,则判定悬浮液已再悬浮。如果产物尚未再悬浮,则将其再振荡30秒,并再次检查小瓶底部。继续振荡并目视检查,直至在最大4次振荡增量(至多3个月)或在6个月时最大5次振荡增量之后,产物在视觉上呈现再悬浮。

[0294] 2个月之后,将测试的振荡角度自45°改变为0°以改善再悬浮,因为大多数悬浮液在30°C/65%RH的条件2个月之后不再悬浮。当按照施用之前悬浮液再分散的使用说明书(IFU)的说明时,45°角不像0°角一样代表人工振荡。在2个月时,若通过目视观测,小瓶不完全再悬浮,则将样品用星号标注。在3个月和6个月时,使用显微镜图像来判定产物是否完全再悬浮;在小瓶底部上含有残余产物的样品用星号标注。视为完全再悬浮(A)和未再悬浮(B)的悬浮液的实例位于图4中。

[0295] 表10显示在30°C/65%RH的条件2个月直立储存之后的再悬浮数据。显示每种悬浮液再悬浮3个小瓶的30秒振荡间隔的数目。使用自动化振荡器以减少振荡期间小瓶所经历的力和力矩的变异性。

[0296] 悬浮液3a需要最低数目的振荡间隔来使小瓶再悬浮。需要最小数目振荡间隔的三种悬浮液均为0.2 $\mu$ m制剂,表明此粒度允许良好再悬浮。

[0297] 表11显示在30 $^{\circ}$ C/65%RH的条件3个月和6个月直立储存之后的再悬浮数据。显示每种悬浮液再悬浮3个小瓶的30秒振荡间隔的数目。对于6个月之后的产物再悬浮,与大部分其他制剂相比,悬浮液3a继续需要每小瓶实验台振荡器上较低数目的30秒振荡增量。

悬浮液	P338 (mg/mL)	PEG3350 (mg/mL)	目标尺寸 ( $\mu$ m)	30 秒振荡间隔的数目(3次重复)			总计
3a	38	35	0.2	2	2	2	6
4a	50	0	0.2	3	2	2	7
1a	26	20	0.2	2	3	3	8
6a	50	50	0.2	3	3	3	9
9a	38	35	0.6	4	4	4	12
16a	50	50	1	4	4	4	12
2a	26	50	0.2	4	4	4	*12
5a	50	20	0.2	4	4	4	*12
11a	50	35	0.6	4	4	4	*12
14a	38	35	1	4	4	4	*12
13a	26	50	1	4	4	4	*12
15a	50	20	1	4	4	4	*12
12a	26	20	1	4	4	4	*12
8a	38	20	0.6	4	4	4	*12
7a	26	35	0.6	4	4	4	*12
10a	38	50	0.6	4	4	4	*12

[0300] 表10-\*指示每小瓶4次振荡之后悬浮液未完全再悬浮

悬浮液	3 个 月 30°C/65%RH		6 个 月 30°C/65%RH	
	总计	Avg/ 小 瓶	总计	Avg/ 小 瓶
1a	5	1.7	6	2.0
2a	12	4.0*	15	5.0*
3a	5	1.7	6	2.0
4a	3	1.0	3	1.0
5a	6	2.0	6 <sup>^</sup>	3.0
6a	7	2.3	9	3.0
7a	6	2.0	7	2.3
8a	6	2.0	7	2.3
9a	8	2.7	15	5.0
10a	6	2.0	15	5.0
11a	6	2.0	15	5.0
12a	12	4.0*	15	5.0*
13a	9	3.0	15	5.0
14a	5	1.7	6	2.0
15a	3	1.0	6	2.0
16a	6	2.0	14	4.7

[0301]

[0302] 表11-\*指示通过使用光学显微镜评估,每小瓶4或5次振荡之后悬浮液未完全再悬浮。<sup>^</sup>指示仅测试2个小瓶。对于所有其他条件,测试3个小瓶。

