



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 11 702 T2** 2007.10.31

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 369 120 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 11 702.3**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 012 517.3**

(96) Europäischer Anmeldetag: **02.06.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.12.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **14.02.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.10.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 33/00** (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

385031 P 03.06.2002 US

(73) Patentinhaber:

**National Health Research Institutes,
Teipei/T'ai-pei, TW**

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**Hsu, Tsu-An, Ming-Sheng E.Road, Taipei, TW;
Tsai, Yuan-Chin, Taipei, TW; Hwang, Der-Ren,
Keelung, Taiwan, TW**

(54) Bezeichnung: **Behandlung von Flavivirusinfektionen**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung:

[0001] Flaviviridae ist eine Familie von behüllten, positiven einsträngigen RNA-Viren. Sie umfaßt den Hepatitis C Virus („HCV“), GB-Virus, Dengue-Virus, den japanischen Encephalitis-Virus, den St. Louis Encephalitis-Virus, den West-Nil-Virus sowie den Gelbfieber-Virus. Flaviviridaeinfektionen sind ein weltweites Gesundheitsproblem.

[0002] Beispielweise betrifft die chronische HCV-Infektion ungefähr 170 Millionen Personen (WHO (1997) Wkly Epidemiol Rec. 72:341-344). Patienten mit Leberschädigungen, herrührend von der HCV-Infektion, können chronische Leberkrankheiten entwickeln, wie Zirrhose und Hepatocellulare Karzinome (Bartenschlager & Lohmann (2000) J. Gen Virol 81:1631-1648). HCV-Infektionen wurden mit einer Kombination von Interferon- α und Ribavirin (1- β -D-Ribofuranosyl-1,2,4-Triazol-3-Carboxamid) behandelt. Siehe beispielsweise Foster & Thomas (2000) Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 14:255-64. Die neueren Therapien umfassen die Verwendung eines modifizierten Interferon- α , Peginterferon- α -2b, welches überragende pharmacokinetische Eigenschaften aufweist. Glue et al. (2000) The Hepatitis C Intervention Therapy Group. Hepatology 32:647-53; und Lindsay et al. (2001) Hepatology 34:395-403. Jedoch wurde nur eine beschränkte Anzahl von Patienten nach der Behandlung mit Interferon- α und Ribavirin geheilt (McHutchison et al. (1998) N Engl J Med. 339:1485-92). Weitere Nachteile dieser Therapie umfassen: (i) signifikante Nebenwirkungen; (ii) hohe Kosten; (iii) geringes Ansprechen auf HCV1b, dem verbreitetsten Genotyp in den Vereinigten Staaten.

[0003] Die WO 9511033 offenbart eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Polyoxometallate und pharmazeutisch vertretbare Derivate davon. Die Verwendung solcher Zusammensetzungen oder Verbindungen innerhalb der Therapie für die Behandlung oder Prophylaxe von Infektionen durch Viren, welche bestätigte oder mögliche Mitglieder der Flaviviridae-Familie sind, umfassend Hepatitis C.

[0004] EP 1108359 betrifft ein biozidisches Material umfassend, als einen wirksamen Bestandteil, eine Verbindung dargestellt durch die allgemeine Formel: $(Ag_2O)_a(A_2O)_b(BO)_c(C_2O_3)_d(SiO_2)_e(DO_2)_f(E_2O_5)_g$ (worin A wenigstens eines repräsentiert, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkalimetallelementen, Cu, H und Ammonium; B ist wenigstens eines ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fe, Cu, Zn, Erdalkalimetallelementen, Ni, Mn, Co, Cd, Hg und Au; C wenigstens eines ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fe, Al, Mn, B, Co, Cr, V, Sc, Y, La, Ga, In, Sb und Bi; D wenigstens eines ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ce, Mn, C, Hf und Os; E wenigstens eines ausgewählt aus P, Sb, V, Nb, Ta und Bi ist; und die Indices jeweils Zahlen darstellen welche die folgenden Formeln erfüllen: $0 < a$, $0 < a+b < 15$, $0 < c < 15$, $0 < d < 5$, $0 < e$, $0 < e+f < 7.5$, $0 < g < 3$, $10 < a+b+c+3d+2(e+f)+5g < 15$).

[0005] WO 02096412 offenbart verschiedene Ausführungsformen gerichtet auf pentavalente Antimonverbindungen, gereinigte pentavalente Antimonverbindungen und pentavalente Antimonverbindungen die einen Antimonanteil und einen Anteil einer organischen Verbindung enthalten. Ein geeigneter organischer Anteil kann ausgewählt sein basierend auf den gewünschten Wirkungen (z. B. sterische Wirkung) mit den aktiven Stellen der Zellkomponente (z. B. eine PTPase). In einer weiteren Ausführungsform der aktiven Stelle umfaßt diese einen Cystein-Rest, auf welchen die offenbarten Zusammensetzungen wirken.

[0006] US 2003039702 offenbart eine Verbindung für die Verwendung als antivirales Medikament, nämlich enthaltend Salze von Heteropolyanionen, bestehend aus einem Wolframantimonat (III) Vanadium-gemischtem Metalloxid oder Salze repräsentiert durch die Formel $[(XW_9O_{33})_2V_3O_3]^{p-}$, worin p eine positive Zahl zwischen 9 und 12 und X gleich Sb, P gleich As oder Bi und insbesondere Sb ist. Ein antivirales Medikament mit einem breiten Spektrum an antiviraler Aktivität, einer hochwirksamen Wirkung und einer geringen Toxizität wird bereitgestellt.

[0007] Folglich entsteht ein Bedürfnis an der Entwicklung einer Therapie welche die Infektion von HCV und anderen Flaviviridae-Viren verbessert behandeln kann.

Zusammenfassung

[0008] Die Erfindung basiert teilweise auf der Verwendung von Arsen, Antimon, oder Bismuth-enthaltenden Verbindungen für die Herstellung von therapeutischen Mitteln zur Behandlung von Flaviviridae-Infektionen.

[0009] Ein Verfahren zur Behandlung von Infektionen durch einen Flaviviridae-Virus ist ebenfalls offenbart.

Die Verfahren beinhalten die Applikation an ein Subjekt, dass diesem bedarf (einschließlich einem Subjekt das dahingehend identifiziert wurde, dass es eine solche Behandlung benötigt) an einer effektiven Menge einer Verbindung mit der Formel: $A_w B_x C_y D_z$, in welcher A gleich Li, Na, K, Rb, oder Cs; B gleich As, Sb, oder Bi; C ein Sauerstoff- oder Schwefelatom; D ein einzähniger Ligand, ein zweizähniger Ligand oder ein dreizähniger Ligand; w gleich 0, 1, 2, oder 3; x gleich 1, 2, 3, oder 4; y gleich 0, 1, 2, 3, 4, oder 5; z gleich 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 ist; und weiterhin vorausgesetzt dass wenigstens eines von x und z nicht 0 ist. Es ist zu beachten, dass Kombinationen der Variablen vorgesehen in dieser Erfindung nur solche sind, die in der Bildung einer stabilen Verbindung resultieren. Der Ausdruck „stabil“ soweit er hierin verwendet wird, betrifft eine Verbindung welche eine ausreichende Stabilität aufweist hinreichend um eine Herstellung zu erlauben und welche die Integrität der Verbindungen für eine Zeitdauer aufrechterhält, welche geeignet sind für die hierin erläuterten Zwecke ist (z. B. therapeutische oder prophylaktische Darreichung an ein Subjekt). Es ist ebenfalls festzuhalten, dass As, Sb sowie Bi sowie sie hierin geschildert sind, jeweils die bivalente, trivalente und pentavalente Formen umfassen.

