



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107106489 A

(43)申请公布日 2017.08.29

(21)申请号 201580072661.8

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22)申请日 2015.10.30

代理人 张宇腾 周齐宏

(30)优先权数据

62/077647 2014.11.10 US

62/077980 2014.11.11 US

62/092499 2014.12.16 US

(51)Int.Cl.

A61K 9/10(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 31/343(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.07.06

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2015/058405 2015.10.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/075582 EN 2016.05.19

(71)申请人 葛兰素史克知识产权第二有限公司

地址 英国米德尔塞克斯郡

(72)发明人 Z.洪 M.R.利弗斯

权利要求书7页 说明书23页 附图3页

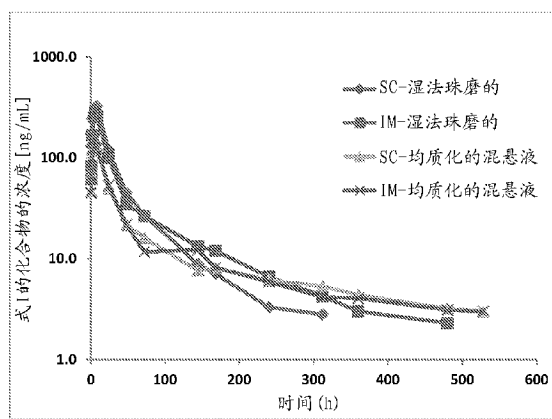
(54)发明名称

用于丙型肝炎的长效药物组合物

(57)摘要

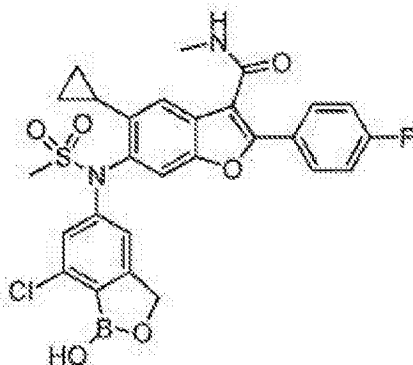
本发明涉及可用于治疗或预防或治愈病毒感染,诸如HCV感染和与这样的感染相关的疾病的长效药物组合物。

肌肉(IM)和皮下(SC)给药两种式(I)的化合物的制剂的平均大鼠药物代谢动力学



1. 长效胃肠外 (LAP) 药物组合物, 其包含式I的化合物:

[I]

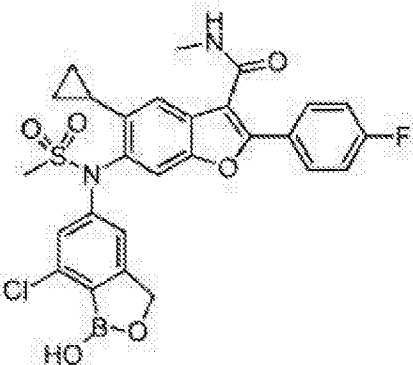


或其药学上可接受的盐。

2. 用于治疗具有HCV感染的人中的HCV感染的方法, 所述方法包括: 给人施用LAP药物组合物, 其包括至少一种苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐。

3. 用于治疗具有HCV感染的人中的HCV感染的方法, 所述方法包括: 给人施用LAP药物组合物, 其包含式I的化合物

[I]

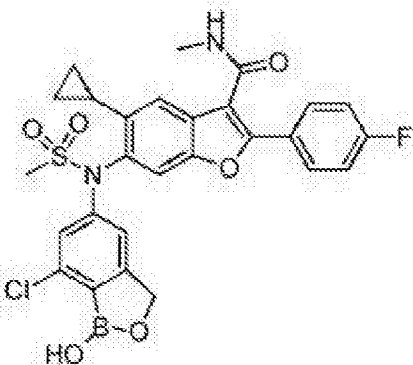


或其药学上可接受的盐。

4. 用于预防具有HCV感染的人中的HCV感染的方法, 所述方法包括: 给人施用LAP药物组合物, 其包括至少一种苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐。

5. 用于预防具有HCV感染的人中的HCV感染的方法, 所述方法包括: 给人施用LAP药物组合物, 其包括式I的化合物

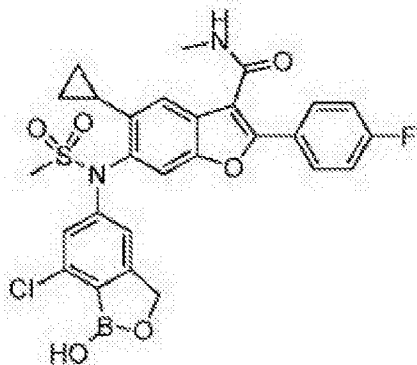
[I]



或其药学上可接受的盐。

6. 用于治愈具有HCV感染的人中的HCV感染的方法,所述方法包括:给人施用LAP药物组合物,其包含式I的化合物

[I]



或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1-6中的任一项的药物组合物,还包含表面活性剂系统。

8. 根据权利要求7的药物组合物,其中表面活性剂系统包含约0.1% (w/v) 至约10% (w/v) 表面活性剂的量的表面活性剂。

9. 根据权利要求7的药物组合物,其中表面活性剂系统包含约1% (w/v) 至约8% (w/v) 表面活性剂的量的表面活性剂。

10. 根据权利要求7的药物组合物,其中表面活性剂系统包含约2% (w/v) 表面活性剂。

11. 根据权利要求7的药物组合物,其中所述表面活性剂系统包含选自下组的表面活性剂:聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、泊洛沙姆、脂肪酸的脱水山梨糖醇酯 (SPAN)、聚乙氧基化的蓖麻油及其衍生物、生育酚聚乙二醇琥珀酸酯和聚乙烯醇。

12. 根据权利要求7的药物组合物,其中所述表面活性剂系统包含表面活性剂,其为聚山梨酯20。

13. 根据权利要求7的药物组合物,其中所述表面活性剂系统包含表面活性剂,其为聚山梨酯80。

14. 根据权利要求6的药物组合物,其中所述表面活性剂系统包含选自下组的稳定剂:聚乙二醇、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素、羟基甲基丙基纤维素、多糖、透明质酸、聚乙烯醇 (PVA) 和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。

15. 根据权利要求14的药物组合物,其中所述表面活性剂系统包含稳定剂,其为聚乙二醇。

16. 根据权利要求14的药物组合物,其中所述表面活性剂系统包含稳定剂,其为PEG-3350。

17. 根据权利要求14的药物组合物,其中所述表面活性剂系统包含约1% (w/v) 至约5% (w/v) 稳定剂的量的稳定剂。

18. 根据权利要求17的药物组合物,其中所述表面活性剂系统包含约2% (w/v) 稳定剂。

19. 根据权利要求7的药物组合物,其中所述表面活性剂系统包含缓冲盐。

20. 根据权利要求19的药物组合物,其中所述表面活性剂系统包含缓冲盐,其为乙酸盐缓冲盐水。

21. 根据权利要求19的药物组合物,其中所述表面活性剂系统包含约10mM的浓度的缓冲盐。

22. 根据权利要求1-6中的任一项的药物组合物,其中式I的化合物在包封进微粒中和与表面活性剂系统组合之前是呈结晶形式。

23. 根据权利要求1-6中的任一项的药物组合物,其中式I的化合物是呈结晶微粒形式。

24. 根据权利要求1-6中的任一项的药物组合物,其中式I的化合物是呈微粒形式并且其中式I的化合物的微粒的尺寸为约0.05  $\mu\text{m}$ 至约100  $\mu\text{m}$ 。

25. 根据权利要求24的药物组合物,其中式I的化合物是呈微粒形式,其中式I的化合物的微粒的尺寸为约0.1  $\mu\text{m}$ 至约5  $\mu\text{m}$ 。

26. 根据权利要求1-6中的任一项的药物组合物,其中式I的化合物被包封在聚合物中。

27. 根据权利要求26的药物组合物,其中式I的化合物被包封在包含聚乳酸-乙醇酸共聚物的聚合物中。

28. 根据权利要求2-6中任一项的方法,其中以从约每周至约每三个月的给药方案给人施用所述包含式I的化合物的LAP药物组合物。

29. 根据权利要求2-6中任一项的方法,其中以从约每周至约每两个月的给药方案给人施用所述包含式I的化合物的LAP药物组合物。

30. 根据权利要求2-6中任一项的方法,其中以每月一次的给药方案给人施用所述包含式I的化合物的LAP药物组合物。

31. 根据权利要求2-3或6中任一项的方法,其中以仅一至两次施用的给药方案给人施用所述包含式I的化合物的LAP药物组合物。

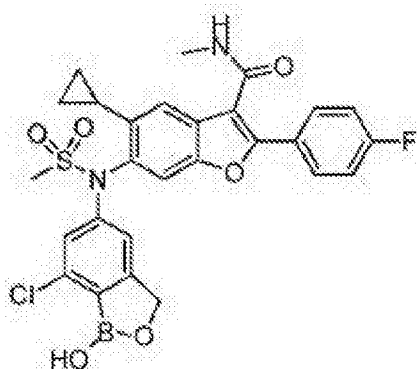
32. 根据权利要求2-3或6中任一项的方法,其中以仅一次施用的给药方案给人施用所述包含式I的化合物的LAP药物组合物。

33. 根据权利要求28-32中任一项的方法,其中所述施用包含注射。

34. 根据权利要求33的方法,其中所述施用包含肌肉注射。

35. LAP药物组合物,其包含:式I的化合物

[I]

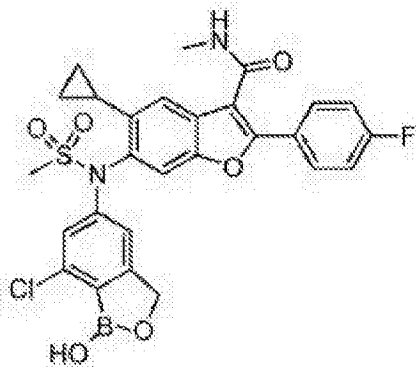


或其药学上可接受的盐连同一种或多种选自下组的额外的化合物:替拉瑞韦 (Incivek<sup>®</sup>)、波普瑞韦 (Vitreliis<sup>®</sup>)、ABT-450、福达瑞韦 (BI-201335)、阿那匹韦 (BMS-650032)、GS-9256、GS-9857、ABT-493、维屈普韦 (GS-9451)、丹诺瑞韦 (ITMN-191、RG7227)、(格佐普韦) MK-5172、瓦尼瑞韦 (MK-7009)、Sovaprevir (ACH-1625)、Deldeprevir (Necprevir) (ACH-2684)、那拉瑞韦 (SCH 900518)、司美匹韦 (TMC 435)、ABT-267、ABT-530、达卡他韦、维

帕他韦、雷迪帕韦、ACH-2928、奥达拉韦 (ACH-3102)、PPI-668、AZD-7295、艾尔巴韦 (MK-8742)、MK-8408、BMS-986094、MK-3862 (IDX-21437)、索非布韦、AL-335、GS-0938、Mericitabine、BCX-5191、IDX-184、ALS-2200 (VX-135)、ALS-2158、TMC649128、VX-222、ABT-072、ABT-333、得利奥布韦 (BI-207127)、Tegobuvir (GS-9190)、Setrobuvir (ANA-598)、CC-31244、Filibuvir (PF-868554)、VCH-916、VCH-759、BMS-791325、TMC-647055、TKM-HCV或其药用盐。

36. 用于治疗具有HCV感染的人中的HCV感染的方法,所述方法包括:给人施用LAP药物组合物,其包括式I的化合物

[I]