[0303] 实施例5:包含卡博特韦、泊洛沙姆338和PEG3350的组合物的粒度和粘度

[0304] 实施例4中表9中所制得的悬浮液中的每一者在其制得之后初始测量粘度。悬浮液的粒度也在其被制得之后初始测量,并在40°C/75%RH储存2、3和6个月之后测量。结果显示于表12和表13中。在所有悬浮液中,在加速条件储存之后粒度变化极小。悬浮液的粘度不同。具有0.2 $\mu$ m的目标x50和50mg/mL P338的悬浮液具有最高粘度。悬浮液的剪切粘度使用配备有粗糙化锥板的Malvem Kinexus Pro流变仪测量。在20°C收集数据,跨0.1s<sup>-1</sup>至10s<sup>-1</sup>剪切速率范围每十倍10个点进行数据收集。

悬浮液	初始			2 MN 40°C/75%RH				
	于 0.1 s <sup>-1</sup> 的 粘 度	于 10 s <sup>-1</sup> 的 粘 度	X10 ( $\mu$ m)	X50 ( $\mu$ m)	X90 ( $\mu$ m)	X10 ( $\mu$ m)	X50 ( $\mu$ m)	X90 ( $\mu$ m)
[0305]								

[0306]

	(cP)	(cP)						
1a	24	18	0.09	0.2	0.5	0.11	0.23	0.54
2a	38	24	0.1	0.23	0.54	0.12	0.26	0.59
3a	116	43	0.07	0.17	0.39	0.08	0.17	0.4
4a	406	76	0.09	0.21	0.59	0.1	0.24	0.79
5a	763	95	0.1	0.22	0.55	0.73	0.24	0.58
6a	392	79	0.09	0.2	0.51	0.11	0.24	0.57
7a	83	25	0.21	0.6	1.60	0.28	0.70	2.0
8a	50	28	0.23	0.66	1.90	0.27	0.71	2.1
9a	92	31	0.18	0.61	1.7	0.26	0.68	2.0
10a	132	40	0.23	0.66	1.90	0.34	0.76	2.3
11a	124	44	0.24	0.69	2.00	0.33	0.78	2.3
12a	17	11	0.33	0.96	2.6	0.43	1.0	2.7
13a	32	16	0.57	1.3	3.0	0.6	1.4	3.1
14a	54	24	0.49	1.2	3.0	0.52	1.2	3.0
15a	37	15	0.74	1.6	3.3	0.73	1.6	3.4
16a	92	55	0.61	1.4	3.1	0.6	1.4	3.2

[0307] 表12

[0308]

悬浮液	3个月 40°C/75%RH			6个月 40°C/75%RH		
	x10 (μm)	x50 (μm)	x90 (μm)	x10 (μm)	x50 (μm)	x90 (μm)
1a	0.1	0.22	0.53	0.09	0.21	0.57
2a	0.11	0.26	0.62	0.10	0.24	0.63
3a	0.07	0.16	0.4	0.07	0.16	0.4
4a	0.08	0.22	0.83	0.09	0.23	0.8
5a	0.08	0.2	0.54	0.09	0.21	0.53
6a	0.1	0.23	0.58	0.09	0.24	0.71
7a	0.16	0.63	1.7	0.19	0.67	1.9
8a	0.15	0.67	1.8	0.21	0.67	1.9
9a	0.22	0.67	2.0	0.20	0.66	1.9
10a	0.19	0.69	2.0	0.21	0.73	2.0
11a	0.18	0.73	2.1	0.21	0.77	2.1
12a	0.41	1.0	2.7	0.35	0.99	2.6
13a	0.6	1.4	3.1	0.6	1.4	3.1
14a	0.52	1.2	3.0	0.54	1.3	3.0
15a	0.71	1.6	3.3	0.69	1.6	3.3
16a	0.6	1.4	3.2	0.6	1.4	3.2

[0309] 表13-在40°C/75%RH6个月后未观测到粒度的重大变化。

[0310] 实施例6:悬浮液6a的12个月稳定性

[0311] 制造具有悬浮液6a的P338和PEG3350组成和目标尺寸的悬浮液用于非临床安全性研究,并监测其稳定性12个月。数据显示于表14中。未观测到含量、杂质或粒度变化。观测到pH下降,但pH仍在注射可接受的pH范围内。