[0010] Eine Untergruppe der Verbindungen gemäß der oben genannten Formel zeichnet sich dadurch aus, dass jedes der w und z gleich 0 ist. In einigen Ausführungsformen ist x gleich 2 und y gleich 3. Beispielhafte Verbindungen umfassen As_2O_3 , Sb_2O_3 , und Bi_2O_3 . In anderen Ausführungsformen ist x gleich 2 oder 4 und y gleich 2, 4 oder 5, oder x ist 1 und y ist 1. Beispielhafte Verbindungen umfassen As_2O_5 , AsS, As_2S_2 , und As_4S_4 . Eine andere Untergruppe der Verbindungen zeichnet sich dadurch aus, dass w gleich 1, 2 oder 3 und z gleich 0 ist. In einigen Ausführungsformen ist w gleich 1 und y gleich 2. Eine beispielhafte Verbindung ist $NaAsO_2$. Eine dritte Untergruppe der Verbindungen zeichnet sich dadurch aus, dass y gleich 0 ist. In diesen Verbindungen kann D ein einzähniger Ligand, B gleich As oder Sb, und w gleich 0, 1 oder 2 sein. Beispielhafte Verbindungen umfassen AsI_3 und Natriumstibogluconat (z. B. oxo(A)-Gluconato-2,3,4-Hydroxodisodicantimon (V) Natriumsalz). Kommerziell verfügbare Natriumstibogluconate beinhalten Pentostam® (Glaxo Wellcome Inc., London, England).

[0011] Zur Ausführung des Verfahrens nach dieser Erfindung können Arsen-, Antimon- oder Bismuth-haltige polymerische Verbindungen, wie -O-As(O)-O-As(O)-O-As(O)-, verwendet werden. Diese Verbindungen werden bei der Abgabe an ein Subjekt zu Verbindungen der Formel (I) hydrolysiert.

[0012] Soweit hierin verwendet, betrifft der Begriff „einzähniger Ligand“ ein Ion, das an einer Stelle mit welcher es an ein Atom B anknüpft und eine Valenz von 1 oder 2 haben kann. Beispiele von einem einzähnigen monovalenten Liganten umfassen Fluoro, Chloro, Bromo, Iodo, Cyano, Hydroxyl, Mercapto, Alkoxy, Thioalkoxy, Nitrat, Perchlorat, Carboxylat, Amid, Trialkylsilyl, Isocyanat, Isothiocyanat, Imidazol, Phosphat und Alkyl- oder Aryl- Sulfonate. Beispiele eines einzähnigen divalenten Liganten umfassen Sauerstoff, Schwefel, Selenide, Telluride und Sulfate. Der Ausdruck „zweizähniger Ligand“ bezieht sich auf eine Verbindung welche zwei Stellen hat, an welchen sie sich an ein Atom B anheften kann. Beispiele für zweizähnige Liganten beinhalten Tartrat und Polyol- artige Liganten (z. B. Meglumin oder Carbohydrate). Der Ausdruck „dreizähniger Ligand“ bezieht sich auf eine Verbindung die drei Stellen aufweist, an welchen sie sich an ein Atom B anheften kann. Beispiele von dreizähnigen Liganten beinhalten Citrat und Polyol- artige Liganten (z. B. Meglumin oder Carbohydrate). So wie er zuvor verwendet wurde, bezieht sich der Ausdruck „Alkyl“ auf eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Beispiele dieser Alkylgruppen beinhalten Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl und n-Pentyl. Der Ausdruck „Alkoxy“ bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Gruppen enthaltend 1 bis 6 Kohlenstoffatome und 1 Sauerstoffradikal. Der Ausdruck „Aryl“ bezieht sich auf Kohlenwasserstoffringsysteme mit wenigstens einem aromatischem Ring. Beispiel von Arylresten beinhalten Phenyl, Naphthyl und Pyrenyl.

[0013] Das zuvor beschriebene Verfahren ist die Behandlung von Infektionen durch einen Flaviviridae-Virus, welcher ein Hepatis-C-Virus, GB-Virus, Dengue-Virus, Japanischer Encephalitis-Virus, St. Louis Encephalitis-Virus, West-Nil-Virus oder Gelbfieber-Virus sein kann. Was mit „Behandlung einer Infektion“ gemeint ist, umfaßt die Verwendung einer Verbindung wie zuvor beschrieben, zur Vorbeugung oder Behandlung von Zirrhose, Hepatocellulärer Karzinome oder anderen Krankheitszustände begleitend eine Flaviviridae-Infektion. Ein Subjekt, das eine solche Behandlung benötigt, kann identifiziert werden durch einen Fachmann in der Gesundheitsfürsorge, basierend auf den Ergebnissen jeder diagnostischen Methode. Dem Subjekt kann zeitgleich eine effektive Menge an Ribavirin verabreicht werden. Ihm kann ebenfalls zeitgleich eine effektive Menge an Interferon- α verabreicht werden. Ebenfalls kann ihm zeitgleich eine effektive Menge an Interferon- α und Ribavirin verabreicht werden.

[0014] Ribavirin ist 1- β -D-Ribofuranosyl-1,2,3,4-Triazol-3-Carboximid, welches chemisch synthetisiert werden kann. Kommerziell verfügbare Ribavirine beinhalten VILONA3 (ICN Pharmaceuticals, Kanada). Beispiele von Interferon- α , welches in unmodifizierter oder modifizierter Form vorliegen kann, beinhalten Interfe-

ron- α -2a, Interferon- α -2b und Pegylated Interferon- α (z. B. Peginterferon- α -2b). Kommerziell verfügbare Interferone beinhalten ROFERON[®]-A (Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ), INTRON A3 (Schering Corporation, Kenilworth, NJ), INFERGEN[®] (Amgen, Thousand Oaks, CA), und WELLFERON3 (Glaxo Wellcome Inc., Research Triangle Park, NC). Alternativ können Interferone durch ein Syntheseverfahren hergestellt werden (z. B. durch Verwendung eines Peptid Synthesizers), gefolgt durch eine geeignete Faltung in vitro oder durch ein rekombinantes Verfahren unter Verwendung von E. coli, Hefen, Insektenzellen, Pflanzenzellen oder Säugetierzellen. Eine Kombination von Ribavirin und Interferon- α -2b wird als REBETRON3 von der Schering Corporation verkauft.

[0015] Sowohl Interferon- α als auch Ribavirin können ebenfalls in der Form von pharmazeutisch anwendbaren Salzen vorliegen. Solch ein Salz kann beispielsweise zwischen einem negativ geladenen Substituenten (z. B. Carboxylat) auf dem Interferon- α oder Ribavirin und einem Kation gebildet werden. Geeignete Kationen umfassen in nicht beschränkter Weise Natriumionen, Kaliumionen, Magnesiumionen, Kalziumionen und ein Ammoniumkation, wie das Tetramethylammoniumion. Dem entsprechend kann ein positiv geladener Substituent (z. B. Amino) ein Salz mit einem negativ geladenen Gegenion bilden. Geeignete Gegenionen umfassen in nicht abschließender Form Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Nitrat, Phosphat oder Acetat.