或其药学上可接受的盐连同一种或多种选自下组的额外的化合物: 替拉瑞韦 (Incivek®)、波普瑞韦 (VICTRELIS®)、ABT-450、福达瑞韦 (BI-201335)、阿那匹韦 (BMS-650032)、GS-9256、GS-9857、ABT-493、维屈普韦 (GS-9451)、丹诺瑞韦 (ITMN-191、RG7227)、(格佐普韦) MK-5172、瓦尼瑞韦 (MK-7009)、Sovaprevir (ACH-1625)、Deldeprevir (Neceprevir) (ACH-2684)、那拉瑞韦 (SCH 900518)、司美匹韦 (TMC 435)、ABT-267、ABT-530、达卡他韦、维帕他韦、雷迪帕韦、ACH-2928、奥达拉韦 (ACH-3102)、PPI-668、AZD-7295、艾尔巴韦 (MK-8742)、MK-8408、BMS-986094、MK-3862 (IDX-21437)、索非布韦、AL-335、GS-0938、Mericitabine、BCX-5191、IDX-184、ALS-2200 (VX-135)、ALS-2158、TMC649128、VX-222、ABT-072、ABT-333、得利奥布韦 (BI-207127)、Tegobuvir (GS-9190)、Setrobuvir (ANA-598)、CC-31244、Filibuvir (PF-868554)、VCH-916、VCH-759、BMS-791325、TMC-647055、TKM-HCV或其药用盐。

37. 根据权利要求22-25中的任一项的药物组合物,其中式I的化合物是呈微粒形式并且其中式I的化合物的微粒的尺寸为约0.05  $\mu\text{m}$ 至约100  $\mu\text{m}$ 并且其中所述微粒包含实质上相同的尺寸。

38. 根据权利要求22-25中的任一项的药物组合物,其中式I的化合物是呈微粒形式,其中式I的化合物的微粒的尺寸为约0.05  $\mu\text{m}$ 至约100  $\mu\text{m}$ ,其中所述微粒包含两种或更多种实质上不同的颗粒尺寸,其提供在施用给对象后的更早和更迟的释放并导致差异化的吸收动力学。

39. 根据权利要求1的药物组合物,其中式I的化合物是呈微粒形式,其中式I的化合物的微粒的尺寸为约0.05  $\mu\text{m}$ 至约0.5  $\mu\text{m}$ 。

40. 根据权利要求1的药物组合物,其中式I的化合物是呈微粒形式,其中式I的化合物的微粒的尺寸为约0.5  $\mu\text{m}$ 至约5  $\mu\text{m}$ 。

41. 根据权利要求1的药物组合物,其中式I的化合物是呈微粒形式,其中式I的化合物的微粒的尺寸为约5  $\mu\text{m}$ 至约25  $\mu\text{m}$ 。

42. 根据权利要求1的药物组合物,其中式I的化合物是呈微粒形式,其中式I的化合物的微粒的尺寸为约25  $\mu\text{m}$ 至约100  $\mu\text{m}$ 。

43. 根据权利要求1的药物组合物,其中式I的化合物以约20 mg至约100 mg的量存在。

44. 根据权利要求1的药物组合物,其中式I的化合物以约100 mg至约200 mg的量存在。

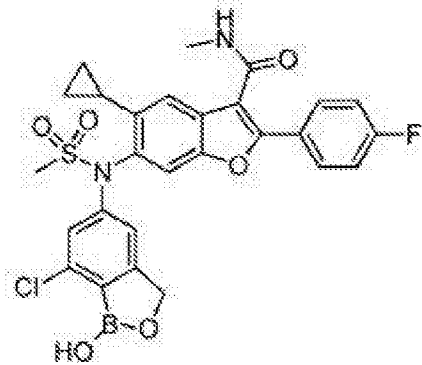
45. 根据权利要求1的药物组合物,其中式I的化合物以约200 mg至约400 mg的量存在。

46. 根据权利要求1的药物组合物,其中式I的化合物以约400 mg至约800 mg的量存在。

47. 根据权利要求2-6中任一项的方法,其中给对象首先施用作为负荷剂量的400 mg至800 mg的量的式I的化合物并且然后施用作为此后的维持剂量的约20 mg至约300 mg的量的式I的化合物。

48. 长效胃肠外 (LAP) 药物组合物,其包含式I的化合物:

[I]



或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述药学上可接受的赋形剂包含:

- 表面活性剂;
- 稳定剂;
- 张度剂;
- 缓冲剂;和
- 溶剂。

49. 根据权利要求48的药物组合物,其中所述表面活性剂为吐温20或吐温80。

50. 根据权利要求49的药物组合物,其中所述表面活性剂为吐温20。

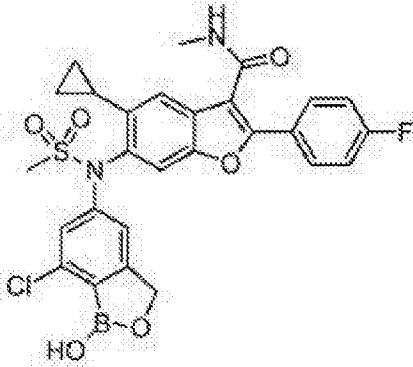
51. 根据权利要求49的药物组合物,其中所述缓冲剂是乙酸盐缓冲剂。

52. 根据权利要求49的药物组合物,其中所述张度剂是甘露醇。

53. 根据权利要求49的药物组合物,其中所述张度剂是D-甘露醇。

54. 长效胃肠外 (LAP) 药物组合物,其包含式I的化合物:

[I]

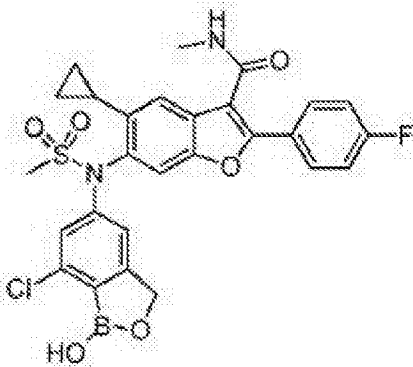


或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述药学上可接受的赋形剂包含:

- a) 泊洛沙姆188;
- b) PEG3350;
- c) D-甘露醇;
- d) 包含乙酸钠或磷酸钠或两者的缓冲剂;和
- e) 水。

55. 长效胃肠外 (LAP) 药物组合物,其包含式I的化合物:

[I]



或其药学上可接受的盐,其中式I的化合物以50-250 mg/ml的浓度存在,和一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述药学上可接受的赋形剂包含:

组分	功能	浓度 (mg/ml)
泊洛沙姆188、吐温20或吐温80	润湿剂	20-120
PEG3350	稳定剂	20
甘露醇	张度剂	30-45
乙酸钠或磷酸钠	缓冲剂	0-20 mM
水	溶剂	适量

56. 用于治愈具有HCV感染的人中的HCV感染的方法,所述方法包括:给人施用根据权利要求48-55中的任一项的LAP药物组合物。

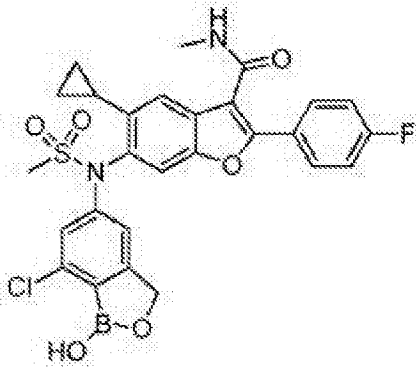
57. 根据权利要求56的方法,其中所述施用包括所述LAP药物组合物的1-2次注射。

58. 根据权利要求57的方法,其中所述施用包括所述LAP药物组合物的1次肌肉注射。

59. 试剂盒,所述试剂盒包含带塞子的玻璃小瓶,所述带塞子的玻璃小瓶包含长效胃肠

外 (LAP) 药物组合物,其包含式I的化合物:

[I]



或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述药学上可接受的赋形剂包含:

- a) 吐温20;
- b) PEG3350;
- c) D-甘露醇;
- d) 包含乙酸钠或磷酸钠或两者的缓冲剂;和
- e) 水。



## 用于丙型肝炎的长效药物组合物

### [0001] 相关专利和专利申请的交叉引用

本申请为专利合作条约申请并要求2014年11月10日提交的美国临时申请序列号62/077,647;2014年11月11日提交的美国临时申请序列号62/077,980;和 2014年12月16日提交的美国临时申请序列号62/092,499的权益。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及抗病毒剂,特别是丙型肝炎病毒(HCV)活性化合物的长效胃肠外(“LAP”)制剂以及治疗或预防或治愈病毒感染,诸如HCV感染和与这样的感染相关的疾病的方法。

### [0003] 发明背景

HCV感染是全世界人肝病的主要原因。HCV慢性感染与慢性肝病、肝硬化、肝细胞癌和肝衰竭相关。HCV是影响动物和人类的RNA病毒的黄病毒科(*Flaviviridae*)的丙型肝炎病毒属(*hepacivirus*)成员。基因组是~9.6千碱基的RNA单链,并由在其5'和3'末端侧翼是非翻译区(5'-和3'-UTR)的一个开放读码框组成,所述开放读码框编码~3000个氨基酸的多蛋白。所述多蛋白作为对子代病毒颗粒的复制和组装关键的至少10个单独的病毒蛋白的前体。HCV多蛋白中的结构和非结构蛋白的组织如下:C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5b。虽然HCV感染的病理学主要影响肝脏,该病毒也发现于机体的其它细胞类型,包括外周血淋巴细胞。

[0004] HCV是对于输血后和对于散发性肝炎的主要致病因子。在高比例的慢性感染和传染性的携带者中,HCV感染是隐蔽的,携带者可以多年不经历临床症状。全世界估计1.70亿慢性携带者有发展肝病的风险。

[0005] 由于病毒表面抗原的高度可变性,多种病毒基因型的存在和证明的免疫特异性,在不远的将来不大可能开发出成功的疫苗。单独或与利巴韦林(ribavirin)联合的 $\alpha$ -干扰素已被广泛用于治疗慢性HCV感染。然而,用干扰素治疗HCV经常伴有不良副作用,例如疲劳、发热、寒战、头痛、白细胞减少症、血小板减少症、精神病效应和相关的病症,自身免疫现象和相关的病症和甲状腺功能障碍。肌苷5'-单磷酸脱氢酶(IMPDH)抑制剂利巴韦林增强了IFN- $\alpha$ 在治疗HCV中的效力。虽然引入了利巴韦林,但使用目前的干扰素- $\alpha$ (IFN)和利巴韦林治疗,超过50%的患者没有消除病毒。随着聚乙二醇化干扰素的引入,初始和持续应答率都已得到提高,并且直到最近,Peg-IFN与利巴韦林的联合治疗构成了治疗的标准。然而,伴随联合疗法的副作用仍然存在。利巴韦林在以目前所推荐的剂量治疗的10-20%的患者中引起显著的溶血,并且该药物是致畸和胚胎毒性的。

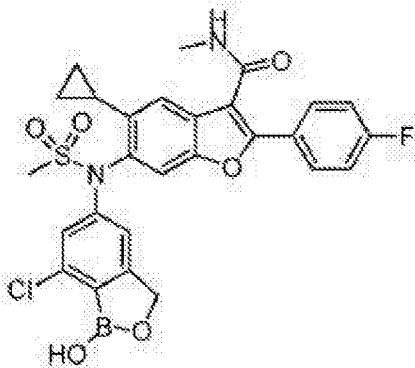
[0006] 最近,引入了作为用于具有HCV单独感染和HCV/HIV-1混合感染的患者的联合抗病毒方案的组分的包括索非布韦(Sofosbuvir)的口服药剂。治疗方案和持续时间取决于病毒基因型和患者群体二者,并且可以在8至24周内变化。结果,一种处方疗法要求摄入可以导致降低的患者顺应性(其导致降低的药物效力)和HCV的耐药株的发展的每日方案。在高度积极的群体中,对这些更短的持续时间的治疗的依从性可以是好的并且治愈率可以非常