储存条件/方向	储存时间(月)	通过 HPLC 测得的卡博特韦含量 (mg/mL)	药物相关杂质(面积%)	pH	粒度 ( $\mu\text{m}$ )		
					X <sub>10</sub>	X <sub>50</sub>	X <sub>90</sub>
[0312] 初始	初始	398.8	0.05	5.6, 5.5	0.05	0.12	0.28
30°C/65%RH /倒置	2	400.0	0.05	4.8, 4.8	0.05	0.14	0.36
	3	401.2	0.05	4.8, 4.6	0.05	0.13	0.29
	6	398.0	0.05	4.6, 4.7	0.06	0.14	0.31
	9	401.6	0.05	4.5, 4.7	0.06	0.13	0.31
	12	396.0	0.05	4.5, 4.7	0.05	0.12	0.29

[0313] 表14

[0314] 实施例7:药代动力学

[0315] 在Sprague Dawley大鼠中评估卡博特韦悬浮液的药代动力学。测试三种悬浮液:(i) 200mg/mL卡博特韦以及PS20和PEG3350;(ii) 400mg/mL卡博特韦和P338;以及(iii) 400mg/mL卡博特韦以及P338和PEG3350。所测试的悬浮液显示于表15中。

悬浮液	通过 HPLC 测得的卡博特韦 (mg/mL)	赋形剂	尺寸 (x10), 以 $\mu\text{m}$ 为单位	尺寸 (x50), 以 $\mu\text{m}$ 为单位	尺寸 (x90), 以 $\mu\text{m}$ 为单位
[0316] i	195	18 mg/mL PS20, 18 mg/mL PEG3350, 31 mg/mL 甘露糖醇	0.07	0.17	0.51
ii	393	28 mg/mL P338, 14 mg/mL 甘露糖醇	0.12	0.28	0.74
iii	399	50 mg/mL P338, 50 mg/mL PEG3350, 30	0.05	0.12	0.28
[0317]		mg/mL 甘露糖醇			

[0318] 表15

[0319] 通过以200或400mL/kg (大鼠在刚给药之前称量) 在右侧腓肠肌中肌内注射或皮下注射将卡博特韦悬浮液施用大鼠,以实现10mg/kg/剂的目标剂量。每种悬浮液使用总计三

只大鼠。通过侧尾部静脉或尾尖端切断术将血液样品收集至500 $\mu$ L K<sub>2</sub>EDTA管中。接着将75 $\mu$ L全血转移至新基质管中,与75 $\mu$ L无菌水合并,涡旋并储存于干冰上。将样品储存在-80 $^{\circ}$ C以供药物浓度分析。使用基于蛋白质沉淀的分析方法后接UHPLC/MS/MS分析,测定卡博特韦的血液浓度。使用25 $\mu$ L等分试样的样品,卡博特韦的定量下限(LLQ)为50ng/mL。此研究中用于获取并定量数据的计算机系统包括Analyst 1.6.1版和SMS20003.1版。

[0320] 图2显示肌肉施用悬浮液i、ii或iii之后,个体大鼠血液中的卡博特韦浓度。总体而言,发现所有三种悬浮液的药代动力学概况相似。具体而言,对于所测试的所有制剂,在“翻转动力学(flip-flop kinetics)”假设下代表长效制剂的吸收率的末期斜率重叠。这表明与200mg/mL悬浮液相比,对于400mg/mL悬浮液,卡博特韦的长效概况得到维持。

[0321] 图3显示10mg/kg皮下施用400mg/mL卡博特韦以及50mg/mL P338、50mg/mL PEG3350和30mg/mL甘露糖醇之后,血液中的卡博特韦浓度。使用3只大鼠。各线表示单独大鼠的血液浓度。皮下施用导致可检测到血液卡博特韦浓度达12周。

[0322] 实施例8:与包含400mg/mL卡博特韦以及聚山梨醇酯20(PS20)和聚乙二醇3350(PEG3350)的悬浮液比较

[0323] 研究包含200mg/mL卡博特韦、20mg/mL PS20和20mg/mL PEG3350的长效悬浮液,以测试卡博特韦浓度提高至400mg/mL时的稳定性。