[0016] Soweit hierin verwendet, bezieht sich „zeitgleiche Verabreichung“ auf das Verabreichen einer Verbindung gemäß der oben beschriebenen Formel und Ribavirin, Verabreichen der Verbindung und Interferon- α oder Verabreichen der Verbindung, Interferon- α und Ribavirin als eine Mischung, oder Verabreichen jedes selbstständig entweder zur gleichen Zeit oder zu unterschiedlichen Zeiten während der Behandlungsperiode. Typischerweise wird Ribavirin oral verabreicht, in einer Menge von 10 mg/Tag bis ungefähr 50.000 mg/Tag. Interferon- α wird parenteral verabreicht (z. B. intramuskulär oder intracutan) in einer Menge von ungefähr 0,1 bis ungefähr 50 Millionen Internationale Einheiten pro Woche (z. B. drei Mal pro Woche). Andererseits kann die Zusammensetzung oral, parenteral (z. B. intramuskulär, intracutan oder intrathecal), mittels Inhalations-spray oder mittels eines implantierten Reservoirs.

[0017] Gemäß eines anderen Aspektes stellt diese Erfindung eine pharmazeutische Verbindung bereit, welche eine oben beschriebene Verbindung und Ribavirin enthält, worin er jede von den Verbindungen und das Ribavirin in einer wirksamen Menge zur Behandlung von einer Flaviviridae-Infektion vorhanden ist. Diese Erfindung stellt ebenfalls eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, welche eine oder mehrere von den zuvor genannten Verbindungen und Interferon- α , optional Ribavirin, enthält, worin er jede der Verbindungen, dass Interferon- α , das Ribavirin soweit vorhanden, in einer wirksamen Menge zur Behandlung von einer Flaviviridae-Infektion vorhanden ist. Ebenso umfasst von dem Umfang dieser Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine oben beschriebene Verbindung enthält, worin von der Verbindung nicht bekannt ist das ein eine pharmazeutische Aktivität aufweist und in einer wirksamen Menge zur Behandlung einer Flaviviridae-Infektion vorhanden ist.

[0018] Gemäß eines weiteren Aspektes stellt diese Erfindung ein Kit zur Behandlung einer Infektion durch einen Flaviviridae-Virus bereit. Dieses Kit beinhaltet eine von den zuvor genannten Verbindungen und Ribavirin, wobei jede von den Verbindungen und das Ribavirin in einer wirksamen Menge zur Behandlung einer Flaviviridae-Infektion vorhanden ist. Alternativ beinhaltet das geht die Verbindung und Interferon- α oder die Verbindung, Interferon- α sowie Ribavirin, wobei jedes von der Verbindung, dem Interferon- α und dem Ribavirin in einer wirksamen Menge zur Behandlung einer Flaviviridae-Infektion vorhanden ist.

[0019] Weitere Eigenschaften, Ziele und Vorteile der Erfindung werden von der Beschreibung, den Zeichnungen und den Ansprüchen ersichtlich.

Beschreibung der Zeichnungen

[0020] [Fig. 1A](#) beschreibt die Arsentrioxid inhibierte Replikation von positiv-Strang-Hepatitis C-Virus RNA.

[0021] [Fig. 1B](#) beschreibt die Arsentrioxid inhibierte Replikation von negativ-Strang-Hepatitis C-Virus RNA.

[0022] [Fig. 2](#) beschreibt die Antimontrioxid (2 μ M) inhibierte Replikation von Hepatitis C-Virus RNA.

Detaillierte Beschreibung

[0023] Diese Erfindung bezieht sich auf die Verwendung einer Verbindung, gemäß der Formel wie sie kurz beschrieben wurde, führte die Herstellung eines therapeutischen Mittels zur Behandlung von Flaviviridae-In-

fektionen. Die Verbindung beinhaltet ein oder mehrere Arsen-, Antimon- oder Bismuth-Atome in einem Molekül.

[0024] Eine beispielhafte Verbindung ist Arsentrioxid, welches als ein antineoplastisches Mittel bekannt ist. Zum Beispiel wurde für Arsentrioxid durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) im Fall von 2000 für die Behandlung akuter promyelocytische Leukämie bei Patienten anerkannt, dass es nicht reagiert mit anderen Medikationsformen. In 2001 hat die FDA ebenfalls die Injektion von Arsentrioxid zur Behandlung von sowohl chronischer myeloidischer Leukämie und akuter myeloidischer Leukämie anerkannt. Arsentrioxid ist als Medikament kommerziell verfügbar. In einem anderen Beispiel wurde Natriumstibogluconat (Pentostam®) als nahezu einzige Substanz im englischsprachigen Ostafrika zur Behandlung von kalaazar und post-kala-azar-dermalen Leishmaniasis verwendet. Die zuvor beschriebenen arsen-, antimon- oder bismuthhaltigen Verbindungen können aus anorganischen Chemikalien synthetisiert werden. Siehe beispielsweise Handbook of Preparative Inorganic Chemistry Vol. 1, G. Brauer Ed, 2nd ed., (1963) Academic Press, New York, p 600.

[0025] Ein Verfahren zur Behandlung einer Flaviviridae-Infektion mit einer oder mehreren der zuvor genannten Verbindungen (oder pharmazeutisch akzeptabler Derivate davon oder Zusammensetzungen beinhaltend die Verbindungen oder Derivate davon) ist offenbart. Das Verfahren beinhaltet das Verabreichen der Verbindung in einer wirksamen Menge an ein Subjekt das dieses benötigt.

[0026] Optional wird das Subjekt zeitgleich mit einer wirksamen Menge an Interferon- α oder Ribavirin oder Interferon- α und Ribavirin verabreicht. Der Ausdruck „Behandlung“ ist definiert als die Applikation oder Verabreichung einer Zusammensetzung enthaltend die oben beschriebene Verbindung allein oder in Kombination mit Interferon- α oder Ribavirin oder Interferon- α und Ribavirin an ein Subjekt, welches eine Flaviviridae-Infektion, die Symptome einer Flaviviridae-Infektion, einen Krankheitszustand neben einer Flaviviridae-Infektion oder eine Prädisposition für eine Flaviviridae-Infektion aufweist, mit der Absicht zu heilen, lindern, erleichtern, helfen, vorbeugen oder verbessern der Infektion, der Symptome der Infektion, des Krankheitszustandes neben der Infektion oder der Prädisposition vor der Infektion. „Eine wirksame Menge“ ist eine Menge der vorgenannten Verbindung, Interferon- α oder Ribavirin (die Verbindung alleine oder in Kombination mit Interferon- α oder Ribavirin oder in Kombination mit sowohl Interferon- α und Ribavirin), welche, bei der Verabreichung an ein Subjekt welche dieses benötigt, notwendig ist um einen therapeutischen Effekt an dem Subjekt sicherzustellen. Eine wirksame Menge der Verbindung kann im Bereich von ungefähr 0,001 mg/Kg bis ungefähr 1.000 mg/Kg liegen. Eine wirksame Menge an Interferon- α kann im Bereich von ungefähr 0,1 bis ungefähr 50 Millionen Internationale Einheiten (IU) pro Woche liegen. Eine wirksame Menge an Ribavirin kann im Bereich von ungefähr 10 mg/Tag bis ungefähr 50.000 mg/Tag liegen. Die effektiven Dosen können variieren, wie dies dem Fachmann bekannt ist, in Abhängigkeit der Art der Verabreichung, des verwendeten Trägermittels und der Möglichkeit der gemeinsamen Verwendung mit anderen Mitteln zur Behandlung von Flaviviridae-Infektionen, wie Ursodeoxycholsäure.