高。在边缘群体诸如IV药物滥用者、无家可归者和精神病患者中,对方案的依从性可能较差,并且缺乏依从性可能会导致治疗失败和HCV基因组中的长期耐药突变的发展。此外,对于一些群体,诸如嵌顿的患者而言,每次治疗(给药)的相关费用可能是非常高的。

[0007] 因此,用于HCV感染的患者的成功的长效治疗(其将治疗的数目降低至甚至单次治疗)可以减轻顺应性问题和与治疗费用相关的问题。这将代表HCV患者的显著进步。

[0008] 源自于2011年8月19日提交的美国临时申请61/525440的PCT公布的申请号W02013028371公开了用于治疗丙型肝炎病毒(HCV)的苯并咪喃衍生物。这样的苯并咪喃衍生物包括6-(N-(7-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基)甲基磺酰氨基)-5-环丙基-2-(4-氟苯基)-N-甲基苯并咪喃-3-甲酰胺,其为式I的化合物,

[I]



或其药学上可接受的盐。

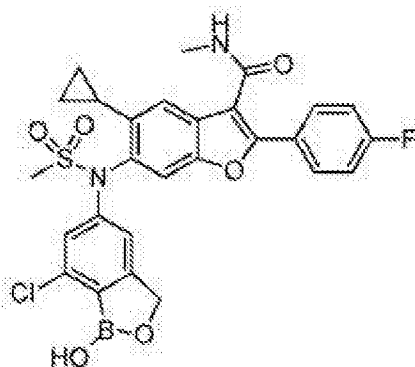
[0009] 发明概述

本发明通过将某些苯并咪喃衍生物,包括式I的化合物配制成LAP组合物从而解决了不顺应和增加的患者便利性以及治疗或治愈或预防HCV株的潜在问题,所述LAP组合物适合于,例如,一次,每月一次,每2个月一次,每3个月一次,每6个月一次或每12个月一次施用。

[0010] 在本发明的第一个方面中,提供了一种LAP药物组合物,其包括至少一种苯并咪喃衍生物或其药学上可接受的盐。

[0011] 在本发明的第二个方面中,提供了一种LAP药物组合物,其包括式I的化合物

[I]

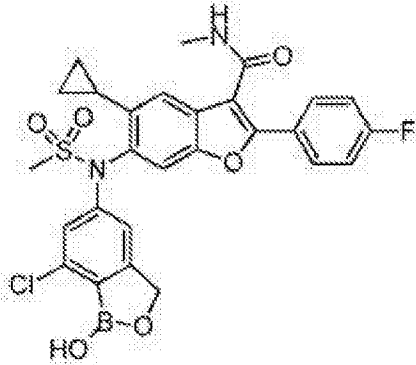


或其药学上可接受的盐。

[0012] 在本发明的第三个方面中,提供了一种用于治疗具有HCV感染的人中的HCV感染的方法,所述方法包括给人施用LAP药物组合物,其包括至少一种苯并咪喃衍生物或其药学上可接受的盐。

[0013] 在本发明的第四个方面中,提供了一种用于治疗具有HCV感染的人中的HCV感染的方法,所述方法包括给人施用LAP药物组合物,其包括式I的化合物

[I]

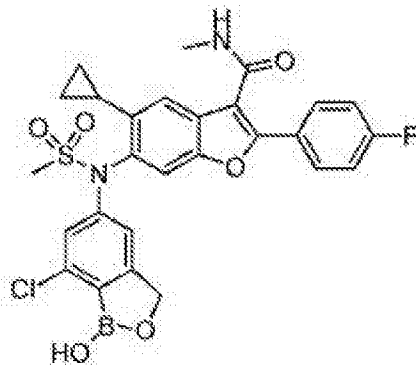


或其药学上可接受的盐。

[0014] 在本发明的第五个方面中,提供了包括至少一种苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐的LAP药物组合物在医学治疗中的用途。

[0015] 在本发明的第六个方面中,提供了包括式I的化合物

[I]

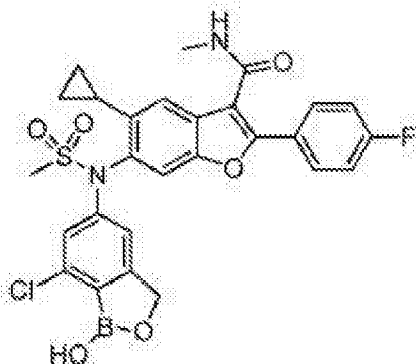


或其药学上可接受的盐的LAP药物组合物在医学治疗中的用途。

[0016] 在本发明的第七个方面中,提供了至少一种苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗人中的HCV感染的长效胃肠外药物中的用途。

[0017] 在本发明的第八个方面中,提供了式I的化合物

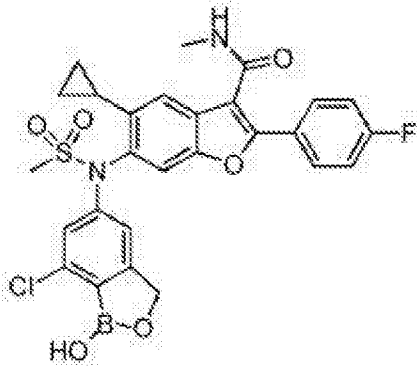
[I]



或其药学上可接受的盐在制备用于治疗人中的HCV感染的长效胃肠外药物中的用途。

[0018] 在本发明的第九个方面中,提供了式I的化合物

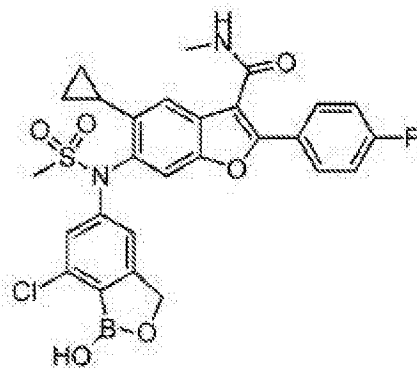
[I]



或其药学上可接受的盐在制备用于治愈人中的HCV感染的长效胃肠外药物中的用途。

[0019] 在本发明的第十个方面中,提供了式I的化合物

[I]



或其药学上可接受的盐在制备用作人中的HCV感染的1-2次治疗治愈,并且在一些实施方案中,单次治疗治愈的长效肌内胃肠外药物中的用途。

[0020] 附图的简要说明

图1描述了两种式I的化合物的LAP制剂在大鼠中(肌内- IM 和 皮下 - SC)随时间变化(以小时计)的平均血液浓度的图。

[0021] 图2描述了100 mg/kg的式I的化合物的微粉化的泊洛沙姆188 LAP制剂在狗中(肌内- IM)随时间变化(以小时计)的个体血液浓度的图。

[0022] 图3描述了100 mg/kg的式I的化合物的纳米化的泊洛沙姆188 LAP制剂在狗中(肌内- IM)随时间变化(以小时计)的个体血液浓度的图。

[0023] 图4描述了10 mg/kg的式I的化合物的微粉化的吐温20 LAP制剂在狗中(肌内- IM)随时间变化(以小时计)的个体血液浓度的图。

[0024] 图5描述了10 mg/kg的式I的化合物的纳米化的吐温80 LAP制剂在狗中(肌内- IM)随时间变化(以小时计)的个体血液浓度的图。

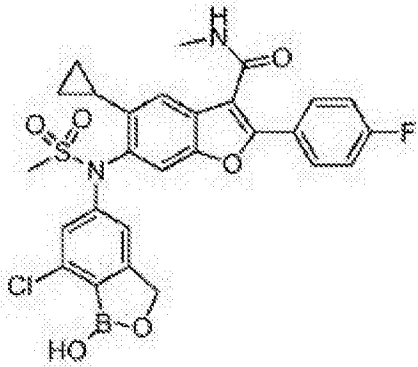
[0025] 发明详述

丙型肝炎病毒是一种正链RNA病毒。HCV RNA合成的关键酶是NS5B,一种复制病毒基因组的RNA-依赖性RNA聚合酶。NS5B在一种膜相关的复合物中工作,所述膜相关的复合物也含有NS4A、NS4B、NS3蛋白酶-解螺旋酶和NS5A。这些亚单元可以在HCV基因组中识别顺式作用调节序列。这些蛋白质在独立于RNA合成的感染过程中也具有一些额外的作用。因此,靶向病毒复制酶可以防止病毒影响正常细胞进程以及抑制HCV RNA合成。

[0026] Harvoni<sup>®</sup> 是一种最近批准的用于治疗HCV基因型1的与NS5A抑制剂雷迪帕韦共同配制的NS5B聚合酶抑制剂索非布韦的组合。涉及具有单独的HCV的患者的Harvoni<sup>®</sup> 的3期试验已经证实当其用于 HCV 基因型 1达8-24周时是有效的。口服药剂诸如索非布韦和利巴韦林的其它组合已经被证实在治疗HCV的其它基因型中是有效的。尽管存在有效的治疗方案,但是它们都需要每日摄入,而这可以导致降低的患者顺应性,引起降低的药物效力和耐药性。

[0027] 6-(N-(7-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基)甲基磺酰氨基)-5-环丙基-2-(4-氟苯基)-N-甲基苯并咪喃-3-甲酰胺,其为式I的化合物,

[I]



是一种NS5B聚合酶抑制剂,其正在被开发用于治疗或预防或治愈HCV感染和相关的疾病状态。

[0028] 本发明通过将苯并咪喃衍生物,包括 6-(N-(7-氯-1-羟基-1,3-二氢苯并[c][1,2]氧杂硼杂环戊二烯-5-基)甲基磺酰氨基)-5-环丙基-2-(4-氟苯基)-N-甲基苯并咪喃-3-甲酰胺(式I的化合物)配制成适合于例如一次,每周一次,每两周一次,每月一次,每2个月一次,每3个月一次,每6个月一次,或每12个月一次施用的长效胃肠外(LAP)组合物或长效制剂从而解决了HCV的治疗中的治疗的容易性和不顺应问题。

[0029] “苯并咪喃衍生物”(例如,式I的化合物)的长效胃肠外制剂可以在不频繁地给药的情况下产生持续有效的抑制浓度并且可以改善对治疗的依从性。除了促进在传统的抗-HCV治疗后的病毒抑制的维持之外,长效制剂也可以起到用于暴露前预防的实践机会的作用。

[0030] 本发明的特征在于适合于一次、每月或更久一次施用的包含活性成分(其为式I的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。

[0031] 预期本发明在高于对于从单次治疗中抑制HCV病毒而言最少所需要的浓度导致式I的化合物的延长的血浆暴露。凭借着对病毒的延长的抑制,可以实现产生HCV的功能性治愈的持续的病毒学响应(通常长于6周)。单次治疗可以由在短的时间段内(大约短于一小时)给予的单次或多次注射(例如,1、2、3或4次注射)构成。将治疗期减少至一天导致显著的益处,包括全部治疗方案的更优的顺应性、降低的卫生保健利用和允许测试和治疗范式。

