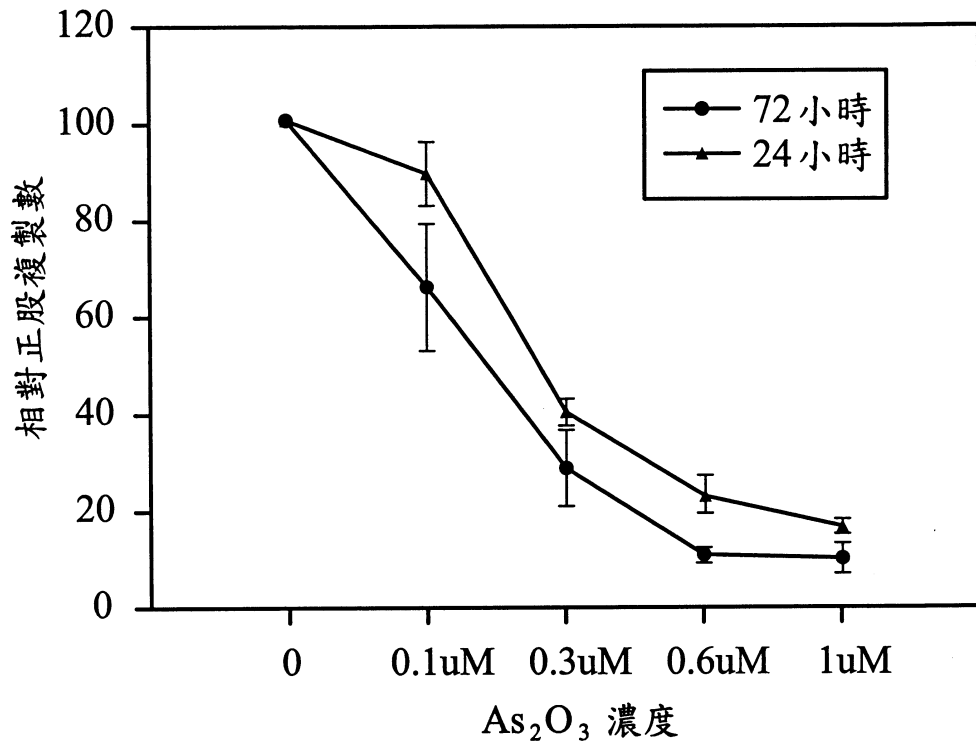
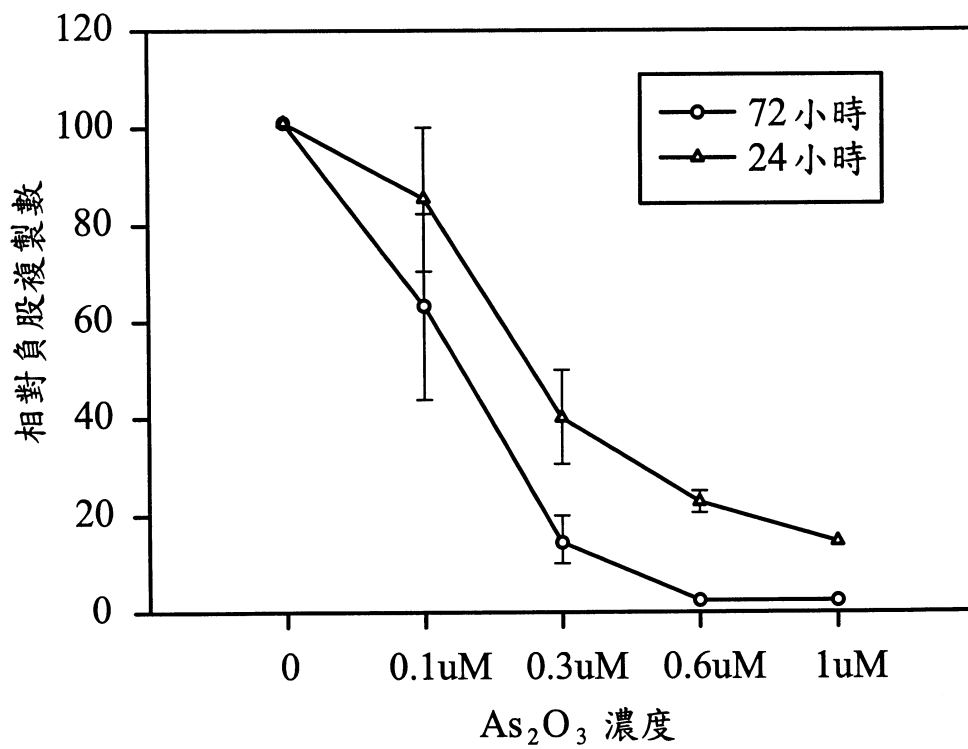


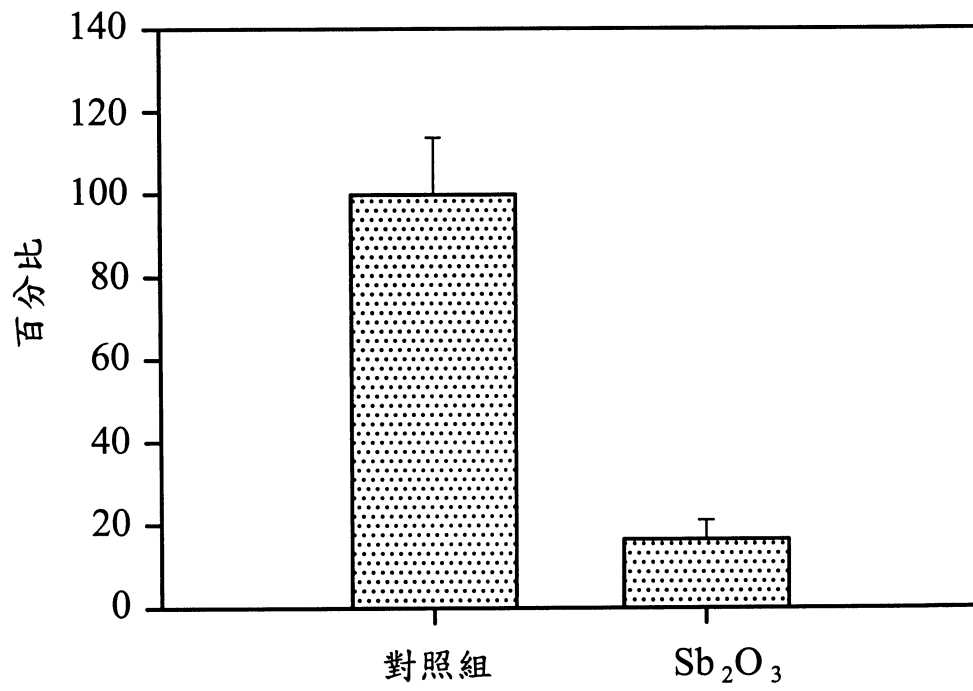
公告本



第 1A 圖



第 1B 圖



第 2 圖

公告本

95年11

月15日

修正(費)正本

I274585

申請日期：92114876

IPC分類

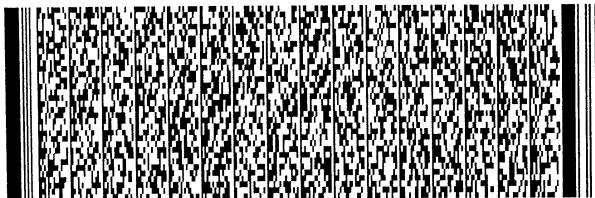
申請案號：92114876

A61K 33/24, A61P 31/14

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

| | | |
|--------------------|----------------------|--|
| 一、 發明名稱 | 中文 | 用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物、套組、及包裝產品 |
| | 英文 | Pharmaceutical composition, kit, and packaged product for treating infection by a flaviviridae virus |
| 二、 發明人 (共3人) | 姓名 (中文) | 1. 徐祖安 2. 蔡淵欽 3. 黃德仁 |
| | 姓名 (英文) | 1. 2. 3. |
| | 國籍 (中英文) | 1. 中華民國 TW 2. 中華民國 TW 3. 中華民國 TW |
| | 住居所 (中文) | 1. 台北市民生東路四段97巷2弄11之1號3樓 2. 臺北市南京東路5段64號6樓 3. 基隆市仁愛區忠勇里仁三路三段15號 |
| | 住居所 (英文) | 1. 2. 3. |
| 三、 申請人 (共1人) | 名稱或姓名 (中文) | 1. 財團法人國家衛生研究院 |
| | 名稱或姓名 (英文) | 1. National Health Research Institutes |
| | 國籍 (中英文) | 1. 中華民國 TW |
| | 住居所 (營業所) (中文) | 1. 臺北市研究院路二段128號 (本地址與前向貴局申請者相同) |
| | 住居所 (營業所) (英文) | 1. |
| | 代表人 (中文) | 1. 吳成文 |
| 代表人 (英文) | 1. Cheng-Wen Wu | |