[0027] Um das Verfahren nach der vorliegenden Erfindung auszuführen, kann die oben beschriebene Verbindung oral, parenteral, mittels Inhalationsspray oder mittels eines implantierten Reservoirs verabreicht werden; und Interferon- α kann parenteral verabreicht werden. Der Ausdruck „parenteral“ wie er hierin verwendet wird umfaßt subkutane, intrakutane, intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre, intraarterielle, intrasynoviale, intrasternale, intrathecale, intralesionale und intracraniale Injektionen, sowie verschiedene Infusionstechniken, wie intrahepatische Infusionen.

[0028] Eine Zusammensetzung zur oralen Verabreichung kann eine für die orale Dosierung geeignete Form sein, einschließlich Tabletten, Kapseln, Emulsionen und wäßrige Suspensionen, Dispersionen und Lösungen. Üblicherweise verwendete Träger für Tabletten beinhalten Laktose und Maisstärke. Lubrizierungsmittel, wie Magnesiumstearat, werden ebenso üblicherweise zu Tabletten hinzugegeben. Für die orale Verabreichung in Kapselform geeignete Verdünnungsmittel beinhalten Laktose und getrocknete Maisstärke. Wenn wäßrige Suspensionen oder Emulsionen oral verabreicht werden, kann der aktive Inhaltsstoff in einer öligen Phase suspendiert oder gelöst werden, kombiniert mit Emulsions- oder Suspensionsmitteln. Soweit gewünscht können verschiedene Süßmittel, Geschmacksmittel oder Farbstoffe hinzugegeben werden.

[0029] Eine sterile injizierbare Zusammensetzung (z. B. eine wäßrige oder ölige Suspension) kann gemäß den im Stand der Technik mit bekannten Techniken hergestellt werden, unter Verwendung geeigneter Dispergier- oder Befeuchtungsmittel (so wie z. B. Tween 80) und Suspendierungsmitteln. Die sterile injizierbare Präparation kann ebenso eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einer nicht-toxischen parenteral anwendbaren Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, z. B. eine Lösung in 1,3-Butandiol. Zu diesen anwendbaren Transportmitteln und Lösungen welche verwendet werden können gehören Mannitol, Wasser, Ringer's

Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden üblicherweise sterile, fixierte Öle verwendet als ein Lösungsmittel oder Suspensionsmedium (z. B. synthetische Mono- oder Di-Glyceride). Fettsäuren, wie Ölsäure und dessen Glyceridderivate sind nützlich in der Herstellung von Injektionsmitteln, sowie natürliche pharmazeutisch-anwendbare Öle, wie Olivenöl oder Castoröl, insbesondere in ihrer polyoxyethylinierten Variante. Diese Öllösungen oder Suspensionen können ebenfalls langkettige Alkohol-Verdüner oder Dispergenzien sowie Carboxymethylcellulose oder ähnliche Dispergierungsmittel enthalten.

[0030] Eine Inhalationszusammensetzung kann gemäß den in dem Stande der Technik zur pharmazeutischen Formulierung hergestellt werden und kann präpariert werden als Lösungen in Saline, verwendend Beryllalkohol oder andere geeignete Konservierungsmittel, absorptionsunterstützende Mittel um die Bioverfügbarkeit zu verbessern, Fluorkohlenstoffe und/oder andere lösungsunterstützende oder dispergierende Mittel, wie sie in dem Stand der Technik bekannt sind.

[0031] Ein pharmazeutisch verträglicher Träger wird routinemäßig mit den zuvor genannten Verbindungen oder Interferon- α verwendet. Solch ein Träger ist kompatibel mit den aktiven Inhaltsstoffen der Formulierung und nicht schädlich für das zu behandelnde Subjekt. Zum Beispiel können Lösungshilfsmittel, wie Cyclodextrin (welches spezifische, besonders lösliche Komplexe mit der Verbindung bildet), als pharmazeutische Arzneiträger zur Abgabe der Verbindung verwendet werden. Eine Kapsel zum Einschließen der Verbindung wie Arsen trioxid ist ebenfalls ein Träger. Beispiele für andere Träger umfassen colloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Zellulose, Natriumlaurylsulfat und D&C Yellow # 10.

[0032] Ein in vitro Assay kann verwendet werden, um die Wirksamkeit der zuvor beschriebenen Verbindung zu evaluieren oder auch zusammen mit Interferon- α (in verschiedenen Formen), bei der Inhibierung der Hepatitis-C-Virus-RNA Replication. Die Wirksamkeit und Dosierung kann weiterhin in Tierstudien evaluiert werden, mit Verfahren die im Stande der Technik bekannt sind. Beispiele für Verfahren zur Evaluierung der Wirksamkeit werden nachfolgend dargestellt.

[0033] Ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass die obige Offenbarung die vorliegende Erfindung adäquat ermöglicht.

Inhibition der HCV RNA Replikation

[0034] Huh-7 Zellen enthaltend HCV sub-genomische Replicone (Ava.5) wurde von Apath, LLC. (St. Louis, MO) bereitgestellt. Siehe beispielsweise Blight et al. (2000) Science 290:1972-4. Die Zellen wurden in Dulbecco's modifizierten Eagle's-Medium (DMEM) gehalten, versehen mit 10% hitzeinaktiviertem fötalem Kalbserum (FCS) in einer befeuchteten Atmosphäre, enthaltend 5% an CO_2 . Das Medium enthielt ebenfalls 1 mg/mL G418 (eine aminoglycosidische antibiotische Mittel erhalten von Promega, WI) als ein selektives Mittel für Aufrechterhaltung der HCV-Replicon-RNA Replikation. Siehe beispielsweise Lohmann et al. (2001) J Virol. 75:1437-49. Menschliches Interferon- α (IFN- α), Arsen trioxid (As_2O_3) und Antimon trioxid (Sb_2O_3) wurden von Sigma (St. Louis, MO) erhalten. Natriumarsenit (NaAsO_2), Arseniodid, Kaliumantimonat (K_3AsO_4) und Bismut trioxid (Bi_2O_3) wurden ebenfalls von Sigma erhalten. IFN- α wurde bei -20°C in kleinen Aliquoten gelagert. Eine Hauptlösung an As_2O_3 (10 mM) wurden durch Auflösen von As_2O_3 - Pulver in 1 N NaOH hergestellt. Hauptlösungen von Sb_2O_3 (10 mM) oder Bi_2O_3 (10 mM) wurden durch Auflösen von Sb_2O_3 oder Bi_2O_3 -Pulvern in HCl/ H_2O (1:1) hergestellt. Hauptlösungen von PAT (50 mM) oder NaAsO_2 (10 mM) wurden durch Auflösen von PAT oder NaAsO_2 -Pulvern in H_2O hergestellt.

[0035] Zellen wurden mit As_2O_3 (0 bis 1 μM), mit Sb_2O_3 bei verschiedenen Konzentrationen (0 bis 5 μM) oder mit As_2O_3 (0 bis 100 nM) in Verbindung mit IFN- α (0 bis 1 IU/mL) behandelt. Dann wurden die Zellen nach 24 und/oder 72 Stunden Behandlung geerntet. Nachfolgend wurde die gesamte zelluläre RNA extrahiert und wie nachfolgend quantifiziert.