[0032] 本发明的其它特征为使用这些药物组合物的方法。

[0033] 在一个实施方案中,本发明的特征在于药物组合物,其包含式I的化合物或其药学上可接受的盐和表面活性剂系统。

[0034] 药学上可接受的盐包括但不限于在源自于2011年8月19日提交的美国临时申请

61/525440的PCT公布的申请号W02013028371中所描述的那些。

[0035] 如本文中所用,术语“治疗有效量”表示足以减弱或逆转或治疗人或其它哺乳动物中的疾病的量的药物、化合物、组合物、产品或药物试剂。

[0036] 本发明的特征在于用于施用给对象,例如人的胃肠外药物组合物。

[0037] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于用于单次施用的(其可以呈1-3次注射的形式)长效胃肠外药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和表面活性剂系统。

[0038] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于用于每周(每周一次)施用的长效胃肠外药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和表面活性剂系统。

[0039] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于用于每两周(每两周一次)施用的长效胃肠外药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和表面活性剂系统。

[0040] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于用于每个月一次施用的长效胃肠外药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和表面活性剂系统。

[0041] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于用于每两个月(每两个月一次)施用的长效胃肠外药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和表面活性剂系统。

[0042] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于用于每三个月(每三个月一次)施用的长效胃肠外药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和表面活性剂系统。

[0043] 在另一个实施方案中,本发明的特征在于每6个月或12个月一次,或在该范围内的任何时间点施用的长效胃肠外药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和表面活性剂系统。

[0044] 本发明的组合物提供了式(I)的化合物在对象体内在延长的时间段内的缓慢释放。因此,为了实现药物的治疗水平,式(I)的化合物有利地在大约1-3个月内或在该范围内的任何时间点从组合物释放。

[0045] 本发明的一个实施方案为适合于胃肠外施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物和表面活性剂系统,所述表面活性剂系统包含聚合物的组合(其提供式(I)的化合物在一周至三个月的时段内的释放)。适合的聚合物的组合为,例如,聚山梨酯80和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。

[0046] 本发明的组合物可以通过各种途径施用给对象,所述途径包括肌内(IM)、静脉内(IV)或皮下(SC)。因此,在一个实施方案中,本发明的组合物通过肌内途径施用给对象。在另一个实施方案中,本发明的组合物通过静脉内途径施用给对象。在另一个实施方案中,本发明的组合物通过皮下途径施用给对象。

[0047] 对于本发明的目的而言,“表面活性剂系统”表示适合于药物目的的包括至少一种表面活性剂的任何制剂。例如,除了表面活性剂以外,可以用于本发明的表面活性剂系统可以包括额外的组分诸如缓冲剂、聚合物(用于药物颗粒)、润湿剂、稳定剂、张度调节剂和溶剂诸如水。

[0048] 表面活性剂系统可以包括任何表面活性剂,只要它适合于药物应用即可。例如,适合的表面活性剂包括,但不限于,聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(聚山梨酯类诸如聚山梨酯20或80)、泊洛沙姆(诸如LUTROL™ F68、F108和F127(其为环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物),十二烷基硫酸钠和/或月桂基硫酸钠)、脂肪酸的脱水山梨糖醇酯(SPAN)、聚乙氧基

化的蓖麻油及其衍生物、生育酚聚乙二醇琥珀酸酯和聚乙烯醇。在某些实施方案中,表面活性剂系统包含约0.01% (w/v) 至约5% (w/v) 表面活性剂的表面活性剂的量。在其它实施方案中,表面活性剂系统包含约0.1% (w/v) 至约3% (w/v) 表面活性剂的表面活性剂的量。仍在其它实施方案中,表面活性剂系统包含约0.2% (w/v) 表面活性剂。仍在其它实施方案中,表面活性剂系统包含约0.4% (w/v) 表面活性剂。在其它实施方案中,表面活性剂系统包含聚山梨酯-80 (例如,吐温-80)。仍在其它实施方案中,表面活性剂系统包含0.4% (w/v) 聚山梨酯-80。

[0049] 代表性的稳定剂包括,但不限于,聚乙二醇、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基丙基纤维素、多糖、透明质酸、聚乙烯醇(PVA)和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。在某些实施方案中,表面活性剂系统包含约0.01% (w/v) 至约5% (w/v) 稳定剂的稳定剂的量。在其它实施方案中,表面活性剂系统包含约1% (w/v) 至约5% (w/v) 稳定剂的稳定剂的量。在其它实施方案中,表面活性剂系统包含约1% (w/v) 至约3% (w/v) 稳定剂的稳定剂的量。仍在其它实施方案中,表面活性剂系统包含约2% (w/v) 稳定剂。在其它实施方案中,表面活性剂系统包含聚乙二醇。在其它实施方案中,表面活性剂系统包含PEG-3350。仍在其它实施方案中,表面活性剂系统包含2% (w/v) PEG-3350。

[0050] 适合的缓冲盐包括,但不限于,选自磷酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐和酒石酸盐等的缓冲盐。在某些实施方案中,表面活性剂系统包含约1mM至约100mM缓冲盐的缓冲盐的量。在其它实施方案中,表面活性剂系统包含约2mM至约50mM缓冲盐的缓冲盐的量。在其它实施方案中,表面活性剂系统包含约3mM至约25mM缓冲盐的缓冲盐的量。在其它实施方案中,表面活性剂系统包含约5mM至约15mM缓冲盐的缓冲盐的量。仍在其它实施方案中,表面活性剂系统包含约10mM缓冲盐。在某些实施方案中,缓冲盐的pH被调节至约pH 6.0至约pH 8.0。在其它实施方案中,缓冲盐的pH被调节至约pH 6.5至约pH 7.5。在其它实施方案中,缓冲盐的pH被调节至约pH 6.7至约pH 7.3。在一个实施方案中,缓冲盐包含磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在另一个实施方案中,缓冲盐包含约10mM的浓度的磷酸盐缓冲盐水。在另一个实施方案中,缓冲盐包含在约10 mM的浓度和约6.9的pH的磷酸盐缓冲盐水。

[0051] 适合的张度调节剂包括,但不限于,氯化钠、甘露醇、蔗糖、麦芽糖和右旋糖等。在一个实施方案中,张度调节剂包含氯化钠。在另一个实施方案中,张度调节剂为氯化钠。在某些实施方案中,表面活性剂系统包含约0至约350 mM的张度调节剂的浓度。在某些实施方案中,表面活性剂系统包含约0至约175 mM的张度调节剂的浓度。在某些实施方案中,表面活性剂系统具有约250至约350 mOsmol/kg的张度。

[0052] 在一个实施方案中,式I的化合物可以作为微粒悬浮在表面活性剂系统和水性缓冲剂中。在一些实施方案中,式I的化合物可以呈无定形形式或呈结晶形式。通常,药物颗粒尺寸( $D_{50}$ )将会为约0.05  $\mu\text{m}$ 至约100  $\mu\text{m}$ 。在其它实施方案中,药物颗粒尺寸将会为约0.1  $\mu\text{m}$ 至约50  $\mu\text{m}$ 。在其它实施方案中,药物颗粒尺寸将会为约0.1  $\mu\text{m}$ 至约20  $\mu\text{m}$ 。在其它实施方案中,药物颗粒尺寸( $D_{50}$ )将会为约0.1  $\mu\text{m}$ 至约10  $\mu\text{m}$ 。在其它实施方案中,药物颗粒尺寸( $D_{50}$ )将会为约0.1  $\mu\text{m}$ 至约5  $\mu\text{m}$ 。在其它实施方案中,药物颗粒尺寸( $D_{50}$ )将会为约1  $\mu\text{m}$ 至约5  $\mu\text{m}$ 。在其它实施方案中,药物颗粒尺寸( $D_{50}$ )将会为约0.05  $\mu\text{m}$ 至约0.05  $\mu\text{m}$ 。在其它实施方案中,药物颗粒尺寸( $D_{50}$ )将会为约0.5  $\mu\text{m}$ 至约5  $\mu\text{m}$ 。在其它实施方案中,药物颗粒尺寸( $D_{50}$ )将会

为约5  $\mu\text{m}$ 至约25  $\mu\text{m}$ 。在其它实施方案中,药物颗粒尺寸( $D_{50}$ )将会为约25  $\mu\text{m}$ 至约100  $\mu\text{m}$ 。

[0053] 仍在其它实施方案中,表面活性剂系统中的药物颗粒尺寸可以为混合尺寸。例如,具有从相对大到相对小的实质上不同的颗粒尺寸可以为制剂实现可接受的药物代谢动力学参数,因为小颗粒比大颗粒更快地吸收和代谢。该类型的混合的颗粒尺寸制剂可以通过在施用后早期提供药物对对象的更快的释放,同时仍然维持在施用后的远期时间药物的长效释放从而提高本发明的长效特性。因此,在一个实施方案中,本LAP发明可以包含两种或更多种实质上不同的颗粒尺寸,其将会允许式I的化合物的更早和更迟的释放,并且这样的差异化的吸收动力学将会成为一种提高耐久的长效药物暴露的手段。在一个实施方案中,式I的化合物是呈微粒形式,其中式I的化合物的微粒的尺寸为约0.05  $\mu\text{m}$ 至约100  $\mu\text{m}$ ,其中所述微粒包含两种或更多种实质上不同的颗粒尺寸。

[0054] 仍在其它实施方案中,式I的化合物的药物颗粒被包封进基于聚合物的微粒中,所述微粒可以任选地被随后冷冻干燥以用于延长的贮存。当术语“包封的”被用于本发明时,它表示式I的化合物被聚合物实质上包围,即使一些化合物可以仍然存在于包封的化合物/聚合物结构的表面上。在临用前,可以将干燥的微粒任选地悬浮在水性缓冲溶液中。用于制备这样的微粒的聚合物可以选自一系列的可生物降解的聚合物,包括聚乳酸-乙醇酸共聚物( $M_w$  5-200 kD)及其衍生物,诸如基于聚乙二醇的两亲性聚合物等。微粒尺寸( $D_{50}$ )可以为约1  $\mu\text{m}$ 至约100  $\mu\text{m}$ 并且药物包封率可以为约10%至约70% (w/w)。在一个实施方案中,式I的化合物的药物颗粒被包封进基于聚合物的微粒诸如含有Resomer™的那些中。在另一个实施方案中,式I的化合物的药物颗粒被包封进基于聚合物的微粒诸如含有Resomer™ 752S的那些中。

[0055] 在其它实施方案中,原位凝胶可以用于包封式I的化合物。其可以为基于可与水混溶的有机溶剂的溶液,所述溶液含有式I的化合物和水不溶性的形成凝胶的聚合物。一旦施用(IM或SC)后,有机溶剂消散并且水不溶性的聚合物沉淀出来以形成含有式I的化合物的凝胶。随着基于聚合物的凝胶在体内的降解,式I的化合物然后将会缓慢地散布出来。用于制备原位凝胶的聚合物选自一系列的可生物降解的聚合物,包括聚乳酸-乙醇酸共聚物( $M_w$  5-200 kD)及其衍生物、基于聚乙二醇的两亲性聚合物等。有机溶剂选自N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲基亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)等。聚合物在有机溶剂中的浓度可以为1-50% (w/w)并且式I的化合物浓度可以为1-50% (w/w)。