07114876 WE (N) 721 .pic

一、本案已向

| 國家(地區)申請專利 | 申請日期 | 案號 | 主張專利法第二十四條第一項優先權 |
|------------|------------|------------|------------------|
| 美國 US | 2002/06/03 | 60/385,031 | 有 |

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間

日期：

四、有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

寄存號碼：

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

五、發明說明 (1)

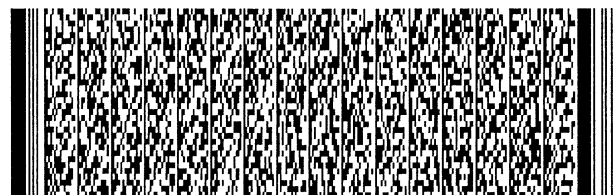
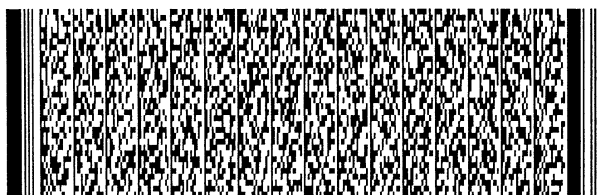
【發明所屬之技術領域】

本發明有關一種醫藥組合物，詳言之，係一種用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其包括含砷、銻、鉍之化合物做為活性成分。

【先前技術】

黃病毒科 (Flaviviridae) 為覆膜正單股RNA病毒之一科。其包括C型肝炎病毒 (Hepatitis C virus; HCV)、GB病毒 (GB virus)、登革熱病毒 (Dengue virus)、日本腦炎病毒 (Japanese encephalitis virus)、聖路易腦炎病毒 (St. Louis encephalitis virus)、西奈病毒 (West Nile virus)、及黃熱病病毒 (Yellow fever virus)。黃病毒科病毒感染為全球廣泛之健康問題。

估計有1億七千萬人受到慢性HCV感染 (WHO (西元1997年) Wkly Epidemiol Rec. 72: 第341至344頁)。患者因HCV感染導致肝損害，可發展成如肝硬化及肝細胞癌等慢性肝病 (Bartenschlager & Lohmann (西元2000年)之J Gen Virol. 81: 第1631至1648頁)。已有使用干擾素 α (interferon α) 與利巴偉林 (ribavirin) (1- β -D-核呋喃糖基-1,2,4-三唑-3-羧醯胺 (1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide)) 之組合以治療HCV感染。參閱例如 Foster & Thomas (西元2000年) 之 Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 14: 第255至264頁。最新之治療係使用改良之干擾素 α ，即，聚乙稀化干擾素 α -2b (peginterferon α -2b)，其具有



五、發明說明 (2)

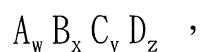
優異之藥物動力學性質。參閱Glue等人(西元2000年)之The Hepatitis C Intervention Therapy Group. Hepatology 32 : 第647至653頁 ; 及Lindsay 等人(西元2001年)之Hepatology 34 : 第395至403頁。然而,在組合干擾素 α 及利巴偉林之藥物治療病人後,僅有部分之病人治癒(參閱McHutchison等人(西元1998年)之N Engl J Med. 339 : 第1485至1492頁)。而此組合之藥物具有缺點,包括:(i)顯著之副作用;(ii)成本高;及(iii)對HCV 1b(美國最普遍之基因型)較無效果。

因此,需要發展一種更有效之用於治療HCV及其他黃病毒科病毒感染之醫藥組合物。

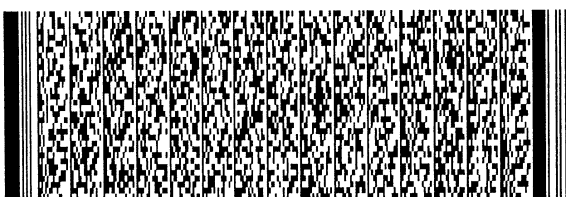
【發明內容】

本發明包括含砷、銻、鉍之化合物做為用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物之一部分。

在一方面,本發明有關一種用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物,包括有效量之具有下列化學式之化合物做為活性成分:



其中,A為Li、Na、K、Rb、或Cs;B為As、Sb、或Bi;C為氧或硫原子;D為單牙配位基、雙牙配位基、或三牙配位基;w為0、1、2、或3;x為1、2、3、或4;y為0、1、2、3、4、或5;及z為0、1、2、3、4、或5;但是y與z之至少一者不為0。注意到本發明所述之變數之組合僅為彼等可形成穩定化合物者。本文中所使用之「穩定」一



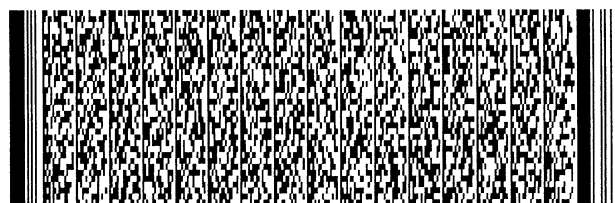
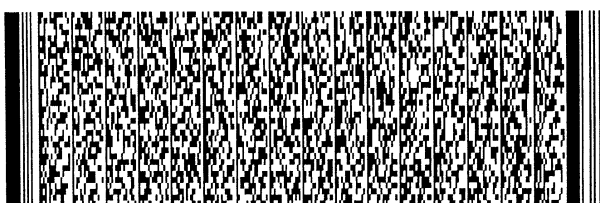
五、發明說明 (3)

詞，指擁有足以允許製造具安定性及於一段充分之時間可維持化合物之完整以供本文中詳述之目的之使用(例如投藥給患者以治療或預防)。又注意到本文所描述之As、Sb、及Bi，包括二價、三價、及五價形式。

上述化學式所涵蓋之化合物之子集之特徵為w與z均為0。在若干具體實施例中，x為2及y為3。可舉例之化合物包括As₂O₃、Sb₂O₃、及Bi₂O₃。在其他具體實施例中，x為2或4，及y為2、4、或5，或x為1及y為1。可舉例之化合物包括As₂O₅、AsS、As₂S₂、及As₄S₄。另一個化合物之子集特徵為w為1、2、或3及z為0。在若干具體實施例中，w為1及y為2。可舉例之化合物為NaAsO₂。化合物之第三子集特徵為y為0。在此等化合物中，D可為單牙配位基、B可為As或Sb，及w可為0、1、或2。可舉例之化合物包括AsI₃及葡萄糖酸銻鈉(即，酮(A)-葡萄糖酸根-2,3,4-氫氧二鈉銻(V)鈉鹽(oxo(A)-gluconato-2,3,4-hydroxodisodic antimony (V) sodium salt))。市售可得之葡萄糖酸銻鈉包括PentostamR(英國倫敦市之Glaxo Wellcome公司)。