[0036] Die totale RNA der Zellen wurde unter Verwendung eines RNeasy Mini Kit (QIAGEN) extrahiert. Die Konzentration der vollständigen RNA wurde mittels Absorption bei 260 nm gemessen. Die vollständige RNA (1 μg) wurde dann mit 50 Picomolen eines HCV spezifischen Reverse Primers: A9412,5'-GATGGC CTATTG GCCTGG AGGGG-3' (Lohmann et al. (2001) J Virol. 75:1437-49) gemischt. Zu der RNA wurde RNase-freie dd H_2O bis zu einem Endvolumen von 10,5 μL hinzugegeben und für 10 Minuten bei 65°C denaturiert. Reverse Transkriptionsreaktionen (RT) wurden bei 42°C für eine Stunde ausgeführt, unter Verwendung von Expand-RT (Roche Biochemicals, Mannheim, Deutschland) in einem totalen Volumen von 20 μL enthaltend eine zuvor denaturierte Primer-RNA-Mischung, 1mM von jedem der Desoxynucleotid-Triphosphaten (dNTPs), 50 Einheiten reverser Transcriptase und 20 Einheiten RNase-Inhibitor (Promega, Madison, WI).

[0037] Quantitative PCR (Q-PCR) wurden durch einen LightCycler-DNA Master verwendend SYBR Green 1 für eine real-time Detektion von Doppel-Strängiger DNA (dsDNA) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) durchgeführt. Die Intensität der Fluoreszenz wurde gegenüber der Anzahl der PCR-Zyklen aufgezeichnet und die relativen Mengen der HCV-RNA wurden berechnet, korrespondierend zu der Standardkurve. Die Standardkurve wurde von fünf seriellen Verdünnungsreihen an Referenz-DNA, der korrespondierenden cDNA der HCV-RNA, erhalten, unter den Kriterien wie sie der Supplier verlangt.

[0038] Die relative Anzahl der Kopien der HCV-RNA und ein House-Keeping-Gen, Glyceraldehyd-3-Phosphatdehydrogenase (GADPH) oder Actin wurden mittels Q-PCR bestimmt, unter Verwendung des folgenden Primer Sets:

HCV Primer (positiver Strang):

Forward: 5'ACCAGAATACGACTTGGAGTTGATAA-3' (SEQ ID NO:1)
Reverse: 5'-CACCCCTTTTGCCAGATGCAT-3' (SEQ ID NO:2)

HCV Primer (negativer Strang)

Forward: 5'-CTCGACGTTGTCACTGA-3' (SEQ ID NO:3)
Reverse: 5'-CCATCCGAGTACGTGC-3' (SEQ ID NO:4)

GADPH Primer

Forward Primer: 5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3' (SEQ ID NO:5)
Reverse Primer: 5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3' (SEQ ID NO:6)

Actin Primer

Forward Primer: 5'-ATCCGCAAAGACCTGT-3' (SEQ ID NO:7)
Reverse Primer: 5'-GTCCGCCTAGAAGCAT-3' (SEQ ID NO:8)

[0039] PCR wurde wie folgt durchgeführt: (i) Denaturierungsbedingungen: 95°C, 60 sec.; (ii) Vervielfältigungsbedingungen: Rampe zu 95°C, 0 sec; 64°C, 10 sec.; 72°C, 10 sek.

[0040] Die Wirksamkeit der Vervielfältigungsreaktion wurde bestimmt mittels Durchführung einer Schmelzkurvenanalyse mit einem Temperaturbereich von 65°C bis 95°C.

[0041] Die HCV-RNA Kopienzahl wurde für die Normalisierung durch die korrespondierende GADPH Kopienzahl in der gleichen Probe geteilt. Die Wirkung der Arzneibehandlungen auf die HCV-RNA-Replikation wurde dargestellt mittels der „relativen Kopienzahl“, welche erhalten wurde durch den Vergleich der HCV-RNA Kopienzahl mit Arzneimittelbehandlung gegenüber der HCV-RNA Kopienzahl ohne Arzneimittelbehandlung. Das letztere wurde als 100% festgelegt. Alle Messungen wurde zweifach oder dreifach durchgeführt um eine statistische Signifikanz zu erreichen.

[0042] As₂O₃ inhibiert die Replikation der HCV-RNA sowohl im positiven Strang ([Fig. 1A](#)) als auch im negativen Strang ([Fig. 1B](#)) in einer dosisabhängigen Weise. Wenn die Replikationszellen einer 1 µM As₂O₃ für 24 Stunden ausgesetzt werden, so werden in unvorhersehbarer Weise nur 15,6% des positiven Stranges und 14,1% des negativen Stranges der HCV-RNA detektiert. Es war ebenso unvorhersehbar, dass wenn die Replikationszellen einer 1 µM As₂O₃ für 72 Stunden ausgesetzt werden, dass nur 6,1% der Positiv-Strang-RNA und 2,6% der Negativ-Strang-HCV-RNA detektiert werden. Weiterhin, wenn die Replikationszellen 2 TM Sb₂O₃ für 24 Stunden ausgesetzt werden, so werden nur 20% der HCV-RNA detektiert ([Fig. 2](#)).

[0043] Weiterhin, wurden zusätzliche Inhibitionseffekte erreicht, wenn As₂O₃ mit IFN-α kombiniert wurde (Tabellen 1 und 2). In diesen Experimenten wurden die Replikationszellen mit As₂O₃, alleine oder in Kombination mit IFN-α für 72 Stunden behandelt. In Abwesenheit von As₂O₃ und IFN-α wurden die relativen HCV-RNA-Level als 100% festgelegt.

Tabelle 1: Wirkung von As₂O₃ und IFN- α auf die HCV-RNA-Replikation (positiver Strang)

IFN- α	As ₂ O ₃	0	10 nM	50 nM	100 nM
0		100	95,1	70	57,5
0,1 IU/mL		102	100,7	74,7	53,9
1,0 IU/mL		74,1	63,9	50,6	37,3
1,0 IU/mL		57,1	46,6	41,2	30,9

Tabelle 2: Wirkung von As₂O₃ und IFN- α auf die HCV-RNA-Replikation (negativer Strang)

IFN- α	As ₂ O ₃	0	10 nM	50 nM	100 nM
0		100	135,3	74,3	67,5
0,1 IU/mL		95,8	92,0	119,9	58,0
0,5 IU/mL		69,3	57,4	61,3	38,7
1,0 IU/mL		44,3	39,8	36,0	23,9

Zellwachstumsinhibitionsassay

[0044] Huh-7 Zellen enthaltend HCV subgenomische Replikons (Ava.5) wurden in DMEM gehalten, versehen mit 10% FCS in einer befeuchteten Atmosphäre, enthaltend 5% an CO₂.

[0045] Die Zellvitalität wurde festgestellt unter Verwendung von 3-(4,5-Dimethyldiazol-2-yl)-5-(3-Carboxymethoxyphenyl)-2-(4-Sulfonyl)-2H-Tetrazolin, inner Salz (MTS), wie beschrieben in Malich et al. (1997) Toxicology 124:179-92. MTC, in Anwesenheit von Phenacin-Methosulfat (PMS), erzeugt ein wasserlösliches Formazanprodukt, dass ein Absorptionsmaximum bei 490-500 nm in phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) hat. Siehe beispielsweise Cory et al. (1991) Cancer Commun. 3:207-12.