[0056] 可替换地,微粒制剂可以通过喷雾干燥方法制备。类似地,将如本文所述制备的含有式I的化合物和所选择的聚合物的有机溶液经历喷雾干燥方法,其中有机溶剂在氮气流下快速地蒸发以形成包封式I的化合物的微粒。干燥温度不低于35C并且溶液喷雾速率不低于0.1 ml/min。对于原位凝胶微粒而言,可以将式I的化合物和所选择的聚合物共同溶解于适合的有机溶剂中,其中有机溶剂必须满足以下标准: a) 对于所选择的聚合物而言具有好的溶解度;b) 与水溶液具有好的可混和性;和c) 当用于人时具有低毒性并展示出安全性;例如N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲基亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)等。可以通过改变溶剂中的聚合物浓度、聚合物与式I的化合物的比例配制所得到的含有式I的化合物和所选择的聚合物二者的溶液,从而控制施用后的凝胶形成速率和随后的药物扩散速率。最后通过以25 kGy的最小剂量在干冰上进行 $\gamma$ -照射使溶液经历终端灭菌。



[0057] 聚合物的组合的实例包括聚山梨酯,例如,聚山梨酯80作为润湿剂和聚乙烯吡咯烷酮(PVP),例如,Plasdone K29/32作为稳定剂。因此,在一个实施方案中,本发明的特征在于胃肠外药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和聚山梨酯80和聚乙烯吡咯烷酮:Plasdone K29/32。

[0058] 本发明的一个实施方案为适合于通常已知的灭菌技术诸如 $\gamma$ 照射、电子束照射和高压釜灭菌的用于胃肠外施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物和表面活性剂系统。

[0059] 本发明的一个实施方案为可以使用无菌技术制造的用于胃肠外施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物和表面活性剂系统。

[0060] 本发明的一个实施方案为适合于 $\gamma$ 照射灭菌的用于胃肠外施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物和表面活性剂系统。

[0061] 本发明的一个实施方案为适合于通过电子束照射或高压釜灭菌的灭菌技术的用于胃肠外施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物和表面活性剂系统。

[0062] 本发明的一个实施方案为可以作为“随时可用的”无菌混悬液或用于复溶的亲液物(lyophile for reconstitution)呈现的用于胃肠外施用的药物组合物。

[0063] 本发明的组合物可以通过皮下或肌内注射施用。本发明的组合物也可以通过皮内或玻璃体内注射或植入施用。本发明的组合物也可以通过其它胃肠外施用途施用。

[0064] 本发明的组合物的制备可以通过使用湿法珠磨机研磨和通过 $\gamma$ 照射灭菌进行。

[0065] 本发明的另一个特征是通过提供含有治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的简化的剂型从而简化治疗方案和提供HCV的治愈方案(具有提高患者顺应性的目标)。

[0066] 本发明的特征还在于一种用于治疗或治愈人中的HCV感染的方法,该方法包括给所述人施用根据本发明的组合物。本发明的特征在于根据本发明的药物组合物在治疗或治愈HCV感染中的用途。本发明的特征在于根据本发明的用于医学治疗的药物的制造。本发明的特征在于根据本发明的用于治疗或治愈HCV感染的药物的制造。

[0067] 本发明的特征还在于一种用于治疗或治愈人中的HCV感染的方法,该方法包括在用式(I)的化合物(呈片剂或溶液形式)治疗之前、期间或之后给所述人施用根据本发明的组合物。

[0068] 本领域技术人员将理解本文中对于“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”或“治疗(treat)”的提及延伸至对已被确认的疾病、感染或其症状的治疗。本领域技术人员也将理解本文中对于“治愈(cure)”或“治愈(curing)”的提及延伸至具有从已被确认的疾病、感染或其症状的完全康复的患者。

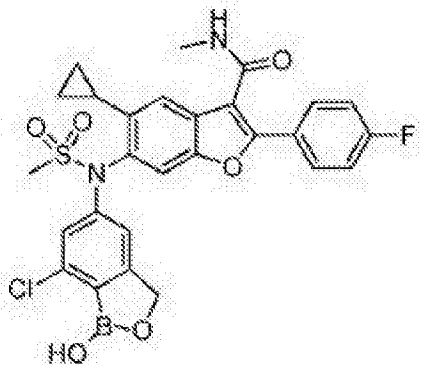
[0069] 本发明的特征还在于一种用于预防人中的HCV感染的方法,该方法包括给所述人施用根据本发明的组合物。本发明的特征在于根据本发明的药物组合物在预防HCV感染中的用途。本发明的特征在于根据本发明的用于预防性医学治疗的药物的制造。本发明的特征在于根据本发明的用于预防 HCV感染的药物的制造。

[0070] 本发明的特征还在于一种用于治疗或预防人中的HCV感染的方法,该方法包括在用式(I)的化合物(呈片剂或溶液的形式)治疗之前、期间或之后给所述人施用根据本发明的组合物。

[0071] 因此,在本发明的某些实施方案中,提供了一种单次治疗药物组合物,其包含治疗

有效量的长效制剂,所述长效制剂包含在用于胃肠外施用的药学上可接受的载体中的式(I)的化合物:

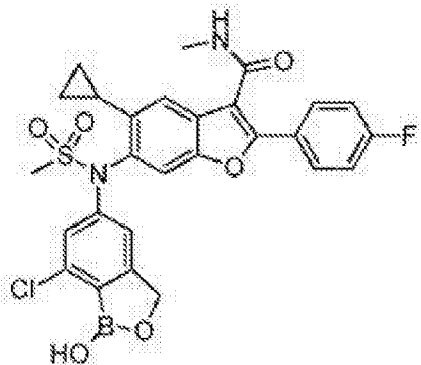
[I]



或其药学上可接受的盐。

[0072] 在其它实施方案中,提供了一种胃肠外药物组合物,其包含式(I)的化合物:

[I]



或其药学上可接受的盐。

[0073] 在其它实施方案中,提供了一种被配制用于皮下施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物。

[0074] 在其它实施方案中,提供了一种被配制用于肌肉施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物。

[0075] 在其它实施方案中,提供了一种被配制用于一次施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物。

[0076] 在其它实施方案中,提供了一种被配制用于每周或更久一次施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物。

[0077] 在其它实施方案中,提供了一种被配制用于每周一次施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物。

[0078] 在其它实施方案中,提供了一种被配制用于每月一次施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物。

[0079] 在其它实施方案中,提供了一种被配制用于每两个月一次施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物。在其它实施方案中,提供了一种被配制用于每三个月一次施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物。在其它实施方案中,提供了一种被配制用于在30和365天之

间的任何间隔施用的药物组合物,其包含式(I)的化合物。

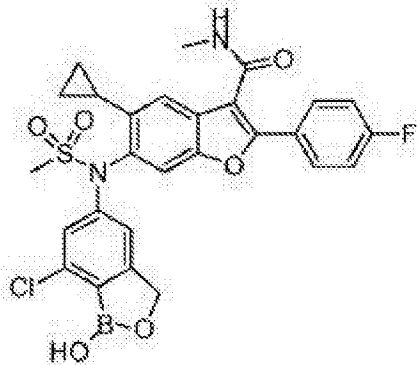
[0080] 在其它实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含式(I)的化合物,其中所述式(I)的化合物以结晶纳米粒的形式存在于组合物中。

[0081] 在其它实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含式(I)的化合物,其中所述式(I)的化合物以基质释放颗粒的形式存在于组合物中。

[0082] 在其它实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含式(I)的化合物,其中所述组合物可以通过 $\gamma$ 照射进行终端灭菌。

[0083] 在其它实施方案中,提供了一种用于治疗具有HCV感染的人中的HCV感染的方法,所述方法包括给人施用单次治疗药物组合物,其包含治疗有效量的长效制剂,所述长效制剂包含在用于胃肠外施用的药学上可接受的载体中的式(I)的化合物:

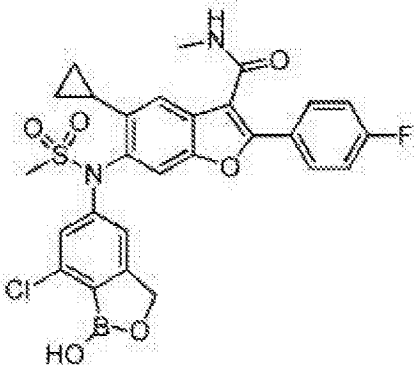
[I]



或其药学上可接受的盐。

[0084] 在其它实施方案中,提供了一种用于预防人中的HCV感染的方法,所述方法包括给处于获得HCV感染的风险中的人施用单次治疗药物组合物,其包含治疗有效量的长效制剂,所述长效制剂包含在用于胃肠外施用的药学上可接受的载体中的式(I)的化合物:

[I]

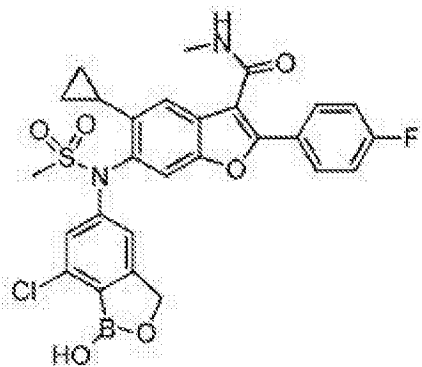


或其药学上可接受的盐。

[0085] 在其它实施方案中,提供了一种LAP药物组合物,其包含:至少一种苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐。

[0086] 在其它实施方案中,提供了一种LAP药物组合物,其包含:式I的化合物

[I]

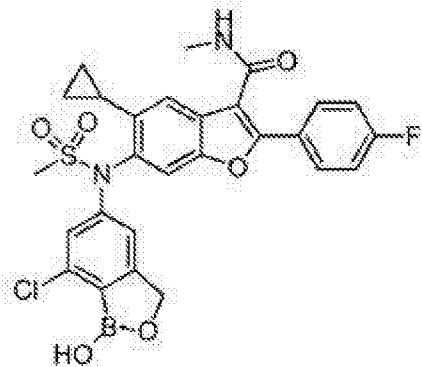


或其药学上可接受的盐。

[0087] 在其它实施方案中,提供了一种用于治疗具有HCV感染的人中的HCV感染的方法,所述方法包括:给人施用LAP药物组合物,其包括至少一种苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐。

[0088] 在其它实施方案中,提供了一种用于治疗具有HCV感染的人中的HCV感染的方法,所述方法包括:给人施用LAP药物组合物,其包括式I的化合物

[I]

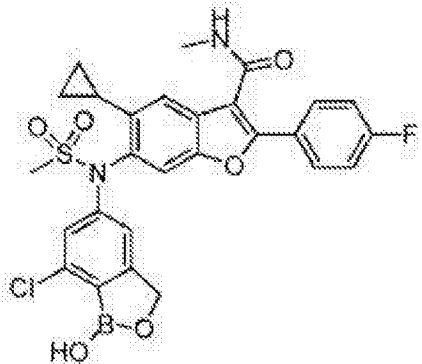


或其药学上可接受的盐。

[0089] 在其它实施方案中,提供了一种用于预防具有HCV感染的人中的HCV感染的方法,所述方法包括:给人施用LAP药物组合物,其包括至少一种苯并咪唑衍生物或其药学上可接受的盐。

[0090] 在其它实施方案中,提供了一种用于预防具有HCV感染的人中的HCV感染的方法,所述方法包括:给人施用LAP药物组合物,其包括式I的化合物

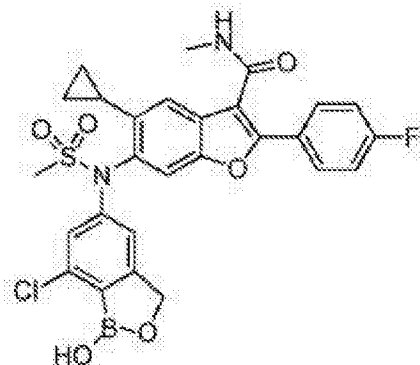
[I]