可使用含砷、銻、或鉍之聚合化合物例如-O-As(O⁻)-O-As(O⁻)-O-As(O⁻)-以實施本發明。此等化合物，在投藥給患者時，水解成式(I)之化合物。

本文中所使用之「單牙配位基」一詞，指可與原子B以一個接點相接之離子，其可具有一或二價。單牙一價配位基之實例包括氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、巰基、烷氧基、硫代烷氧基、硝酸根、過氯酸根、羧酸根、醯胺、三烷基矽烷基、異氰酸根、異硫氰酸根、咪唑、磷酸根、

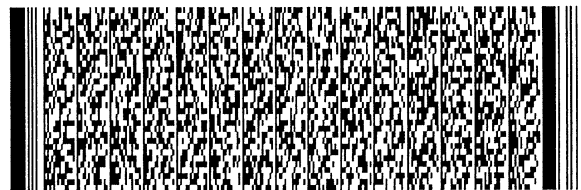
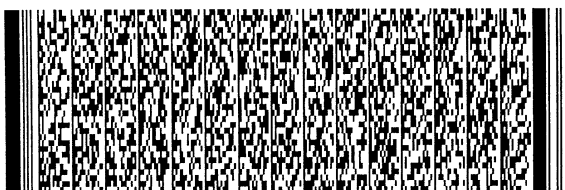


五、發明說明 (4)

及烷基或芳基磺酸根。單牙二價配位基之實例包括氧、硫、硒化物、碲化物、及硫酸根。「雙牙配位基」一詞，指可與原子B以二個接點相接之離子。雙牙配位基之實例包括酒石酸根及多醇型配位基(例如，葡甲胺(meglumine)或碳水化合物)。「三牙配位基」一詞，指可與原子B以三個接點相接之離子。三牙配位基之實例包括檸檬酸根及多醇型配位基(例如，葡甲胺或碳水化合物)。上述所稱之「烷基」一詞，指含有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、及正戊基。「烷氧基」一詞指含有1至6個碳原子及一個氧自由基之直鏈或支鏈基。「芳基」一詞指具有至少一個芳香環之烴環系統。芳基之實例包括但不限於苯基、萘基、及芑基。

上述化合物係用於治療黃病毒科病毒感染，黃病毒科病毒可為C型肝炎病毒、GB病毒、登革熱病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、西奈病毒、或黃熱病病毒感染。「治療黃病毒科病毒感染」之意思包括使用上述化合物防止或治療肝硬化、肝細胞癌、或黃病毒科病毒感染之其他繼發性疾病狀態。需要此種化合物治療之患者可依醫療保健專業人士基於任何診斷方法之結果而鑑別。患者可為同時接受有效量之利巴偉林投藥者。亦可為同時接受有效量之干擾素 α 投藥者。亦可為同時接受有效量之利巴偉林及干擾素 α 投藥者。

利巴偉林為1- β -D-核呔喃糖基-1,2,4-三唑-3-羧醯胺，可為化學合成者。市售可得之利巴偉林包括VILONA3

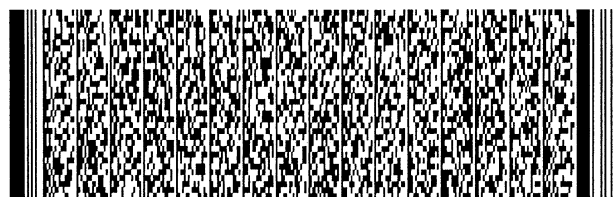


五、發明說明 (5)

(加拿大的ICN Pharmaceuticals公司)。干擾素 α 可為未改良或經改良之形式，實例包括干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、及聚乙烯二醇化(pegylated)干擾素 α (例如，聚乙烯化干擾素 α -2b)。市售可得之干擾素包括ROFERONR-A (美國紐澤西州Nutley市之羅素藥廠(Roche Pharmaceuticals))、INTRON A3 (美國紐澤西州Kenilworth市之Schering公司)、INFERGENR (加拿大千橡市之Amgen公司)、及WELLFERON3 (美國北卡羅萊那州Research Triangle Park之Glaxo Wellcome股份有限公司)。另者，干擾素可藉由合成方法(例如藉由胜肽合成器)，然後在活體中適當摺疊，或藉由大腸桿菌(*E. coli*)、酵母菌、昆蟲細胞、植物細胞、或哺乳動物細胞以重組方法製備。利巴偉林與干擾素 α -2b之組合係Schering公司所販售，品名為REBETRON3。

干擾素 α 及利巴偉林二者亦均可為醫藥上可接受之鹽類之形式。此種鹽，可為干擾素 α 或利巴偉林上帶負電之取代基(例如羧酸根)與陽離子一起形成者。適合之陽離子包括但不限於：鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子、及銨陽離子，例如，四鉀銨離子。同樣，帶正電荷之取代基(例如胺基)可與帶負電荷之相對離子形成鹽。適合之相對離子包括但不限於：氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、或乙酸根。

本文中所述「同時接受投藥」或「併用」之說法，指對需要之患者投予上述化學式之化合物及利巴偉林、投予該化合物及干擾素 α 、或投予該化合物、干擾素 α 、及利



五、發明說明 (6)

巴偉林，以混合物形式投予、或在治療期間之相同時間或不同時間各別投予。典型之利巴偉林之口服劑量為10 mg/天至約50,000 mg/天。干擾素 α 是以非口服 (parenterally) 投藥(例如，肌肉或皮內)，劑量為每週約0.1至約5千萬國際單位(例如，每週三次)。另一方面，該化合物可為口服、非口服(例如，肌肉、皮內、或鞘膜內)、吸入噴霧、或經由植入式貯錠(implanted reservoir)之方式投藥。

在另一方面，本發明提供一種包括化合物 $A_w B_x C_y D_z$ (其中A、B、C、D、w、x、y及z如上述定義)及利巴偉林之醫藥組合物，其中該化合物及利巴偉林之量為治療黃病毒科病毒感染之有效量。本發明亦提供一種包括前述之化合物及干擾素 α 之醫藥組合物，其中該化合物及干擾素 α 為治療黃病毒科病毒感染之有效量。本發明亦提供一種包括前述之化合物、利巴偉林及干擾素 α 之醫藥組合物，其中該化合物、利巴偉林及干擾素 α 為治療黃病毒科病毒感染之有效量。在本發明之前並不知道該化合物擁有藥學活性，且不知道可用於治療黃病毒科病毒感染。

在又一方面，本發明提供一種用於治療黃病毒科病毒感染之套組，該套組包括一上述之化合物及利巴偉林，其中該化合物及利巴偉林為治療黃病毒科病毒感染之有效量。其中該套組可進一步包括治療黃病毒科病毒感染有效量之干擾素 α 。本發明又提供一種用於治療黃病毒科病毒感染之套組，該套組包括一上述之化合物及干擾素 α ，其中該化合物及干擾素 α 為治療黃病毒科病毒感染之有效



五、發明說明 (7)

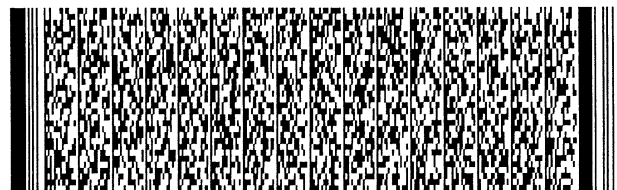
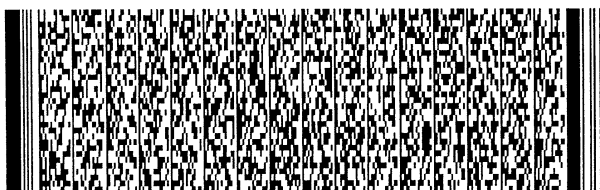
量。

本發明又提供一種包裝產品。該包裝產品包括一容器、一上述之化合物在容器中、及一與該容器組合且指示該化合物對於治療黃病毒科病毒感染之投藥之說明(例如, 標籤或插入物)。