[0324] 使用Netzsch miniCer和0.3mm YTZ磨珠以250mL批量制备悬浮液。探索一系列赋形剂浓度。

[0325] 通过将聚山梨醇酯20(Croda)、聚乙二醇3350(Clariant)和甘露糖醇(Roquette Freres)溶解于注射用水(WFI)中,并经0.2 $\mu$ m过滤器过滤溶液,制备制剂媒介物。接着将制剂媒介物添加至卡博特韦(游离酸)中以制备400mg/mL粗悬浮液。粗悬浮液在搅拌的同时以73-145ml/min经含有0.30mm YTZ磨珠(Nikkato Corp)、设定在29.7Hz的湿珠磨机(Netzsch MiniCer)循环,直至如通过激光衍射所测量,达到小于0.25 $\mu$ m的所需中值粒径。湿珠磨机经冷却以维持在1 $^{\circ}$ C与25 $^{\circ}$ C之间的温度。接着将悬浮液填充至I型玻璃小瓶中,用氮气冲洗,加塞(FM457塞)并密封。通过 $\gamma$ 照射以25kGy的最小剂量对所填充的悬浮液进行最终灭菌。

[0326] 制备30mg/mL PS20、30mg/mL PEG3350和19mg/mL甘露糖醇以及400mg/mL卡博特韦。小瓶中的经 $\gamma$ 照射的悬浮液以直立位置放下并在40 $^{\circ}$ C/75%RH储存。1个月和3个月储存之后,测试悬浮液稳定性。表16显示对于含30mg/mL PS20、30mg/mL PEG3350、19mg/mL甘露糖醇的400mg/mL卡博特韦制剂,配置之后并在40 $^{\circ}$ C/75%RH储存1个月之后的粒度。与初始时间点相比,在1个月时,粒度增加(表13和图3)。在3个月时,悬浮液变为不可回收凝胶,无法用注射器将其从小瓶中取出。

[0327]

时间	x10	x50	x90
初始	3.07	0.17	0.61
1个月	0.14	0.41	3.2

[0328] 表16

[0329] 以表17中所显示的浓度制备包含卡博特韦、PS20和PEG3350的其他悬浮液。使用上文针对20mg/mL PS20和PEG3350描述的方法制备实验1、2和5。在实验3中,悬浮液首先与PS20(无PEG3350)一起研磨,随后添加PEG3350,此处400mg/mL卡博特韦与30mg/mL PS20一起研磨。研磨之后,添加PEG3350浓溶液(400mg/mL)以将400mg/mL悬浮液稀释为360mg/mL卡

博特韦、27mg/mL PS20、27mg/mL甘露糖醇。组合物均使用Netzsch miniCer以及0.3mm YTZ磨珠以250mL批量规模制备。

实验编号	PS20 (mg/mL)	PEG3350 (mg/mL)
1	40.0	40.0
2	30.0	40.0
3	27*	40.0
4	20	20.0
5	20	0

[0331] 表17

[0332] \*400mg/mL稀释10%，得到360mg/mL卡博特韦和27mg/mL PS20

[0333] 在实验1、2、4和5中，在miniCer上湿珠磨期间，悬浮液增稠成糊状物并不可回收。在实验3中，在添加400mg/mL PEG3350溶液的5分钟内，悬浮液增稠并不能再搅拌。PS20和PEG3350与400mg/mL卡博特韦的组合未产生物理稳定悬浮液。