或其药学上可接受的盐。

[0091] 在其它实施方案中,提供了长效胃肠外 (LAP) 药物组合物,其包含式I的化合物:

[I]



或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述药学上可接受的赋形剂包含:

- a) 表面活性剂;
- b) 稳定剂;
- c) 张度剂;
- d) 缓冲剂;和
- e) 溶剂。

[0092] 在其它实施方案中,提供了一种LAP药物组合物,其中上述表面活性剂是吐温20或吐温80。

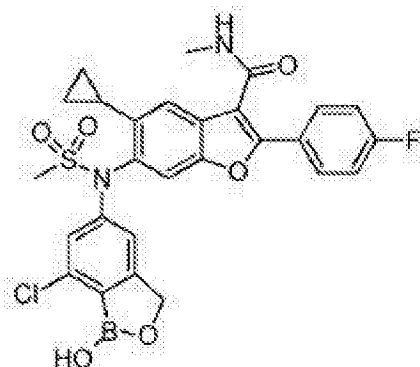
[0093] 在其它实施方案中,提供了一种LAP药物组合物,其中上述缓冲剂是乙酸盐缓冲剂。

[0094] 在其它实施方案中,提供了一种LAP药物组合物,其中上述张度剂是甘露醇。

[0095] 在其它实施方案中,提供了一种上述LAP药物组合物,其中所述张度剂是 D-甘露醇。

[0096] 在其它实施方案中,提供了长效胃肠外 (LAP) 药物组合物,其包含式I的化合物:

[I]



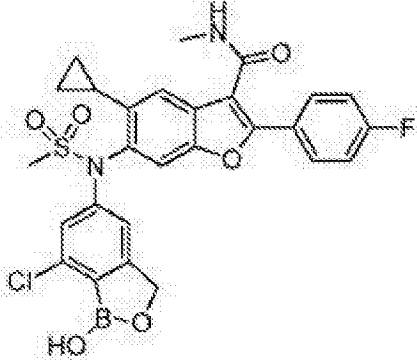
或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述药学上可接受的赋形剂包含:

- a) 泊洛沙姆 188;
- b) PEG3350;

- c) D-甘露醇;
- d) 包含乙酸钠或磷酸钠或两者的缓冲剂;和
- e) 水。

[0097] 在其它实施方案中,提供了长效胃肠外 (LAP) 药物组合物,其包含式I的化合物:

[I]



或其药学上可接受的盐,其中式I的化合物以100-150 mg/ml的浓度存在,和一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述药学上可接受的赋形剂包含:

组分	功能	浓度 (mg/ml)
泊洛沙姆 188	润湿剂	50
PEG3350	稳定剂	20
甘露醇	张度剂	45
乙酸钠或磷酸钠	缓冲剂	20 mM
水	溶剂	适量

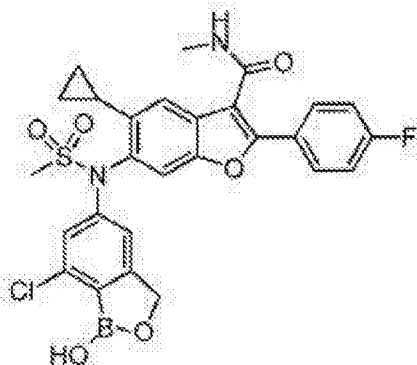
[0098] 在其它实施方案中,提供了一种用于治愈具有HCV感染的人中的HCV感染的方法,所述方法包括:给人施用上述LAP药物组合物。

[0099] 在其它实施方案中,提供了一种治愈人中的HCV感染的方法,所述方法包括给人施用上述LAP药物组合物中的任何一种,所述LAP药物组合物包含式I的化合物,其中所述施用包括所述LAP药物组合物的1-2次注射。

[0100] 在其它实施方案中,提供了上述方法,其中所述施用包括所述LAP药物组合物的1次肌肉注射。

[0101] 在其它实施方案中,提供了一种试剂盒,所述试剂盒包含带塞子的玻璃小瓶,所述带塞子的玻璃小瓶包含长效胃肠外 (LAP) 药物组合物,其包含式I的化合物:

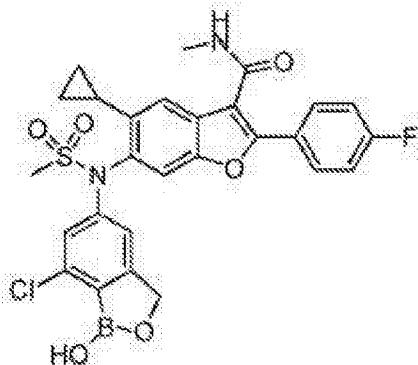
[I]



或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述药学上可接受的赋形剂包含:

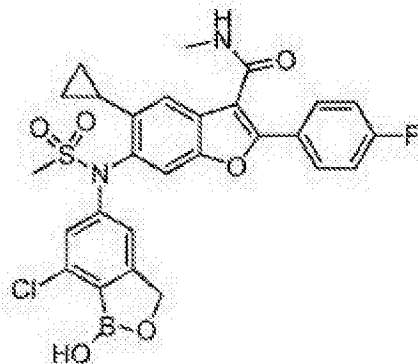
- a) 泊洛沙姆 188;
- b) PEG3350;
- c) D-甘露醇;
- d) 包含乙酸钠或磷酸钠或两者的缓冲剂;和
- e) 水。

[0102] 在其它实施方案中,提供了一种LAP药物组合物,其包含:式I的化合物  
[I]



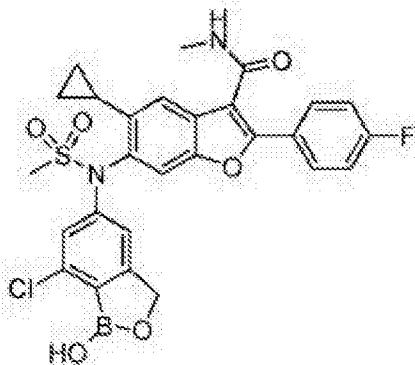
或其药学上可接受的盐,还包含表面活性剂系统。

[0103] 在其它实施方案中,提供了一种LAP药物组合物,其包含:式I的化合物  
[I]



或其药学上可接受的盐,还包含表面活性剂系统,其中所述表面活性剂系统包含约0.1% (w/v) 至约3% (w/v) 表面活性剂的量或0.2% (w/v) 至约0.4% (w/v) 表面活性剂的量的表面活性剂,或所述表面活性剂系统包含约0.4% (w/v) 表面活性剂。

[0104] 在其它实施方案中,提供了一种LAP药物组合物,其包含:式I的化合物  
[I]



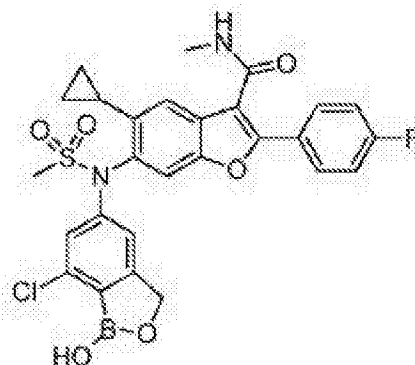
或其药学上可接受的盐，

连同一种或多种选自下组的额外的化合物：

替拉瑞韦 (Incivek®)、波普瑞韦 (Victrelis®)、ABT-450、福达瑞韦 (BI-201335)、阿那匹韦 (BMS-650032)、GS-9256、GS-9857、ABT-493、维屈普韦 (GS-9451)、丹诺瑞韦 (ITMN-191、RG7227)、(格佐普韦) MK-5172、瓦尼瑞韦 (MK-7009)、Sovaprevir (ACH-1625)、Deldeprevir (Neceprevir) (ACH-2684)、那拉瑞韦 (SCH 900518)、司美匹韦 (TMC 435)、ABT-267、ABT-530、达卡他韦、维帕他韦、雷迪帕韦、ACH-2928、奥达拉韦 (ACH-3102)、PPI-668、AZD-7295、艾尔巴韦 (MK-8742)、MK-8408、BMS-986094、MK-3862 (IDX-21437)、索非布韦、AL-335、GS-0938、Mericitabine、BCX-5191、IDX-184、ALS-2200 (VX-135)、ALS-2158、TMC649128、VX-222、ABT-072、ABT-333、得利奥布韦 (BI-207127)、Tegobuvir (GS-9190)、Setrobuvir (ANA-598)、CC-31244、Filibuvir (PF-868554)、VCH-916、VCH-759、BMS-791325、TMC-647055、TKM-HCV或其药用盐。

[0105] 在其它实施方案中，提供了一种用于治疗具有HCV感染的人中的HCV感染的方法，所述方法包括：给人施用LAP药物组合物，其包括式I的化合物

[I]



或其药学上可接受的盐，

连同一种或多种选自下组的额外的化合物：

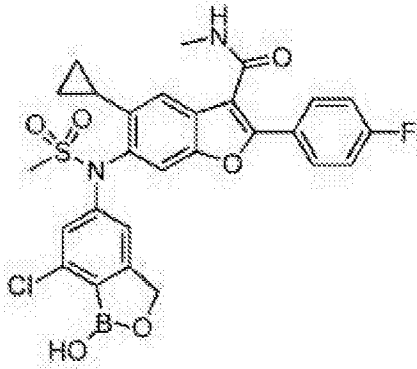
替拉瑞韦 (Incivek®)、波普瑞韦 (Victrelis®)、ABT-450、福达瑞韦 (BI-201335)、阿那匹韦 (BMS-650032)、GS-9256、GS-9857、ABT-493、维屈普韦 (GS-9451)、丹诺瑞韦 (ITMN-191、RG7227)、(格佐普韦) MK-5172、瓦尼瑞韦 (MK-7009)、Sovaprevir (ACH-1625)、Deldeprevir (Neceprevir) (ACH-2684)、那拉瑞韦 (SCH 900518)、司美匹韦 (TMC 435)、ABT-267、ABT-530、达卡他韦、维帕他韦、雷迪帕韦、ACH-2928、奥达拉韦 (ACH-3102)、PPI-



668、AZD-7295、艾尔巴韦 (MK-8742)、MK-8408、BMS-986094、MK-3862 (IDX-21437)、索非布韦、AL-335、GS-0938、Mericitabine、BCX-5191、IDX-184、ALS-2200 (VX-135)、ALS-2158、TMC649128、VX-222、ABT-072、ABT-333、得利奥布韦 (BI-207127)、Tegobuvir (GS-9190)、Setrobuvir (ANA-598)、CC-31244、Filibuvir (PF-868554)、VCH-916、VCH-759、BMS-791325、TMC-647055、TKM-HCV或其药用盐。

[0106] 在其它实施方案中,提供了一种LAP药物组合物,其包含:式I的化合物

[I]



或其药学上可接受的盐,

连同任何增效剂(boosting agent)诸如利托纳韦。增效剂可以与式I的化合物在相同的IV或SC注射剂中同时给药,或其可以作为口服片剂或胶囊单独给药。

[0107] 用于制备所述苯并咪唑衍生物,包括式(I)的化合物的方法描述于源自于2011年8月19日提交的美国临时申请61/525440的WO2013028371中,其通过引用以其整体并入本文中。

[0108] 本发明的药物组合物作为适合于胃肠外施用的药物组合物呈现。所述组合物也可以包括安全和有效量的其它活性成分,诸如抗菌剂、抗病毒剂或防腐剂。

[0109] 本领域技术人员将理解对于用于治疗而言所需的活性成分的量将根据各种因素(包括:被治疗的病症的特性和患者的年龄和状况)而变化,并且将最终由主治医生、兽医或卫生保健从业者判定。