本發明之其他目的、特徵、和優點從下列敘述及圖式及申請專利範圍中能更明顯易懂。

【實施方式】

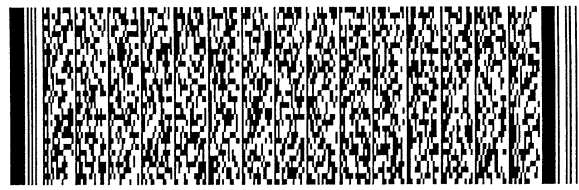
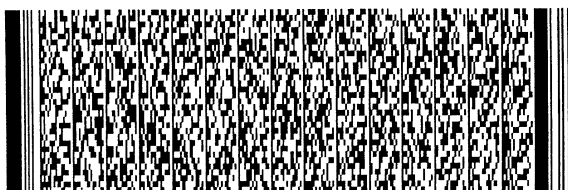
本發明係有關一種以上述化學式之化合物做為活性成分以治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物。該化合物在一分子中包括一或多個砷、銻、或鉍原子。一例為三氧化二砷, 其已知為抗癌用藥。例如, 三氧化二砷已在西元2000年秋天被美國食品與藥物管理局(FDA)認可得以治療無其他醫療方法可醫治之急性前骨髓性白血病患者。在西元2001年, FDA亦認可注射三氧化二砷以治療慢性骨髓性白血病及急性骨髓性白血病。三氧化二砷可在市面購得, 做為藥物。在另一實例, 葡萄糖酸銻鈉(PentostamR)事實上在英語系東非國家被用來做為治療黑熱病(kala-azar)及黑熱病後皮膚性利什曼原蟲病(post-kala-azarderml leishmaniasis)之唯一物質。上述之此等含砷、銻、或鉍之化合物可自無機化學藥品合成。參閱例如Handbook of Preparative Inorganic Chemistry第一冊, G. Brauer編輯, 第二版, (西元1963年), Academic Press出版, 紐約市, 第600頁。



五、發明說明 (8)

本發明之一方面，有關一種用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，包括有效量之上述之化合物(或其醫藥上可接受之衍生物，)做為活性成分。患者可為同時接受干擾素 α 、或利巴偉林、或干擾素 α 及利巴偉林之投藥者。「治療」一詞之定義為，以治癒、緩和、解除、治療、防止、或改善黃病毒科病毒感染、黃病毒科病毒感染之症狀、黃病毒科病毒感染之繼發性疾病狀態、或對黃病毒科病毒感染之傾向之目的，將包括上述之化合物之醫藥組合物單獨或與干擾素 α 、或利巴偉林、或干擾素 α 及利巴偉林組合施用或投藥至患者，該患者具有黃病毒科病毒感染、黃病毒科病毒感染之症狀、黃病毒科病毒感染之繼發性疾病狀態，或對黃病毒科病毒感染之傾向。「有效量」為在將上述之化合物、干擾素 α 、或利巴偉林(該化合物單獨或與干擾素 α 、或利巴偉林組合、或與干擾素 α 及利巴偉林二者組合)投藥給需要之患者時，對患者賦予療效所需之量。該化合物之有效量範圍在約0.001 mg/Kg至約1000 mg/Kg。干擾素 α 之有效量範圍在每週約0.1至約5千萬國際單位(IU) 1000 mg/Kg。利巴偉林之有效量範圍在約10 mg/天至約50,000 mg/天。有效量如彼等熟習此技藝者所認知者，依該患者年齡、性別、體重、投藥途徑、賦形劑之使用、及與其他治療黃病毒科病毒感染之藥劑(例如，熊去氧膽酸)共同使用等等之可能性而異。

本發明之醫藥組合物可以口服、非口服、吸入噴霧、或經由植入式貯錠之方式投藥；及干擾素 α 可以非口服之方式投藥。本文中所使用之「非口服」一詞包括皮下、皮



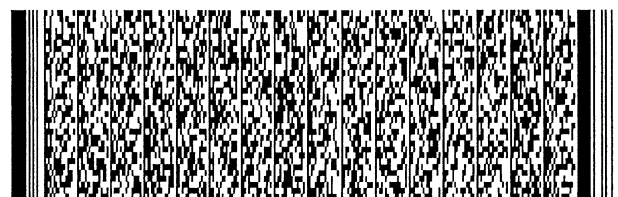
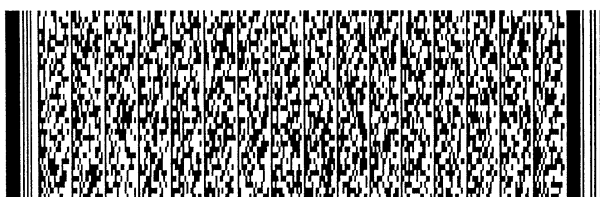
五、發明說明 (9)

內、靜脈內、肌肉、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、鞘膜內、損害部位內、及顱內、以及各種輸注技術(例如肝內輸注)。

口服投藥用之醫藥組合物可為任何口服可接受之劑量形式，包括但不限於錠劑、膠囊、乳劑、及水性懸浮劑、分散劑、及溶液。通常錠劑使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。典型上亦將潤滑劑例如硬脂酸鎂添加至錠劑中。對於膠囊形式之口服投藥，可使用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當口服投藥的是水性懸浮劑或乳劑時，活性成份可與乳化劑或懸浮劑一起組合而懸浮或溶解於油相中。若需要，可添加特定之甘味劑、風味劑、或著色劑。

無菌可注射之組合物(例如，水性或油性懸浮劑)可依據習知技藝使用適合之分散劑或濕潤劑(例如，Tween 80)及懸浮劑調配。無菌可注射之製劑亦可為在無毒之非口服可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射之溶液或懸浮劑，例如在1,3-丁二醇中之溶液。可使用之賦形劑及溶劑其中為甘露糖醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)、及等張氯化鈉溶液。此外，無菌、固定油類為習用做為溶劑或懸浮媒介者(例如，人造甘油一酸酯或甘油二酸酯)。脂肪酸例如油酸及其甘油酯衍生物可用於可注射之製劑，天然醫藥上可接受之油類例如橄欖油或蓖麻油亦可，尤其是經過聚氧乙基化者。此等油溶液或懸浮劑亦可含有長鏈醇之稀釋劑或分散劑、或羧甲基纖維素或類似之分散劑。

吸入式醫藥組合物可依據製藥技藝中已知之技術製備，及可製成鹽水溶液，使用苯甲醇或其他適合之防腐



五、發明說明 (10)

劑、吸收促進劑(以加強生物可利用性)、氟碳化物、及／或其他技藝中已知之溶解劑或分散劑。

習慣上將醫藥上可接受之載劑與上述之化合物或干擾素 α 一起使用。此種載劑與調配劑之活性成份相容且對於接受治療之患者無毒性。例如，可使用助溶劑做為醫藥賦形劑以遞送該化合物，其中例如環糊精，其與該化合物形成特定且溶解性更高的錯合物。包覆該化合物(例如三氧化二砷)之膠囊亦為載劑。其他載劑之實例包括膠態二氧化矽、硬脂酸鎂、纖維素、月桂基硫酸鈉、及D&C黃色#10。

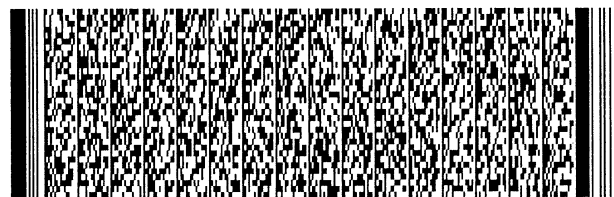
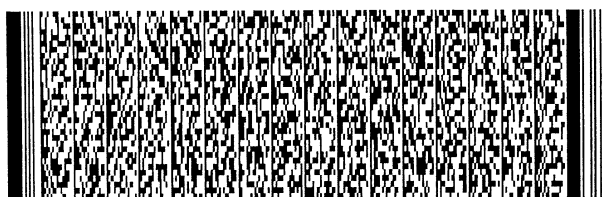
可使用試管試驗以評估上述化合物(或與各種不同形式之干擾素 α 一起)在抑制C型肝炎病毒RNA複製之效力。可進而使用動物實驗，以技藝中熟知之步驟，評估該效力與劑量。提供效力評估方法之實例於下述。