[0046] MTS und PMS, beides in Pulverform, wurden von Sigma oder Promega bezogen. MTS wurde in PBS (2 mg/mL) gelöst und PMS (0,38 mg/mL) wurde in ddH₂O als Basislösung gelöst. Zellen, kultiviert in einer Mikrotiterplatte mit 96 Fächern, wurde mit As₂O₃ bei verschiedenen Konzentrationen behandelt. Vor dem Assay wurde eine 2 mL MTS/PMS Lösung enthaltend MTS und PMS (20:1) zu den Zellen hinzugegeben enthaltend 8 mL von phenolfreiem DMEN. Das Zellkulturmedium wurde dann wegaspiziert, mit PBS gewaschen und 100 μ L des MTS/PMS-Gemisches wurden in jede Vertiefung hinzugefügt. Nach einer Inkubation von 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde die optische Dichte von jeder Probe bei OD₄₉₀ gemessen mit einem Lesegerät für Mikrotiterplatter mit 96 Vertiefungen. Daten wurden mit sechs Wiederholungen von jeder Medikamentenbehandlung erhalten.

[0047] Die Cytotoxizität von As₂O₃ auf die HCV-subgenomische-Replicon-Zelllinie wurde mit dem eben beschriebenen MTS-Assay bestimmt. Der IC₅₀ Wert (d. h. die Konzentration von As₂O₃ welches einen 50%-igen Zelltod bewirkt nachdem die Zellen mit As₂O₃ behandelt wurden) für 24 Stunden und 72 Stunden Behandlung mit As₂O₃ wurde auf 8,5 μ M bzw. 4,8 μ M bestimmt. Der EC₅₀ (d. h. die effektive Konzentration von As₂O₃ welche 50% der HCV-RNA-Replikation inhibiert wurde mittels Q-PCR bestimmt, wie oben beschrieben) und der therapeutische Index (TI=IC₅₀/EC₅₀) von As₂O₃ bei unterschiedlichen Zeitintervallen ist in der Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3: Effekt von As₂O₃ auf das Zellwachstum

Gemessen bei	EC ₅₀ (µM)	Therapeutischer Index
Positiver Strang (24 Std.)	0,26	8,5/0,26 = 32,7
Positiver Strang (72 Std.)	0,19	4,8/0,19 = 25,3
Negativer Strang (24 Std.)	0,27	8,5/0,27 = 31,5
Negativer Strang (72 Std.)	0,16	4,8/0,16 = 30,0

[0048] Ein anderes HCV-Replikationsinhibitions-Assay wurde unter Verwendung eines Epstein-Barr virusbasiertem extrachromosomalen Replikationssystem durchgeführt, wie beschrieben in Yeh et al. (2001, J. of Virology 75:11017-11024). Die Ergebnisse zeigten dass 300 nM As₂O₃ in der Lage war die Replikation vollständig zu inhibieren (Daten nicht gezeigt).

[0049] Mittels gleicher Verfahren wurden die EC₅₀ und IC₅₀ Werte für eine 24-stündige Behandlung mit Natriumarsenit, Arseniodid, Antimontrioxid, Kaliumantimonartart und Bismuthtrioxid ebenso bestimmt, unter Verwendung von Ava5-Zellen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Anti-HCF-Effekte

Name	Formel	EC ₅₀ ^a	IC ₅₀ ^b	Anmerkung
Arsentrioxid	As ₂ O ₃	200 nM	6 µM	
Natriumarsenit	NaAsO ₂	250 nM	10 µM	
Arseniodid	AsI ₃	1 µM	10 µM	
Antimontrioxid	Sb ₂ O ₃	800 nM	12,5 µM	
Kaliumantimon-tartat (PAT)	C ₈ H ₄ O ₁₂ Sb ₂ K ₂	N.A. ^c	35 µM	75%-ige Inhibition der HCV-Replikation bei 5 µM bei PAT-Behandlung
Bismuthtrioxid	Bi ₂ O ₃	N.A. ^c	> 10 µM	35%-ige Inhibition der HCV-Replikation bei 2 µM bei Bi ₂ O ₃ Behandlung

^aEC₅₀: Ava5 Zellen wurden nach 24 Stunden Medikamentenbehandlung geerntet. Nachfolgend wurde die vollständige zelluläre RNA extrahiert und quantifiziert. Die Level von HCV-RNA (positiver Strang) und der Kontroll mRNA eines Gens, GAPDH oder Actin, wurden mittels Q-PCR gemessen. Die HCV-RNA-Level in jedem Experiment wurden geteilt durch die diesbezüglichen GAPDH- und Actin-mRNA-Level um normalisierte HCV-RNA-Level zu erhalten.

^bIC₅₀: Cytotoxizität von Verbindungen auf Ava.5-Zellen wurde mittels MTS-Assay nach 24 Stunden Behandlung bestimmt.

^cN.A.: nicht verfügbar

SEQUENCE LISTING

[0044]

<110> National Health Research Institutes

<120> TREATMENT OF FLAVIVIRUS INFECTION

<130> 12563-014EP1

<150> US 60/385,031

<151> 2002-06-03

<160> 9

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 1

accagaatac gacttgagtgataa 26

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 2

caccctttg ccagatgcat 20

<210> 3
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer

<400> 3
ctcgacgttg tcaactga 17

<210> 4
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer

<400> 4
ccatccgagt acgtgc 16

<210> 5
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer

<400> 5
gaagtggaag gtcggagtc 19

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer

<400> 6
gaagatggtg atgggattc 20

<210> 7
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer

<400> 7
atccgcaaag acctgt 16

<210> 8
<211> 16
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 8

gtccgcctag aagcat 16

<210> 9

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 9

gatggcctat tggcctggag ggg 23

SEQUENCE LISTING

[0045]