[0110] 本发明的组合物使患者从多剂量方案中获得更大的自由并且减轻了需要记住复杂的每日服药时间和计划所需的勤奋。本发明的组合物特别适合于作为单次剂量、每月、每两月或每三月或在30和365天之间的任何间隔(包括每6或12个月)施用。

[0111] 有利地,本发明的组合物可以一次施用。

[0112] 本发明的组合物可以作为多药物治疗方案的组分连同其它药物制剂一起使用。这样的组合可以以一个剂量单位,诸如固定剂量组合施用给对象或其可以以单独的剂量单位施用。

[0113] 也可以将本发明的组合物包装成制品,其包含治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐;和治疗有效量的下述的一种或多种:核苷NS5B聚合酶抑制剂、非核苷NS5B聚合酶抑制剂、NS3/4A蛋白酶抑制剂、NS5A抑制剂和NS3蛋白酶抑制剂。

[0114] 在一个实施方案中,可以将本发明的组合物连同一种或多种下述HCV治疗化合物:连同一种或多种选自下组的额外的化合物施用给对象:

替拉瑞韦(Incivek®)、波普瑞韦(Victrelis®)、ABT-450、福达瑞韦(BI-201335)、阿

那匹韦 (BMS-650032)、GS-9256、GS-9857、ABT-493、维屈普韦 (GS-9451)、丹诺瑞韦 (ITMN-191、RG7227)、(格佐普韦) MK-5172、瓦尼瑞韦 (MK-7009)、Sovaprevir (ACH-1625)、Deldeprevir (Neceprevir) (ACH-2684)、那拉瑞韦 (SCH 900518)、司美匹韦 (TMC 435)、ABT-267、ABT-530、达卡他韦、维帕他韦、雷迪帕韦、ACH-2928、奥达拉韦 (ACH-3102)、PPI-668、AZD-7295、艾尔巴韦 (MK-8742)、MK-8408、BMS-986094、MK-3862 (IDX-21437)、索非布韦、AL-335、GS-0938、Mericitabine、BCX-5191、IDX-184、ALS-2200 (VX-135)、ALS-2158、TMC649128、VX-222、ABT-072、ABT-333、得利奥布韦 (BI-207127)、Tegobuvir (GS-9190)、Setrobuvir (ANA-598)、CC-31244、Filibuvir (PF-868554)、VCH-916、VCH-759、BMS-791325、TMC-647055、TKM-HCV或其药用盐。

[0115] 包装材料也可以具有标签和印刷在其上的与药物组合物相关的信息。此外，制品可以含有含有产品信息的宣传材料、报告、通知、小册子或传单。这一形式的药物信息在制药工业中被称为“包装说明书。”包装说明书可以贴附至药物制品上或包括在药物制品中。包装说明书和任何制品标签提供了与药物组合物相关的信息。该信息和标签提供了各种形式的卫生保健专业人员和患者所使用的、描述该组合物、其剂量和管理机构诸如美国食品和药品管理局 (the United States Food and Drug Agencies) 所需要的各种其它参数的信息。

[0116] 本发明还提供了以下实施方案：

(a) 用于治愈HCV感染或预防在有被HCV感染的风险的个体中的HCV感染的胃肠外药物组合物，其包含有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述组合物以单次治疗的时间间隔间歇地施用；

(b) 根据 (a) 的组合物，其中所述组合物每两周施用一次。

(c) 根据 (a) 的组合物，其中所述组合物每月施用一次。

(d) 根据 (a) 至 (c) 任一项的组合物，其中选择有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐，使得式 (I) 的化合物在对象中的血浆浓度在延长的时间段期间保持在最大血浆水平 (其为导致显著的副作用的血浆水平) 和最小血浆水平 (其为导致式 (I) 的化合物提供有效治疗或预防HCV感染的最低血浆水平) 之间的水平；

(e) 根据 (d) 的组合物，其中对象的血浆水平保持在等于或高于约150 ng/ml，特别是等于或高于约600 ng/ml的水平；

(f) 根据 (a) 至 (e) 任一项的组合物，其中所述组合物皮下或肌肉内施用；

(g) 根据 (a) 至 (f) 任一项的组合物，其包含前述表面活性剂系统，所述表面活性剂系统包含聚山梨酯和/或聚乙烯吡咯烷酮；

(h) 用于治疗或预防或治愈人中的HCV感染的方法，所述方法包括给人施用根据上述 (a) 至 (g) 任一项的药物组合物。

[0117] 可以选择施用的式 (I) 的化合物的剂量 (其为式 (I) 的化合物在用于本发明的胃肠外组合物中的量)，使得式 (I) 的化合物在对象中的血浆浓度在延长的时间段期间保持高于最小血浆水平。术语“最小血浆水平” (或 $C_{min}$ ) 在该语境中是指最低有效血浆水平，即提供了有效预防或治疗HCV感染的式 (I) 的化合物的血浆水平。在HCV从被HCV感染的个体传染至没有被HCV感染的个体的情况下，有效抑制所述传染的血浆水平为最低血浆水平。

[0118] 式 (I) 的化合物在对象中的血浆水平可以保持在高于约170 ng/ml、约700 ng/ml

或约1000 ng/ml的最小血浆水平的水平。式(I)的化合物在对象中的血浆水平可以保持高于这些最小血浆水平,因为在更低的水平药物可以不再是有效的,从而增加了HCV感染的传染的风险,并且对于HCV感染的对象的治疗可以是次优的。式(I)的化合物的血浆水平可以保持在更高的水平以避免HCV突变的发展,同时维持安全界限。

[0119] 式(I)的化合物的施用模式的优点是可以实现高的 $C_{min}$ 水平而不具有相称的高的 $C_{max}$ ,这可以减轻与 $C_{max}$ 有关的潜在的副作用。

[0120] 可以选择有待施用的有效量的化合物(I),使得在对象(或患者)中的血浆浓度在延长的时间段期间保持在最大血浆水平(或 $C_{max}$ )和最小血浆水平(或 $C_{min}$ )之间的水平。

[0121] 在一些实施方案中,化合物(I)在对象中的血浆水平可以保持在最小血浆水平(或如上面详述的 $C_{min}$ )和化合物(I)的较低最大血浆水平(或 $C_{max}$ )(其被定义为相应于其中化合物(I)在治疗上起效的最低血浆水平的水平)之间。其中化合物(I)在治疗上起效的最低水平是有效抑制被HCV感染的个体中的HCV的复制,使得HCV的病毒载量相对低(例如其中病毒载量(表示为在指定体积的血清中的病毒RNA的拷贝数)低于约200拷贝/ml,特别是低于约100拷贝/ml,更特别是低于50拷贝/ml,尤其是低于HCV测定的检测限)的最低血浆水平。

[0122] 如上所述,化合物(I)的血浆水平取决于活性成分在施用的每个胃肠外剂量中的量。然而,其还取决于施用的频率(即每次施用之间的时间间隔)。两个参数均可以用于将血浆水平引导至期望的值。当施用较不频繁或单次治疗代表治疗过程时,剂量可以更高。

[0123] 尽管化合物(I)的血浆水平应当保持低于最大或高于最小值,它们可以在相对短的时间段(其通常持续尽可能地短)期间超过最大值或低于最小值。因此,最大和最小血浆水平可以被表示为在某一时间段期间的平均血浆水平。

[0124] 在一些情况下,可以存在在施用后不久的小的初始血浆浓度峰,之后血浆水平实现稳态。

[0125] 本发明的组合物方便地允许施用在单位剂型中的式I的化合物,所述单位剂型含有,例如,约1 mg至约1000 mg、约20 mg至约100 mg、约20 mg至约300 mg、约25 mg至约800 mg、约25 mg至约100 mg、约100 mg至约200 mg、约200 mg至约400 mg、约100 mg至约800 mg、约100 mg至约600 mg、约100 mg至约400 mg/单位剂型或约400 mg至约800 mg。在一个实施方案中,单位剂量为约400 mg至约800 mg,其给对象施用一次。在另一个实施方案中,可以用800 mg(其可以被拆分成多个连续的注射)给对象施用一次。

[0126] 式I的化合物在制剂中的单位剂量浓度可以选自以下范围中的任何一种:5-25 mg/mL、25-50 mg/mL、50-150 mg/mL或150-300 mg/mL。

[0127] 一旦施用,化合物(I)在对象中的血浆水平可以更稳定或更不稳定。在血浆水平的初始上升之后,可以在延长的时间段期间实现稳态模式。“稳态”表示其中对象的血浆中存在的药物的量在延长的时间段内停留在差不多相同的水平的状况。化合物(I)的血浆水平可以然后随时间的经过而逐渐下降,并且当达到最小血浆水平时,则可以施用化合物(I)的下一剂量。可替换地,病毒可以通过单次治疗干预而清除。术语“停留在差不多相同的水平”并不排除可以存在血浆浓度在可接受的范围内(例如,在约30%、约20%或约10%内)的小的波动。

[0128] 化合物(I)的胃肠外组合物可以通过静脉内注射施用或优选地通过皮下或肌肉施用来施用。

[0129] 本发明是基于活性成分化合物(I)的胃肠外组合物的使用并且因此选择适合于胃肠外施用的载体的特性。在大多数情况下,载体将包含无菌水,尽管也可以包括其它成分,例如,为了辅助溶解性。例如,可以制备可注射的溶液或混悬液,其中载体包含盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。此外,载体可以含有上述的表面活性剂系统诸如聚山梨酯和泊洛沙姆。

[0130] 本发明的包含化合物(I)的胃肠外药物组合物是长效的。因此,与传统的组合物或与在化学结构上类似于化合物(I)的其它化合物相比,所述组合物可用于经在长时间间隔的施用治疗或预防HCV感染。本发明的组合物可以一次性或间歇地(例如,每周一次,每月一次,每2个月一次或每3个月一次)施用给患者。

[0131] 因此,本发明的组合物和通过使用该组合物皮下(SC)或肌肉(IM)注射施用可以导致用药(药丸)负担和患者顺应性困难的显著的降低或消除。此外,本发明的组合物的这样的间歇施用可以促进将治疗维持在适当的顺应性,这导致对耐药性HCV的出现的预防,同时还清除了病毒。

[0132] 在实施方案中,式I的化合物制剂为用于肌肉或皮下推注施用的液体混悬液形式,其浓度范围为10 mg/ml至250 mg/ml并具有最高达4 ml(例如,2次注射,每次2 ml)的注射体积。

## 实施例

[0133] 以下实施例进一步描述和例示了本发明范围内的特定实施方案。所述实施例仅为例证的目的而给出并且不被解释为限制性的,因为不脱离本发明的精神和范围的很多变化都是可能的。

[0134] 式I的化合物可以由本领域技术人员通过遵循源自于2011年8月19日提交的美国临时申请61/525440的PCT公布的申请号W02013028371的教导而合成,其公开了一类可用于治疗HCV感染的化合物。

[0135] Thermo Orion 9110DJWP微型电极和Metrohm 827 pH计用于pH测量。高级Micro-Osmometer 3320用于同渗容摩测量。Retsch PM400行星式磨机用于湿法珠磨。

### [0136] 实施例1:LAP媒介物的制备

将1.0 g聚山梨酯80加入到0.5 L容量瓶中。将约100 mL注射用水(WFI)加入到烧瓶中以溶解。将8.5 g Plasdone K29/32与额外的300 mL WFI加入到烧瓶中。将内容物用搅拌棒搅拌以溶解。加入磷酸盐缓冲剂:0.11039 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ;0.27598 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ;和 0.22572 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 以及4.16389 g NaCl(作为等张剂)。将混合物再次搅拌以溶解并且然后补足至500 mL。将溶液经0.22微米Corning过滤器过滤。得到的LAP媒介物为在磷酸盐缓冲剂:0.004M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 和0.006M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 中的1.7% w/v Plasdone K29/32和0.2% w/v 聚山梨酯80。