[0334] 实施例9:含泊洛沙姆338或407的500mg/mL卡博特韦

[0335] 用泊洛沙姆407或泊洛沙姆338制备包含约500mg/mL卡博特韦的可注射悬浮液。还添加甘露糖醇作为张度剂。通过以下操作制备制剂媒介物:将8.8g泊洛沙姆338和7.0g甘露糖醇溶解于159.3g WFI中(悬浮液4);将9.7g P338(BASF)和11.1g甘露糖醇(Roquette Freres)溶解于159.3g WFI中(悬浮液5);以及将9.7g P407(BASF)和11.1g甘露糖醇(Roquette Freres)溶解于159.3g WFI中(悬浮液6),并经0.2 $\mu$ m过滤器过滤溶液。将制剂媒介物添加至125g卡博特韦(游离酸)中以制备500mg/mL粗悬浮液(悬浮液4),或添加至138.8g卡博特韦(游离酸)中以制备555mg/mL粗悬浮液(悬浮液5和悬浮液6)。粗悬浮液在搅拌的同时以73-145ml/min经含有0.30mm YTZ磨珠(Nikkato Corp)、设定在29.7Hz的湿珠磨机(Netzsch MiniCer)循环,直至达到约0.2 $\mu$ m的所需平均粒径。湿珠磨机经冷却以维持在1 $^{\circ}$ C至25 $^{\circ}$ C之间的温度。在悬浮液5和悬浮液6的情况下,经研磨的悬浮液用浓缩PEG3350溶液稀释,以产生500mg/mL卡博特韦、35mg/mL P338或P407、40mg/mL甘露糖醇和0-40mg/mL PEG3350的最终悬浮液组合物。将悬浮液填充至I型玻璃小瓶中,用氮气冲洗,加塞(FM457塞)并密封。通过 $\gamma$ 照射以25kGy的最小剂量对所得悬浮液进行最终灭菌。

[0336] 表18显示制得的悬浮液。各悬浮液以直立位置在40 $^{\circ}$ C/75%RH储存。测量初始粒度 and 1个月后的粒度作为悬浮液稳定性的指标。表19显示1个月后各悬浮液中的粒度。初始粒度与1个月后的粒度之间无变化。不具有粒度变化为悬浮液稳定性的指标。

[0337] 表18中所制得的悬浮液中的每一者在其制得之后初始测量粘度。悬浮液的粒度也在其制得之后初始测量,并在50 $^{\circ}$ C储存1个月之后测量。结果显示于表19中。在所有悬浮液中,在加速条件储存之后粒度变化极小。悬浮液4的粘度在卡博特韦400mg/mL组成DoE中所观测到的粘度范围内,并略高于具有相似P338组成和相似的0.2 $\mu$ m尺寸目标x50的悬浮液3a(上文所论述)的粘度。悬浮液的剪切粘度使用配备有粗糙化锥板的Malvern Kinexus Pro流变仪测量。在20 $^{\circ}$ C收集数据,跨0.1s $^{-1}$ 至10s $^{-1}$ 剪切速率范围每十倍10个点进行数据收集。

[0338]	悬浮液 4	497 mg/mL 卡博特韦(通过 HPLC 测量)	35 mg/mL P338	40 mg/mL 甘露糖醇	0 mg/mL PEG
	悬浮液 5	500 mg/mL 卡博特韦(理论)	35 mg/mL P338	40 mg/mL 甘露糖醇	0-40 mg/mL PEG3350
	悬浮液 6	500 mg/mL 卡博特韦(理论)	35 mg/mL P407	40 mg/mL 甘露糖醇	0-40 mg/mL PEG3350

[0339] 表18

悬浮液	于 0.1 s <sup>-1</sup> 的粘度(cP)	于 10 s <sup>-1</sup> 的粘度(cP)	初始			在 50°C/环境 RH 1 个月		
			X10 (um)	X50 (um)	X90 (um)	X10 (um)	X50 (um)	X90 (um)
悬浮液 4	197.016	61.419	0.07	0.22	0.72	0.09	0.24	0.69
悬浮液 5	NT	NT	0.07	0.17	0.42	-	-	-
悬浮液 6	NT	NT	0.09	0.21	0.51	-	-	-

[0341] 表19

[0342] 实施例10:界定卡博特韦悬浮液强度的极限的润湿性研究

[0343] 评定卡博特韦在38mg/mL P338、35mg/mL PEG3350和20mg/mL甘露糖醇中的润湿性,以估算此媒介物中卡博特韦悬浮液的近似浓度极限。这通过以下进行:向5g媒介物中添加逐渐增加量的卡博特韦,直至观测到粗悬浮液特性的总体变化。结果概述于表20中,显示此媒介物中卡博特韦固体悬浮液浓度的上限为600mg/mL或更低。

mg/mL 卡博特韦	卡博特韦(g)	媒介物*(g)	总粘度
396	2.63	5	类似于水
500	3.57	5	类似于水
565†	4.33	5	类似于水
580†	4.50	5	增稠的边界
600†	4.81	5	较浓稠,但可流动
635†	5.28	5	略微糊状