相信上述以詳述本發明。因此，本文中所描述之任何具體實施例應僅解釋為說明而非限制。本文中所引述之出版物均全文併入本文以供參考。

實施例

HCV RNA複製之抑制

提供含有HCV次基因體複製子(HCV sub-genomic replicons) (Ava. 5)之Huh-7細胞，美國密蘇里州聖路易市之Apath, LLC公司製。參閱例如，Blight等人(西元2000年)之Science 290：第1972至1974頁。在含有5%之CO₂之濕氣中，將細胞維持於含有10%加熱去活之胎牛血清



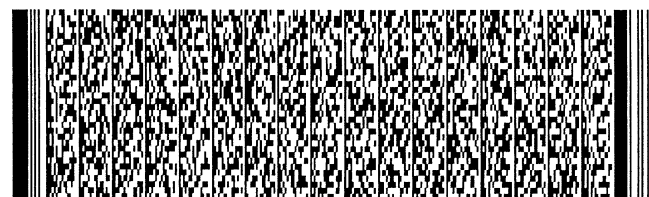
五、發明說明 (11)

(FCS)之Dulbecco's改良的Eagle's培養基(DMEM)。培養基亦含有1 mg/mL G418 (自美國威斯康辛州Promega市獲得之胺基配糖體類抗生素)做為維持HCV複製子RNA複製之選擇性壓力。參閱例如Lohmann等人(西元2001年)之J.

Virol. 75 : 第1437至1449頁。人類干擾素 α (IFN-I)、三氧化二砷(As_2O_3)、及三氧化二銻(Sb_2O_3)係自美國密蘇里州聖路易市之Sigma市獲得。亞砷酸鈉($NaAsO_2$)、碘化砷、酒石酸銻鉀(PAT)、及三氧化二鉍(Bi_2O_3)亦自Sigma公司獲得。將IFN- α 分成數小份貯存於 $-20^\circ C$ 下。將 As_2O_3 粉末溶解於1 N NaOH溶液以製備 As_2O_3 (10 mM)儲存溶液。將 Sb_2O_3 或 Bi_2O_3 粉末溶解於HCl/ H_2O (1:1)溶液以製備 Sb_2O_3 (10 mM)或 Bi_2O_3 (10 mM)儲存溶液。將PAT或 $NaAsO_2$ 粉末溶解於 H_2O 以製備PAT (50 mM)或 $NaAsO_2$ (10 mM)儲存溶液。

以各種不同濃度之 As_2O_3 (0至1 μM)、 Sb_2O_3 (0至5 μM)、或 As_2O_3 (0至100 nM)與IFN- α (0至1 IU/mL)之組合處理細胞。然後，在24及/或72小時之處理後收取細胞。然後，如下述萃取細胞之RNA及定量總數。

使用RNeasy Mini Kit (QIAGEN)萃取全部細胞之RNA。以260 nm波長之吸收度測量總RNA之濃度。然後將全部RNA (1 μg)與50微微莫耳(picomoles)之HCV特定反轉引子：A9412, 5'-GATGGC CTATTG GCCTGG AGGGG-3' (SEQ ID NO:9) (Lohmann等人(西元2001年)之J. Virol. 75 : 第1437至1449頁)混合。在RNA中添加不含RNase之ddH $_2O$ 至10.5 μL 之最終體積，並在 $65^\circ C$ 反應10分鐘使其變性。使用總體積20 μL 之含有先前變性引子-RNA混合物、1 mM



五、發明說明 (12)

各去氧核糖核苷酸三磷酸(dNTPs)、50單位反轉錄酶、及20單位RNase抑制劑(美國威斯康辛州Madison市之Promega公司)之Expand-RT(德國Mannheim之Roche Biochemicals公司),在42°C下進行反轉錄(RT)反應達1小時。

以LightCycler-DNA Master 使用SYBR Green 1 做為雙股DNA(dsDNA)(德國Mannheim之Roche Diagnostics GmbH)之即時偵測,以進行定量PCR(Q-PCR)。記錄對於PCR循環數之螢光強度,及對應於標準曲線計算HCV RNA之相對量。標準曲線係在供應廠商推薦之準則下自DNA參考品之五個系列稀釋及HCV RNA之對應cDNA導出。

使用下列引子組以Q-PCR測定HCV RNA及持家基因(house-keeping gene)、3-磷酸甘油醛去氫酶(GADPH)、或肌動蛋白之相對複製數:

HCV引子(正股):

正向:5'-ACCAGAATACGACTTGGAGTTGATAA-3'(SEQ ID NO:1)

反向:5'-CACCCCTTTTGCCAGATGCAT-3'(SEQ ID NO:2)

HCV引子(負股):

正向:5'-CTCGACGTTGTCACTGA-3'(SEQ ID NO:3)

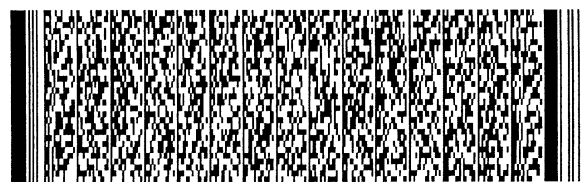
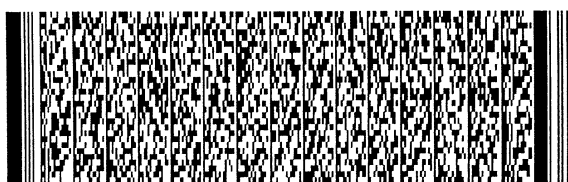
反向:5'-CCATCCGAGTACGTGC-3'(SEQ ID NO:4)

GADPH引子:

正向引子:5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3'(SEQ ID NO:5)

反向引子:5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3'(SEQ ID NO:6)

肌動蛋白引子:



五、發明說明 (13)

正向引子：5'-ATCCGCAAAGACCTGT-3' (SEQ ID NO: 7)

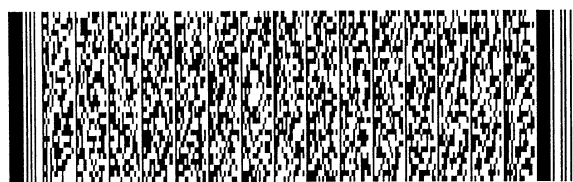
反向引子：5'-GTCCGCCTAGAAGCAT-3' (SEQ ID NO: 8)

如下述反應條件進行PCR：(i)變性條件：95°C，60秒；(ii)放大條件：升溫至95°C，0秒；64°C，10秒；72°C，10秒。以65°C至95°C之溫度範圍進行熔融曲線分析以測定放大反應之專一性。

將HCV RNA複製數除以相同樣品中其對應之GADPH複製數以正規化。以「相對之複製數」表示藥物處理對HCV RNA複製之效應。相對之複製數係將有藥物處理之HCV RNA複製數對無藥物處理之HCV RNA複製數比較所得。將後者記為100%。全部測量均重複二或三次以達統計上之意義。

As₂O₃對HCV RNA之正股(第1A圖)及負股(第1B圖)二者複製之抑制與劑量有關。當複製子細胞暴露至1 μM As₂O₃達24小時時，僅偵測到HCV RNA之15.6%之正股與14.1%之負股。當複製子細胞暴露至1 μM As₂O₃達72小時時，僅偵測到HCV RNA之6.1%之正股與2.6%之負股。進一步，當複製子細胞暴露至2 μM Sb₂O₃達24小時時，僅偵測到HCV RNA之20% (第2圖)。