<110> National Health Research Institutes

<120> TREATMENT OF FLAVIVIRUS INFECTION

<130> 12563-014EP1

<150> US 60/385,031

<151> 2002-06-03

<160> 9

<170> Fast SEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 1

accagaatac gactggagt tgataa 26

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 2

caccctttg ccagatgcat 20

<210> 3
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer

<400> 3
ctcgacgttg tcaactga 17

<210> 4
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer

<400> 4
ccatccgagt acgtgc 16

<210> 5
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer

<400> 5
gaagtggaag gtcggagtc 19

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer

<400> 6
gaagatggtg atgggatttc 20

<210> 7
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Primer

<400> 7
atccgcaaag acctgt 16

<210> 8
<211> 16
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 8

gtccgcctag aagcat 16

<210> 9

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 9

gatggcctat tggcctggag ggg 23

Patentansprüche

1. Verwendung einer wirksamen Menge einer Verbindung aufweisend die folgende Formel zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung der Infektion mit einem Flaviviridae-Virus: $A_W B_X C_Y D_Z$ wobei
A für Li, Na, K, Rb oder Cs steht;
B für As, Sb oder Bi steht,
C für ein Sauerstoff-, oder ein Schwefelatom steht;
D für einen einzähnigen Liganden, einen zweizähnigen Liganden, oder einen dreizähnigen Liganden steht,
W für 0, 1, 2 oder 3 steht;
X für 1, 2, 3 oder 4 steht;
Y für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht;
Z für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht;
und
vorausgesetzt dass mindestens eines von Y und Z nicht für 0 steht.
2. Die Verwendung nach Anspruch 1, wobei, jeweils W und Z für 0 stehen.
3. Die Verwendung nach Anspruch 2 wobei X für 2 und Y für 3 steht.
4. Die Verwendung nach Anspruch 3, wobei B für As steht.
5. Die Verwendung nach Anspruch 4, wobei der Flaviviridae-Virus der Hepatitis C Virus ist.
6. Die Verwendung nach Anspruch 4, wobei der Flaviviridae-Virus der GB-Virus der Dengue-Virus, der japanische Enzephalitis-Virus, der St. Louis Enzephalitis-Virus, der West-Nil-Virus oder der Gelbfieber-Virus ist.
7. Die Verwendung nach Anspruch 4, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt zusammen mit einer wirksamen Menge von Ribavirin vorgesehen ist.
8. Die Verwendung nach Anspruch 4, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Interferon alpha vorgesehen ist.
9. Die Verwendung nach Anspruch 8, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Ribavirin vorgesehen ist.
10. Die Verwendung nach Anspruch 3, wobei B für Sb steht.
11. Die Verwendung nach Anspruch 10, wobei der Flaviviridae-Virus der Hepatitis C-Virus ist.
12. Die Verwendung nach Anspruch 10, wobei der Flaviviridae-Virus der GB-Virus, der Dengue-Virus, der japanische Enzephalitis-Virus, der St. Louis Enzephalitis-Virus, der West-Nil-Virus oder der Gelbfieber-Virus ist.

13. Die Verwendung nach Anspruch 10, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Ribavirin vorgesehen ist.
14. Die Verwendung nach Anspruch 10, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Interferon alpha vorgesehen ist.
15. Die Verwendung nach Anspruch 14, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Ribavirin vorgesehen ist.
16. Die Verwendung nach Anspruch 3, wobei B für Bi steht.
17. Die Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Flaviviridae-Virus der Hepatitis C-Virus ist.
18. Die Verwendung nach Anspruch 16, wobei der Flaviviridae-Virus, der GB-Virus, der Dengue-Virus, der japanische Enzephalitis-Virus, der St. Louis Enzephalitis-Virus, der West-Nil-Virus oder der Gelbfieber-Virus ist.
19. Die Verwendung nach Anspruch 16, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Ribavirin vorgesehen ist.
20. Die Verwendung nach Anspruch 16, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Interferon alpha vorgesehen ist.
21. Die Verwendung nach Anspruch 20, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Ribavirin vorgesehen ist.
22. Die Verwendung nach Anspruch 1, wobei Y für 0 steht.
23. Die Verwendung nach Anspruch 22, wobei D für einen einzähnigen Liganden steht.
24. Die Verwendung nach Anspruch 23, wobei B für As oder Sb steht und W für 0, 1 oder 2 steht.
25. Die Verwendung nach Anspruch 24, wobei der Flaviviridae-Virus der Hepatitis C-Virus ist.
26. Die Verwendung nach Anspruch 24, wobei der Flaviviridae-Virus, das GB-Virus, der Dengue-Virus, der japanische Enzephalitis-Virus, der St. Louis Enzephalitis-Virus, der West-Nil-Virus oder der Gelbfieber-Virus ist.
27. Die Verwendung nach Anspruch 24, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Ribavirin vorgesehen ist.
28. Die Verwendung nach Anspruch 24, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Interferon alpha vorgesehen ist.
29. Die Verwendung nach Anspruch 28, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Ribavirin vorgesehen ist.
30. Die Verwendung nach Anspruch 2, wobei X und Y jeweils 1 sind.
31. Die Verwendung nach Anspruch 30, wobei der Flaviviridae-Virus, der Hepatitis C-Virus, der GB-Virus, der Dengue-Virus, der japanische Enzephalitis-Virus, der St. Louis Enzephalitis-Virus, der West-Nil-Virus oder der Gelbfieber-Virus ist.
32. Die Verwendung nach Anspruch 2, wobei X für 2 oder 4 steht und Y für 2, 4 oder 5 steht.
33. Die Verwendung nach Anspruch 32, wobei der Flaviviridae-Virus, der Hepatitis C-Virus, der GB-Virus, der Dengue-Virus, der japanische Enzephalitis-Virus, der St. Louis Enzephalitis-Virus, der West-Nil-Virus, oder der Gelbfieber-Virus ist.
34. Die Verwendung nach Anspruch 1, wobei W für 1, 2 oder 3 und Z für 0 steht.

35. Die Verwendung nach Anspruch 34, wobei W für 1 und Y für 2 steht.

36. Die Verwendung nach Anspruch 35, wobei B für As steht.

37. Die Verwendung nach Anspruch 36 wobei A für Na und C für ein Sauerstoffatom steht.

38. Die Verwendung nach Anspruch 37, wobei der Flaviviridae-Virus der Hepatitis C-Virus ist.

39. Die Verwendung nach Anspruch 37, wobei der Flaviviridae-Virus, der GB-Virus, der Dengue-Virus, der japanische Enzephalitis-Virus, der St. Louis Enzephalitis-Virus, der West-Nil-Virus oder der Gelbfieber-Virus ist.

40. Die Verwendung nach Anspruch 37, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Ribavirin vorgesehen ist.

41. Die Verwendung nach Anspruch 37, wobei das Medikament für die gleichzeitige Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Interferon alpha vorgesehen ist.

42. Die Verwendung nach Anspruch 41, wobei das Medikament für die Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Ribavirin vorgesehen ist.

43. Die Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Flaviviridae-Virus das Hepatitis C-Virus ist.

44. Die Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Flaviviridae-Virus, der GB-Virus, der Dengue-Virus, der japanische Enzephalitis-Virus, der St. Louis Enzephalitis-Virus, der West-Nil-Virus oder der Gelbfieber-Virus ist.

45. Die Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Medikament zur gleichzeitigen Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Ribavirin vorgesehen ist.

46. Die Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Medikament zur gleichzeitigen Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Interferon alpha vorgesehen ist.

47. Die Verwendung nach Anspruch 46, wobei das Medikament zur gleichzeitigen Verabreichung an ein Subjekt mit einer wirksamen Menge von Ribavirin vorgesehen ist.

48. Eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend:

eine Verbindung aufweisend die Formel: $A_w B_x C_y D_z$, wobei A für Li, Na, K, Rb oder Cs steht; B für As, Sb, oder Bi steht; C für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht; D für einen einzähnigen Liganden, einen zweizähnigen Liganden oder einen dreizähnigen Liganden steht; W für 0, 1, 2 oder 3 steht; X für 1, 2, 3 oder 4 steht; Y für 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 steht; Z für 0, 1, 2, 3, 4, oder 5 steht; und vorausgesetzt dass mindestens eines von Y oder Z nicht 0 ist; und

Ribavirin;

wobei jeweils Ribavirin und die Verbindung in einer wirksamen Menge zur Behandlung der Infektion durch einen Flaviviridae-Virus vorliegen.

49. Die pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 48, wobei die Verbindung aus As_2O_3 , $NaAsO_2$, oder Sb_2O_3 besteht.

50. Eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassend:

eine Verbindung mit der Formel: $A_w B_x C_y D_z$, in der A für Li, Na, K, Rb oder Cs steht; B für As, Sb, oder Bi steht; C für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht; D für einen einzähnigen Liganden, einen zweizähnigen Liganden oder einen dreizähnigen Liganden steht; W für 0, 1, 2 oder 3 steht; X für 1, 2, 3, oder 4 steht; Y für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht; Z für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht; und vorausgesetzt dass mindestens einer von Y oder Z nicht 0 ist;

und

Interferon alpha;

wobei jeweils Interferon alpha und die Verbindung in einer wirksamen Menge zur Behandlung der Infektion durch einen Flaviviridae-Virus vorliegen.

51. Die pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 50, wobei die Verbindung As_2O_3 , NaAsO_2 oder Sb_2O_3 ist.

52. Die pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 50 des Weiteren enthaltend Ribavirin, welches in einer wirksamen Menge zur Behandlung der Infektion vorliegt.

53. Die pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 52, wobei die Verbindung As_2O_3 , NaAsO_2 oder Sb_2O_3 ist.

54. Eine Zusammenstellung zur Behandlung einer Infektion durch ein Flaviviridae-Virus, umfassend: eine Verbindung aufweisend die Formel: $\text{A}_w\text{B}_x\text{C}_y\text{D}_z$, wobei A für Li, Na, K, Rb oder Cs steht; B für As, Sb oder Bi steht; C für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht; D für einen einzähnigen Liganden, einen zweizähnigen Liganden oder einen dreizähnigen Liganden steht; W für 0, 1, 2, oder 3 steht; X für 1, 2, 3 oder 4 steht; Y für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht; Z für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht; und vorausgesetzt dass mindestens einer von Y und Z nicht für 0 steht; und

Ribavirin;

wobei jeweils die Verbindung und das Ribavirin in wirksamer Menge zur Behandlung der Infektion durch einen Flaviviridae-Virus vorliegen.

55. Die Zusammenstellung nach Anspruch 54, wobei die Verbindung As_2O_3 , NaAsO_2 , oder Sb_2O_3 ist.

56. Die Zusammenstellung nach Anspruch 54, wobei der Flaviviridae-Virus der Hepatitis C-Virus ist.

57. Die Zusammenstellung nach Anspruch 54, wobei der Flaviviridae-Virus, der GB-Virus, der Dengue-Virus, der japanische Enzephalitis-Virus, der St. Louis Enzephalitis-Virus, der Westnil-Virus oder der Gelbfieber Virus ist.

58. Eine Zusammenstellung zur Behandlung der Infektion durch einen Flaviviridae-Virus, umfassend: eine Verbindung aufweisend die Formel: $\text{A}_w\text{B}_x\text{C}_y\text{D}_z$, wobei A für Li, Na, K, Rb oder Cs steht; B für As, Sb, oder Bi steht; C für ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom steht; D für einen einzähnigen Liganden, einen zweizähnigen Liganden oder einen dreizähnigen Liganden steht; W für 0, 1, 2 oder 3 steht; X für 1, 2, 3 oder 4 steht; Y für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht; Z für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht; und vorausgesetzt dass mindestens einer von Y und Z nicht für 0 steht; und

Interferon alpha;

wobei jeweils die Verbindung und das Interferon Alpha in einer wirksamen Menge zur Behandlung der Infektion durch einen Flaviviridae-Virus vorliegen.

59. Die Zusammenstellung nach Anspruch 58, worin die Verbindung As_2O_3 , NaAsO_2 , oder Sb_2O_3 ist.

60. Die Zusammenstellung nach Anspruch 58 wobei der Flaviviridae-Virus der Hepatitis C-Virus ist.

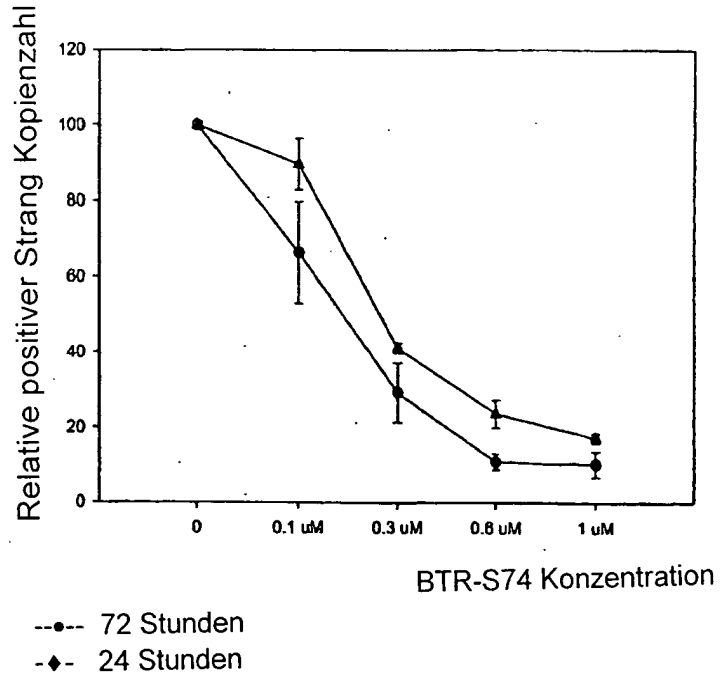
61. Die Zusammenstellung nach Anspruch 58, wobei der Flaviviridae-Virus, der GB-Virus, der Dengue-Virus, der japanische Enzephalitis-Virus, der St. Louis Enzephalitis-Virus, der West-Nil-Virus oder der Gelbfieber-Virus ist.

62. Die Zusammenstellung nach Anspruch 58, des weiteren umfassend Ribavirin, welches in wirksamer Menge zur Behandlung der Infektion vorliegt.

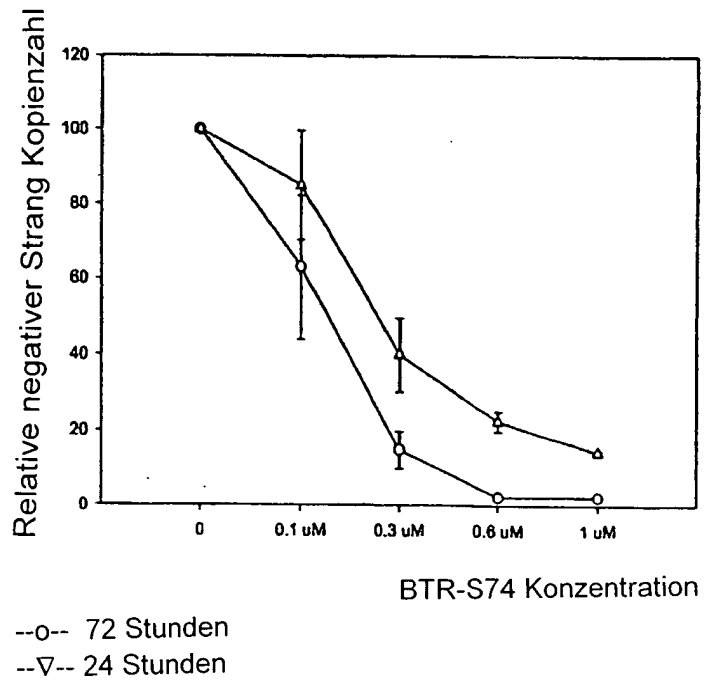
Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIGUR 1A



FIGUR 1B



FIGUR 2