[0345] 表20

[0346] \*38mg/mL P338、35mg/mL PEG3350、20mg/mL甘露糖醇

[0347] †这些值使用由较低浓度近似的密度计算

[0348] 应当理解,以上仅以示例的方式描述了本发明,并且可以在本发明的范围内对细节进行修改。在说明书中公开的每个特征,以及在适当的情况下权利要求和附图可以独立地或以任何适当的组合提供。

## 序列表

&lt;110&gt; ViiV保健公司

&lt;120&gt; 包含卡博特韦的药物组合物

&lt;130&gt; PB66843 WO

&lt;150&gt; US62/945412

&lt;151&gt; 2019-12-19

&lt;150&gt; US62/982305

&lt;151&gt; 2020-02-27

&lt;160&gt; 2

&lt;170&gt; PatentIn版本3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 121

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人

&lt;400&gt; 1

Arg Ala His Leu Val Gln Ser Gly Thr Ala Met Lys Lys Pro Gly Ala  
1                   5                   10                   15

Ser Val Arg Val Ser Cys Gln Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala His  
                  20                   25                   30

Ile Leu Phe Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val  
          35                   40                   45

Gly Trp Ile Lys Pro Gln Tyr Gly Ala Val Asn Phe Gly Gly Gly Phe  
          50                   55                   60

Arg Asp Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Val Tyr Arg Glu Ile Ala Tyr  
65                   70                   75                   80

Met Asp Ile Arg Gly Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                  85                   90                   95

Ala Arg Asp Arg Ser Tyr Gly Asp Ser Ser Trp Ala Leu Asp Ala Trp  
                  100                   105                   110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Trp Ser Ala  
          115                   120

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 103

&lt;212&gt; PRT

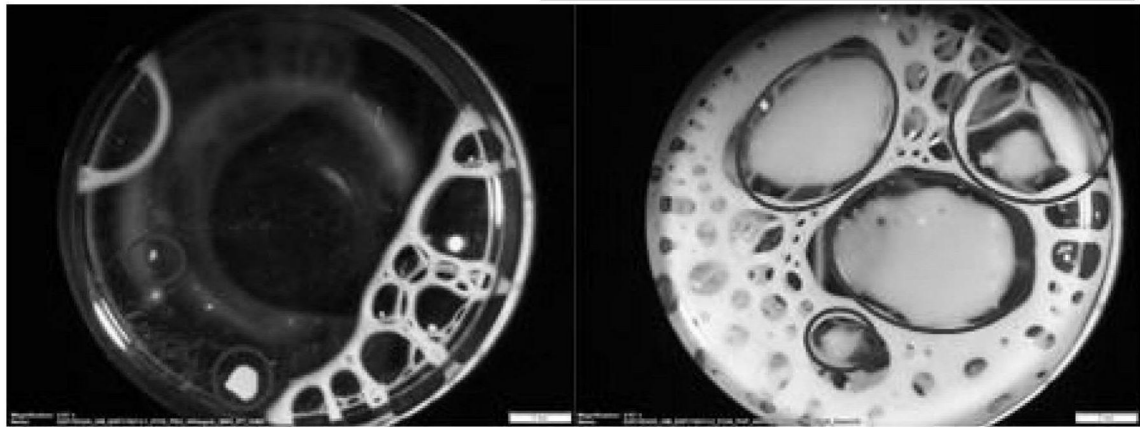
&lt;213&gt; 人

&lt;400&gt; 2

Tyr Ile His Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Ile Gly  
1                   5                   10                   15

Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Thr Ser Gln Gly Val Gly Ser Asp  
 20 25 30  
 Leu His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 His His Thr Ser Ser Val Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Phe His Thr Ser Phe Asn Leu Thr Ile Ser Asp Leu Gln Ala  
 65 70 75 80  
 Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Leu Gln Phe Phe Gly Arg  
 85 90 95  
 Gly Ser Arg Leu His Ile Lys  
 100

A - 卡博特韦、P338和PEG3350  
B - 卡博特韦、P338和科利当12



A

B

图1

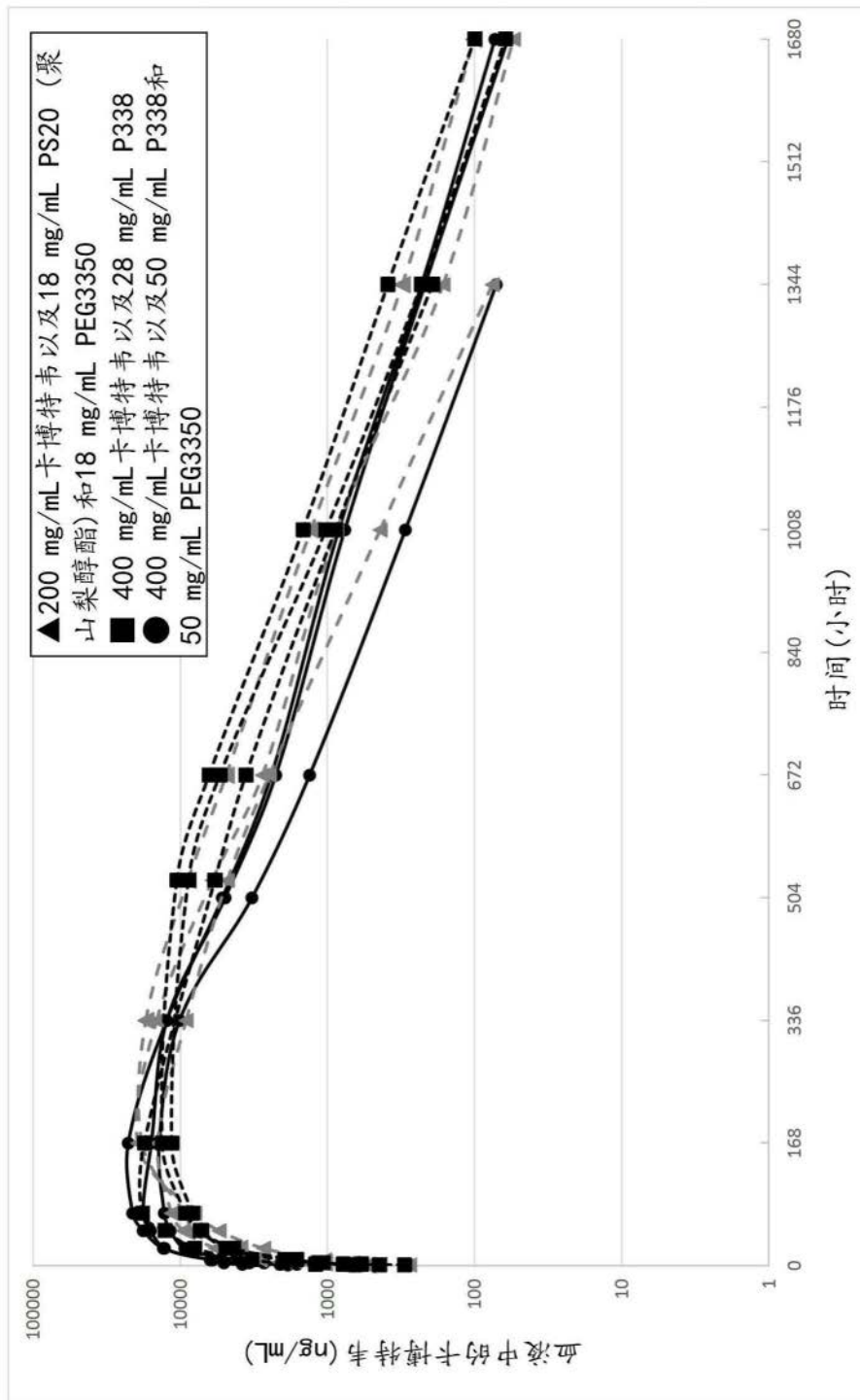


图2

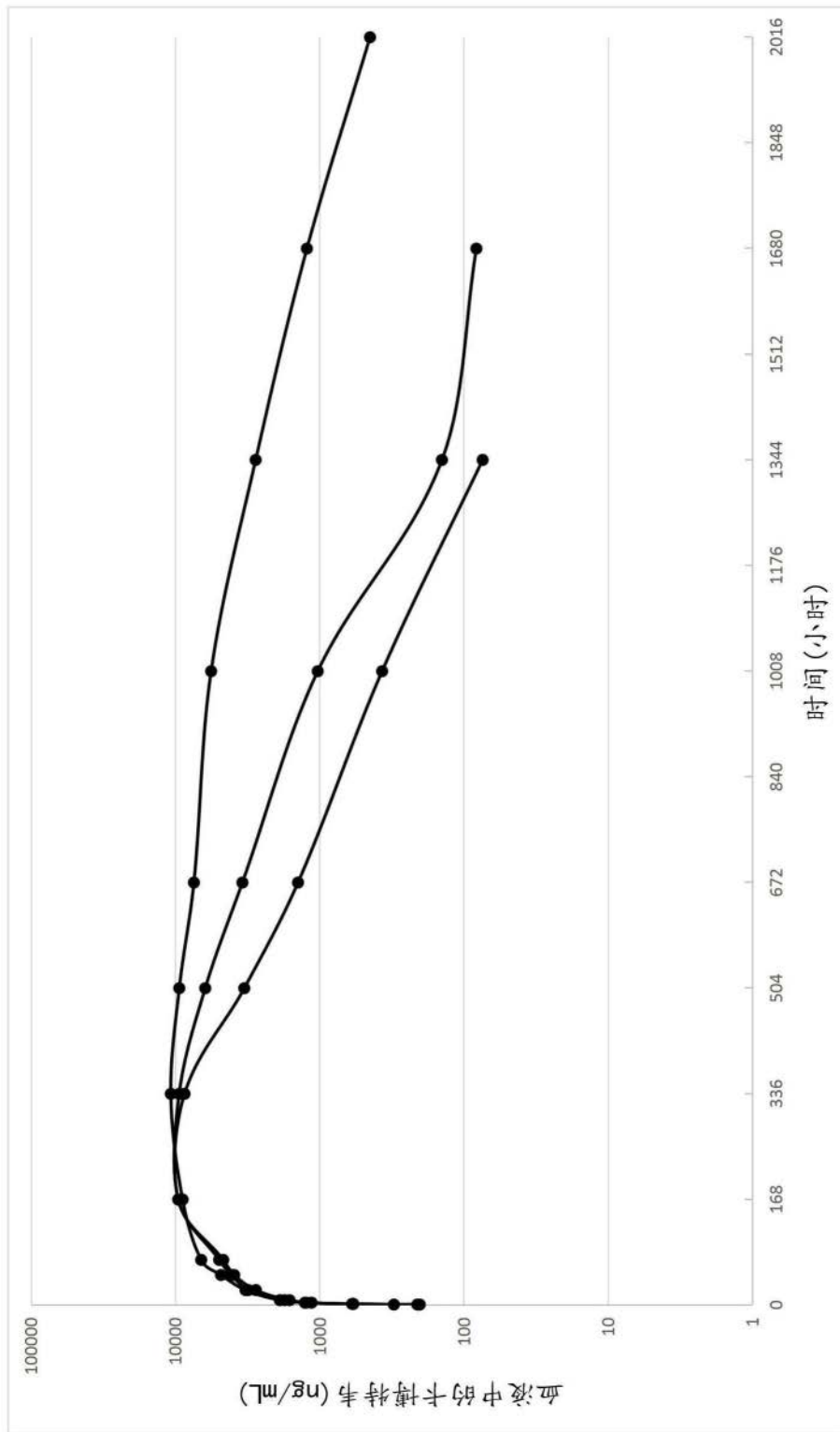


图3