此外當As₂O₃與IFN-α組合時，可獲得額外之抑制效果(表1及2)。在此等實驗中，將複製子細胞以As₂O₃單獨或與IFN-α組合處理達72小時。在As₂O₃及IFN-α不存在下，將相對之HCV RNA量記為100%。



五、發明說明 (14)

表 1 As₂O₃ 與 IFN- α 對 HCV RNA 複製(正股)之效應

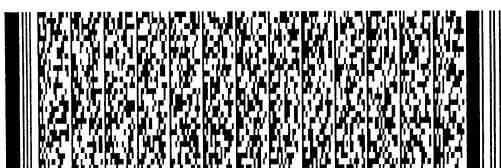
| IFN α \ As ₂ O ₃ | 0 | 10 nM | 50 nM | 100 nM |
|---|------|-------|-------|--------|
| 0 | 100 | 95.1 | 70 | 57.5 |
| 0.1 IU/mL | 102 | 100.7 | 74.7 | 53.9 |
| 0.5 IU/mL | 74.1 | 63.9 | 50.6 | 37.3 |
| 1.0 IU/mL | 57.1 | 46.6 | 41.2 | 30.9 |

表 2 As₂O₃ 與 IFN- α 對 HCV RNA 複製(負股)之效應

| 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 |

細胞生長抑制試驗

將含有HCV次基因體複製子(Ava. 5)之Huh-7細胞維持在含有5%之CO₂之濕氣環境中之含有10% FCS之DMEM中。如Malich等人(西元1997年)之Toxicology 124:第179至192頁所述,使用3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧甲氧苯基)-2-(4-磺酸苯基)-2H-四唑正離子(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium)之惰性鹽(MTS)測定細胞活性。在啡啉甲基硫酸酯(PMS)之存在下,MTS產生水溶性甲臍(formazan)產物,其於磷酸鹽緩衝液(PBS)中在490至500 nm波長下有最大吸收度。參閱Cory等人(西元1991年)之Cancer Commun. 3:第207至212頁。



五、發明說明 (15)

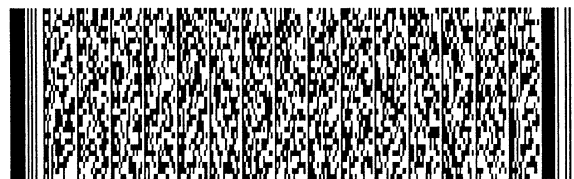
MTS 與 PMS 均為粉末形式，自 Sigma 或 Promega 公司購得。將 MTS 溶解於 PBS (2 mg/mL) 及將 PMS (0.38 mg/mL) 溶解於 ddH₂O 中做為儲存溶液。以各種濃度之 As₂O₃ 處理 96-井微量滴定盤中培養之細胞。在試驗之前，將 2 mL 含有 MTS 及 PMS (20 : 1) 之 MTS/PMS 溶液添加至具有 8 mL 不含酚紅之 DMEM 之細胞中。將細胞培養液抽除，以 PBS 洗滌，及在各井中添加 100 μL 之 MTS/PMS 混合物。在室溫培養 2 小時後，以 96 井微量滴定盤判讀器測量樣品在 OD₄₉₀ 之光學密度。對於各藥物處理均重複六次以獲得數據。

以上述之 MTS 試驗法測定 As₂O₃ 對 HCV 次基因體複製子細胞株之細胞毒性。分別測得以 As₂O₃ 處理 24 小時及 72 小時之 IC₅₀ 值 (即，在將細胞以 As₂O₃ 處理後導致 50% 細胞死亡之 As₂O₃ 濃度)，為 8.5 μM 及 4.8 μM。在不同時間區間之 As₂O₃ 之 EC₅₀ (即，如上述 Q-PCR 測定之抑制 50% 之 HCV RNA 複製之 As₂O₃ 之有效濃度) 及治療指數 (therapeutic index) (TI = IC₅₀ / EC₅₀) 示於表 3。

表 3 As₂O₃ 於細胞生長之效應

| 測量 | EC ₅₀ (μM) | 治療指數 |
|------------|-----------------------|-----------------|
| 正股 (24 小時) | 0.26 | 8.5/0.26 = 32.7 |
| 正股 (72 小時) | 0.19 | 4.8/0.19 = 25.3 |
| 負股 (24 小時) | 0.27 | 8.5/0.27 = 31.5 |
| 負股 (72 小時) | 0.16 | 4.8/0.16 = 30.0 |

使用如 Yeh 等人 (西元 2001 年) 之 J. of Virology 75 :



五、發明說明 (16)

第11017至11024頁所述之Epstein-Barr以病毒為準之細胞體外複製系統進行另一個HCV複製抑制測試。結果顯示300 nm As_2O_3 能夠完全抑制複製。

藉由相同方法，亦可使用Ava5細胞測得亞砷酸鈉、碘化砷、三氧化二銻、酒石酸銻鉀、及三氧化二鉍處理24小時之 EC_{50} 及 IC_{50} 值(表4)。

表 4 抗 HCV 效應

| 化合物名稱 | 化學式 | EC_{50}^a | IC_{50}^b | 註 |
|----------------|-----------------------|-------------------|--------------|---|
| 三氧化二砷 | As_2O_3 | 200 nM | 6 μ M | |
| 亞砷酸鈉 | $NaAsO_2$ | 250 nM | 10 μ M | |
| 碘化砷 | AsI_3 | 1 μ M | 10 μ M | |
| 三氧化二銻 | Sb_2O_3 | 800 nM | 12.5 μ M | |
| 酒石酸銻鉀 (PAT) | $C_8H_4O_{12}Sb_2K_2$ | N.A. ^c | 35 μ M | 在 5 μ M PAT 處理下 抑制 75 % HCV 複製 |
| 三氧化二鉍 | Bi_2O_3 | N.A. ^c | > 10 μ M | 在 2 μ M Bi_2O_3 處理下 抑制 35 % HCV 複製 |

^a EC_{50} : Ava5細胞係在24小時藥物處理後收取。然後，將全部細胞RNA萃取及定量。HCV RNA (正股)及家務基因、GADPH、或肌動蛋白之對照用mRNA之量以Q-PCR測量。將各實驗之HCV RNA量除以個別之GADPH及肌動蛋白mRNA量以獲得正規化之HCV RNA量。

^b IC_{50} : 在24小時之處理後，以MTS試驗法測定化合物對Ava.5細胞之細胞毒性。

^cN.A. : 未測定。

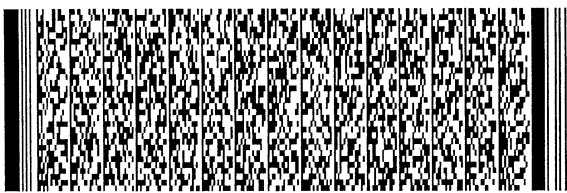


五、發明說明 (17)

其他具體實施例

本發明之專利說明書中所揭示之全部特徵可以任何組合予以組合。本發明之專利說明書中所揭示之各特徵可有另一個具有相同、均等、或類似之目的之特徵所取代。因此，除非另有述明，否則所揭示之各特徵僅為具有均等或類似特徵之一般系列之實例。

熟習此技藝者由上述能夠輕易確認本發明之基本特徵，且能夠將本發明賦予各種變化及修飾以適用於各種用途及條件，不會背離本發明之精神與範疇。例如，亦可製造及使用與上述化合物類似之化合物以實施本發明。因此，其他具體實施例亦在申請專利範圍內。



五、發明說明 (18)

序列表

<110> 財團法人國家衛生研究院

<120> 用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物、套組、
及包裝產品

<140>

<141>

<150> US 60/385,031

<151> 2002-06-03

<160> 8

<210> 1

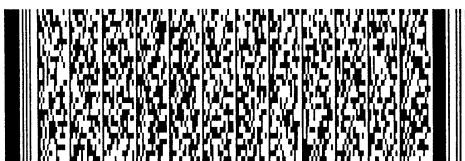
<211> 26

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子



五、發明說明 (19)

<400>1

accagaatac gacttggagt tgataa 26

<210>2

<211>20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400>2

cacccttttg ccagatgcat 20

<210>3

<211>17

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400>3



五、發明說明 (20)

ctcgacgttg tcaactga 17

<210>4

<211>16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400>4

ccatccgagt acgtgc 16

<210>5

<211>19

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400>5

gaaggtgaag gtcggagtc 19



五、發明說明 (21)

<210>6

<211>20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400>6

gaagatggtg atgggatttc 20

<210>7

<211>16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

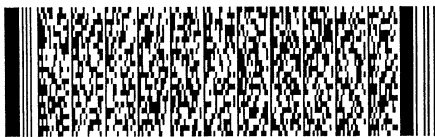
<223> 引子

<400>7

atccgcaaag acctgt 16

<210>8

<211>16



五、發明說明 (22)

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400>8

gtccgcctag aagcat 16

<210>9

<211>23

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引子

<400>9

gatggcctat tggcctggag ggg 23

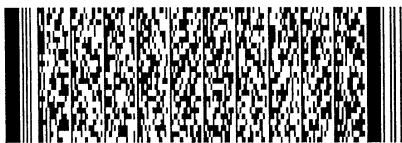


圖式簡單說明

第1A圖顯示三氧化二砷抑制正股C型肝炎病毒RNA之複製。

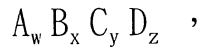
第1B圖顯示三氧化二砷抑制負股C型肝炎病毒RNA之複製。

第2圖顯示三氧化二銻($2 \mu\text{M}$)抑制C型肝炎病毒RNA之複製。



四、中文發明摘要 (發明名稱：用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物、套組、及包裝產品)

本發明有關一種用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，包括有效量之具有下列化學式之化合物做為活性成分：



其中A為Li、Na、K、Rb、或Cs；B為As、Sb、或Bi；C為氧或硫原子；D為單牙配位基、雙牙配位基、或三牙配位基；w為0、1、2、或3；x為1、2、3、或4；y為0、1、2、3、4、或5；及z為0、1、2、3、4、或5；但是y與z之至少一者不為0。本發明又有關一種用於治療黃病毒科病毒感染之套組及一種包裝產品。

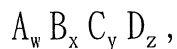
五、(一)、本案代表圖為：第___1A___圖

(二)、本案代表圖之元件代表符號簡單說明：

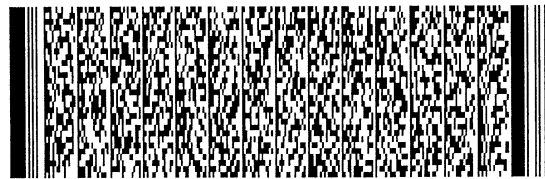
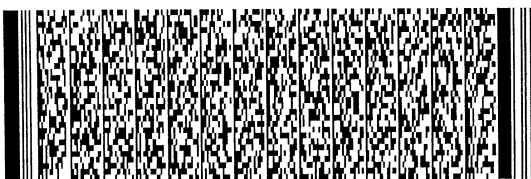
無。

六、英文發明摘要 (發明名稱：Pharmaceutical composition, kit, and packaged product for treating infection by a flaviviridae virus)

A pharmaceutical composition for treating infection by a flaviviridae virus, comprising an effective amount of a compound having the formula:



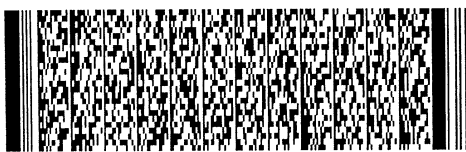
in which A is Li, Na, K, Rb, or Cs; B is As, Sb, or Bi; C is an oxygen or sulfur atom; D is a monodentate ligand, a bidentate ligand, or a tridentate ligand; w is 0, 1, 2, or 3; x is 1, 2,



四、中文發明摘要 (發明名稱：用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物、套組、及包裝產品)

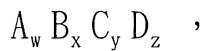
六、英文發明摘要 (發明名稱：Pharmaceutical composition, kit, and packaged product for treating infection by a flaviviridae virus)

3, or 4; y is 0, 1, 2, 3, 4, or 5; z is 0, 1, 2, 3, 4, or 5; and provided that at least one of y and z is not 0. A kit for treating infection by a flaviviridae virus and a packaged product are further provided.



六、申請專利範圍

1. 一種用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，包括有效量之具有下列化學式之化合物做為活性成分：



其中

A 為 Li、Na、K、Rb、或 Cs；

B 為 As、Sb、或 Bi；

C 為氧或硫原子；

D 為單牙配位基、雙牙配位基、或三牙配位基；

w 為 0、1、2、或 3；

x 為 1、2、3、或 4；

y 為 0、1、2、3、4、或 5；及

z 為 0、1、2、3、4、或 5；

但是 y 與 z 之至少一者不為 0。

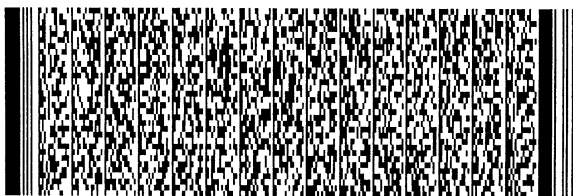
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中 w 及 z 均為 0。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中 x 為 2 及 y 為 3。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中 B 為 As。

5. 如申請專利範圍第 4 項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為 C 型肝炎病毒。

6. 如申請專利範圍第 4 項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為 GB 病毒、登



六、申請專利範圍

革熱病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、西奈病毒、或黃熱病病毒。

7. 如申請專利範圍第4項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之利巴偉林併用。

8. 如申請專利範圍第4項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之干擾素 α 併用。

9. 如申請專利範圍第4項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之利巴偉林及干擾素 α 併用。

10. 如申請專利範圍第3項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中B為Sb。

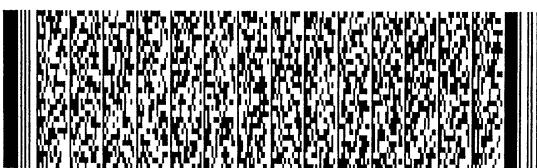
11. 如申請專利範圍第10項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為C型肝炎病毒。

12. 如申請專利範圍第10項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為GB病毒、登革熱病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、西奈病毒、或黃熱病病毒。

13. 如申請專利範圍第10項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之利巴偉林併用。

14. 如申請專利範圍第10項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之干擾素 α 併用。

15. 如申請專利範圍第10項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之利巴偉林及干擾



六、申請專利範圍

素 α 併用。

16. 如申請專利範圍第3項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中B為Bi。

17. 如申請專利範圍第16項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為C型肝炎病毒。

18. 如申請專利範圍第16項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為GB病毒、登革熱病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、西奈病毒、或黃熱病病毒。

19. 如申請專利範圍第16項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之利巴偉林併用。

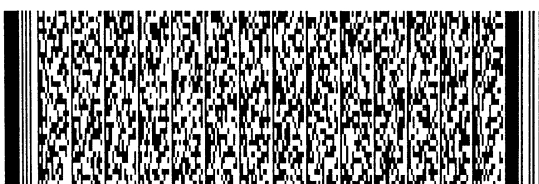
20. 如申請專利範圍第16項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之干擾素 α 併用。

21. 如申請專利範圍第16項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之利巴偉林及干擾素 α 併用。

22. 如申請專利範圍第1項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中y為0。

23. 如申請專利範圍第22項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中D為單牙配位基。

24. 如申請專利範圍第23項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中B為As或Sb，及w為0、1、或2。



六、申請專利範圍

25. 如申請專利範圍第24項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為C型肝炎病毒。

26. 如申請專利範圍第24項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為GB病毒、登革熱病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、西奈病毒、或黃熱病病毒。

27. 如申請專利範圍第24項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之利巴偉林併用。

28. 如申請專利範圍第24項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之干擾素 α 併用。

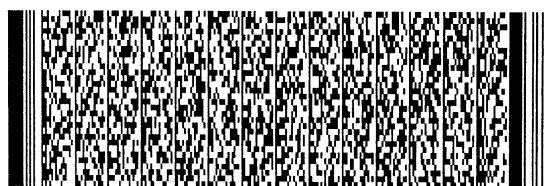
29. 如申請專利範圍第28項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之利巴偉林及干擾素 α 併用。

30. 如申請專利範圍第2項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中x與y均為1。

31. 如申請專利範圍第30項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為C型肝炎病毒、GB病毒、登革熱病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、西奈病毒、或黃熱病病毒。

32. 如申請專利範圍第2項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中x為2或4，及y為2、4、或5。

33. 如申請專利範圍第32項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為C型肝炎



六、申請專利範圍

病毒、GB病毒、登革熱病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、西奈病毒、或黃熱病病毒。

34. 如申請專利範圍第1項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中w為1、2、或3及z為0。

35. 如申請專利範圍第34項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中w為1及y為2。

36. 如申請專利範圍第35項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中B為As。

37. 如申請專利範圍第36項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中A為Na及C為氧原子。

38. 如申請專利範圍第37項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為C型肝炎病毒。

39. 如申請專利範圍第37項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為GB病毒、登革熱病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、西奈病毒、或黃熱病病毒。

40. 如申請專利範圍第37項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之利巴偉林併用。

41. 如申請專利範圍第37項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之干擾素 α 併用。

42. 如申請專利範圍第37項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之利巴偉林及干擾素 α 併用。



六、申請專利範圍

43. 如申請專利範圍第1項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為C型肝炎病毒。

44. 如申請專利範圍第1項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該黃病毒科病毒為GB病毒、登革熱病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、西奈病毒、或黃熱病病毒。

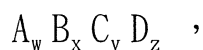
45. 如申請專利範圍第1項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之利巴偉林併用。

46. 如申請專利範圍第1項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之干擾素 α 併用。

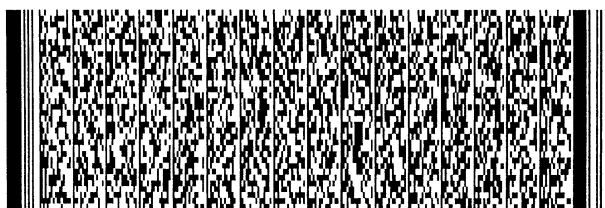
47. 如申請專利範圍第1項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其係與有效量之利巴偉林及干擾素 α 併用。

48. 如申請專利範圍第1項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，其中該化合物為 As_2O_3 、 $NaAsO_2$ 、或 Sb_2O_3 。

49. 一種用於治療黃病毒科病毒感染的套組，包括：
對於治療黃病毒科病毒感染為有效量之具有下列化學式之化合物：



其中A為Li、Na、K、Rb、或Cs；B為As、Sb、或Bi；C為氧或硫原子；D為單牙配位基、雙牙配位基、或三牙配位基；w為0、1、2、或3；x為1、2、3、或4；y為0、1、



六、申請專利範圍

2、3、4、或5；及z為0、1、2、3、4、或5；但是y與z之至少一者不為0；及

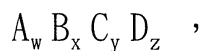
對於治療黃病毒科病毒感染為有效量之利巴偉林。

50. 如申請專利範圍第49項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之套組，其中該化合物為 As_2O_3 、 $NaAsO_2$ 、或 Sb_2O_3 。

51. 如申請專利範圍第49項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之套組，其中該黃病毒科病毒為C型肝炎病毒。

52. 如申請專利範圍第49項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之套組，其中該黃病毒科病毒為GB病毒、登革熱病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、西奈病毒、或黃熱病病毒。

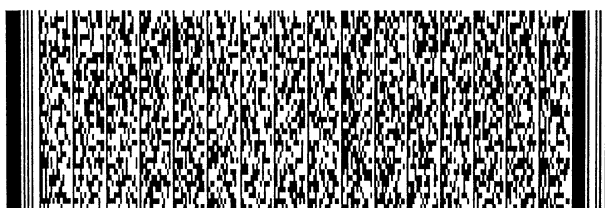
53. 一種用於治療黃病毒科病毒感染之套組，包括：對於治療黃病毒科病毒感染為有效量之具有下列化學式之化合物：



其中A為Li、Na、K、Rb、或Cs；B為As、Sb、或Bi；C為氧或硫原子；D為單牙配位基、雙牙配位基、或三牙配位基；w為0、1、2、或3；x為1、2、3、或4；y為0、1、2、3、4、或5；及z為0、1、2、3、4、或5；但是y與z之至少一者不為0；及

對於治療黃病毒科病毒感染為有效量之干擾素 α 。

54. 如申請專利範圍第53項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之套組，其中該化合物為 As_2O_3 、 $NaAsO_2$ 、或



六、申請專利範圍

Sb_2O_3 。

55. 如申請專利範圍第53項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之套組，其中該黃病毒科病毒為C型肝炎病毒。

56. 如申請專利範圍第53項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之套組，其中該黃病毒科病毒為GB病毒、登革熱病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、西奈病毒、或黃熱病病毒。

57. 如申請專利範圍第53項所述之用於治療黃病毒科病毒感染之套組，進一步包括對於治療黃病毒科病毒感染為有效量之利巴偉林。

58. 一種包裝產品，包括：

一 容器；

一 具有下列化學式之化合物於該容器中：

$A_w B_x C_y D_z$ ，

其中A為Li、Na、K、Rb、或Cs；B為As、Sb、或Bi；C為氧或硫原子；D為單牙配位基、雙牙配位基、或三牙配位基；w為0、1、2、或3；x為1、2、3、或4；y為0、1、2、3、4、或5；及z為0、1、2、3、4、或5；但是y與z之至少一者不為0；及

一 與該容器組合且指示該化合物對於治療黃病毒科病毒感染之投藥說明。

59. 如申請專利範圍第58項所述之包裝產品，其中該化合物為 As_2O_3 、 $NaAsO_2$ 、或 Sb_2O_3 。

60. 如申請專利範圍第58項所述之包裝產品，其中該



六、申請專利範圍

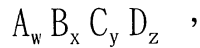
黃病毒科病毒為C型肝炎病毒。

61. 如申請專利範圍第58項所述之包裝產品，其中該黃病毒科病毒為GB病毒、登革熱病毒、日本腦炎病毒、聖路易腦炎病毒、西奈病毒、或黃熱病病毒。



四、中文發明摘要 (發明名稱：用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物、套組、及包裝產品)

本發明有關一種用於治療黃病毒科病毒感染之醫藥組合物，包括有效量之具有下列化學式之化合物做為活性成分：



其中A為Li、Na、K、Rb、或Cs；B為As、Sb、或Bi；C為氧或硫原子；D為單牙配位基、雙牙配位基、或三牙配位基；w為0、1、2、或3；x為1、2、3、或4；y為0、1、2、3、4、或5；及z為0、1、2、3、4、或5；但是y與z之至少一者不為0。本發明又有關一種用於治療黃病毒科病毒感染之套組及一種包裝產品。

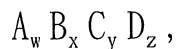
五、(一)、本案代表圖為：第___1A___圖

(二)、本案代表圖之元件代表符號簡單說明：

無。

六、英文發明摘要 (發明名稱：Pharmaceutical composition, kit, and packaged product for treating infection by a flaviviridae virus)

A pharmaceutical composition for treating infection by a flaviviridae virus, comprising an effective amount of a compound having the formula:



in which A is Li, Na, K, Rb, or Cs; B is As, Sb, or Bi; C is an oxygen or sulfur atom; D is a monodentate ligand, a bidentate ligand, or a tridentate ligand; w is 0, 1, 2, or 3; x is 1, 2,