### [0137] 实施例2:均质化的混悬液组合物

(a) 2.5 mg/ml用于皮下注射(SC)的式I的化合物在LAP媒介物中的均质化的溶液。

[0138] 将17.5 mg 式(I)的化合物加入到具有压接帽(crimp cap)的透明的10 ml无菌小瓶中。加入LAP媒介物(如实施例1中制备的)至7克的重量。使用手提式Polytron PT1200F匀浆器将溶液均质化处理1-2分钟(采用从低速增加至接近最大的速度)。然后将溶液在环

境室温下搅拌。得到的标题溶液具有313 mOsm/kg的同渗容摩和5.49的pH。将溶液用于5 mg/kg SC注射。

[0139] (b) 10.0 mg/ml用于SC和IM(肌内)注射的式I的化合物在LAP媒介物中的均质化的溶液

将40 mg式(I)的化合物加入到具有压接帽的透明的10 ml无菌小瓶中。加入LAP媒介物(如实施例1中制备的)至4克的重量。使用手提式Polytron PT1200F匀浆器将溶液均质化处理1-2分钟(采用从低速增加至接近最大的速度)。然后将溶液在环境室温下搅拌。得到的标题溶液具有330 mOsm/kg的同渗容摩和5.47的pH。将溶液用于5 mg/kg IM注射。

[0140] 实施例3:湿法珠磨制剂

(a) 式I的化合物在LAP媒介物中的湿法珠磨的储备混悬液的制备

将1000 mg 式I的化合物称量进50mL磨制容器中。将式I的化合物加入到具有压接帽的透明的10 ml无菌小瓶中。加入LAP媒介物(如实施例1中制备的)至10克的重量,由此得到100 mg/ml混悬液。以4x混悬液体积加入珠子并将磨制容器用安全带密封。使用行星式磨机PM400以250 rpm启动磨制,持续2小时(具有15分钟的间隔)。2小时后,将磨制容器在环境室温下留在行星式磨机中达1.5小时。使用25 mm Easy pressure Syringe Filter Holder(筛号:149 微米)过滤珠子。收集乳状的混悬液并用搅拌棒搅拌以除去泡沫。得到的湿法珠磨的(WBM)混悬液具有303 mOsm/kg的同渗容摩和7.2的pH。将溶液用于制备下面的WBM混悬液。

[0141] (b) 10.0 mg/ml用于IM注射的式I的化合物在LAP媒介物中的WBM混悬液

将0.294 g 实施例3(a)的WBM混悬液加入到具有压接帽的透明的5 ml无菌小瓶中。加入LAP媒介物(如实施例1中制备的)至3克的重量。将内容物涡旋以混合。得到的标题溶液具有5.28的pH。将溶液用于5 mg/kg IM注射。

[0142] (c) 2.5 mg/ml用于SC注射的式I的化合物在LAP媒介物中的WBM混悬液

将0.122 g 实施例3(a)的WBM混悬液加入到具有压接帽的透明的5 ml无菌小瓶中。加入LAP媒介物(如实施例1中制备的)至5克的重量。将内容物涡旋以混合。得到的标题溶液具有5.57的pH。将溶液用于5 mg/kg SC注射。

[0143] 以5 mg/kg剂量在Sprague-Dawley大鼠中进行SC和IM注射并测量 $T_{1/2}$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 和AUC。结果示于表1和图1中。

[0144] 表1

施用途径	制剂	剂量	$T_{1/2}$ (天)	$C_{max}$ (ng/ml)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (h <sup>2</sup> μg/ml)
SC	WBM	5	2.7	327.3±58.3	6.7 ± 1.2	10.36 ± 2.1
	均质化的混悬液	5	12	130±17.6	6.7 ± 2.3	6.4 ± 1.0
IM	WBM	5	5	293±110.4	5.3 ± 1.2	9.95 ± 2.9
	均质化的混悬液	5	8	155.7±15.0	5.3 ± 1.2	6.28 ± 0.74

[0145] 实施例4：在给狗 (n=3/组) 单次肌内施用后在两种制剂中的式I的化合物的药物代谢动力学的测定

剂量施用：基于在剂量施用当天记录的体重计算个体剂量。给予动物肌内 (IM) 注射。注射部位的数目是基于剂量体积并且记录在数据中。监测IM注射部位并在整个研究的持续时间内注意任何不寻常的观测结果并记录在原始数据中。

[0146] 样品收集、处理、贮存和装运：将血液收集进含有K<sub>2</sub>EDTA抗凝剂的软管中。在给药前和在供试品给药后0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、120、144、168、192、264、336、432、504、600、672、768、840、936、1008、1104、1176、1272、1344、1440、1512、1608和1680小时从每只动物收集血液 (大约1 mL)。经颈静脉收集血液。另一支静脉可以被用作备选的血液收集部位并将部位记录在数据中。

[0147] 样品处理和贮存：在离心以获得血浆前将用于药物代谢动力学的血液保持在湿冰上或在大约4°C。在收集1小时内开始离心。通过与等体积的50 mM (在水中) 柠檬酸盐缓冲剂 (pH ~4.0) 混合酸化血浆。对于每个样品,将所有血浆 (最多至软管体积) 放置在96-孔板中 (各自放置在单独的软管中) 并在 <-60°C贮存直至装运。将各软管按照时间点按组/行 (时间点从左往右) 排列。

[0148] 样品分析:通过生物分析服务使用液相色谱/质谱 (LC-MS/MS) 方法分析血浆样品的式I的化合物的浓度。

[0149] 药物代谢动力学分析: 药物代谢动力学分析包括测定最大浓度 ( $C_{max}$ )、到达最大浓度的时间 ( $T_{max}$ )、总曲线下面积 (AUC) 和半衰期 ( $t_{1/2}$ )。

[0150] 表2

组分	功能	浓度 (mg/ml)
式I的化合物	活性剂	50-250
泊洛沙姆188、吐温20、吐温80	润湿剂	20-120
PEG3350	稳定剂	20
甘露醇	张度剂	30-45
乙酸钠或磷酸钠	缓冲剂	0-20 mM

[0151] 图2代表来自以100 mg/kg的剂量水平施用了用作为润湿剂的泊洛沙姆188配制的

式I的化合物的微粉化的混悬液的狗的个体浓度-时间图。图3代表来自以100 mg/kg的剂量水平施用了用作为润湿剂的泊洛沙姆188配制的式I的化合物的经纳米磨制的(nanomilled)混悬液的狗的个体浓度-时间图。图4代表来自以10 mg/kg的剂量水平施用了用作为润湿剂的吐温20配制的式I的化合物的微粉化的混悬液的狗的个体浓度-时间图。图5代表来自以10 mg/kg的剂量水平施用了用作为润湿剂的吐温80配制的式I的化合物的经纳米磨制的混悬液的狗的个体浓度-时间图。

肌内 (IM) 和皮下 (SC) 给药的两种式 (I) 的化合物的制剂的平均大鼠药物代谢动力学

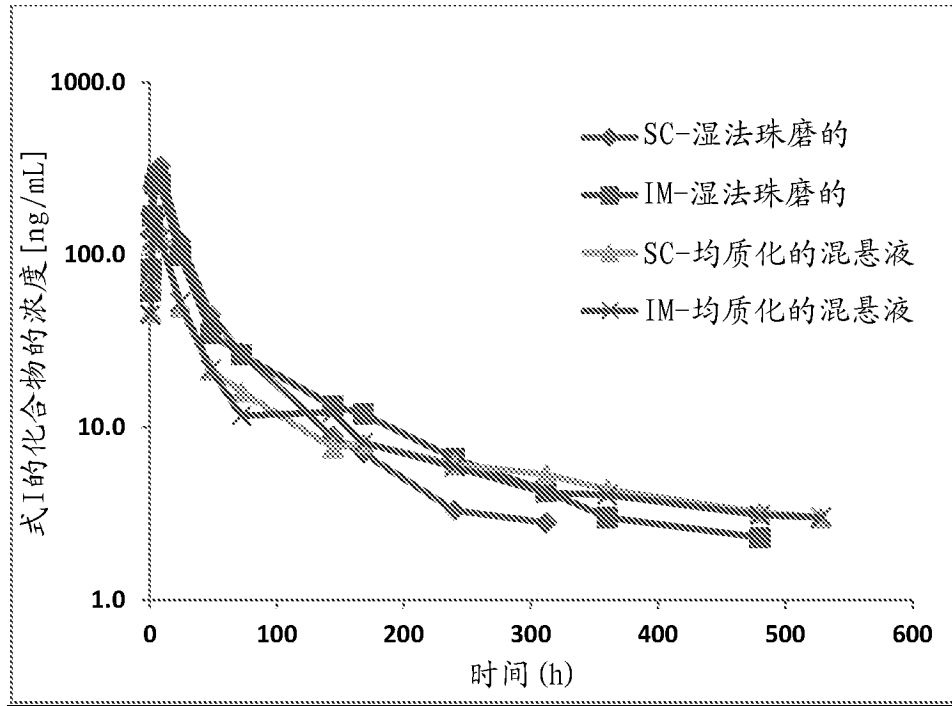


图 1

以100 mg/kg肌内 (IM) 给药的式 (I) 的化合物的基于泊洛沙姆 188的制剂的狗药物代谢动力学

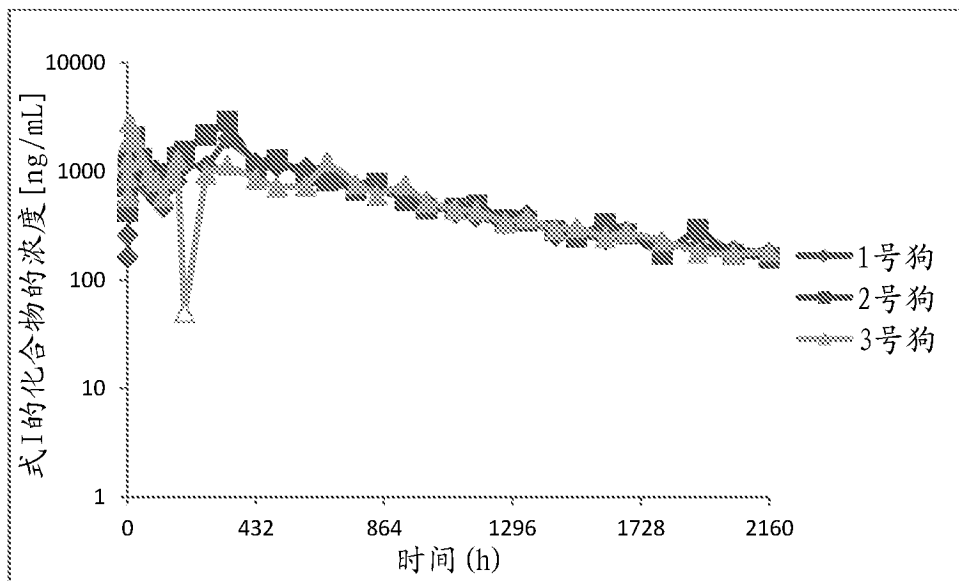


图 2



以100 mg/kg肌内 (IM) 给药的式 (I) 的化合物的基于泊洛沙姆 188的制剂的狗药物代谢动力学

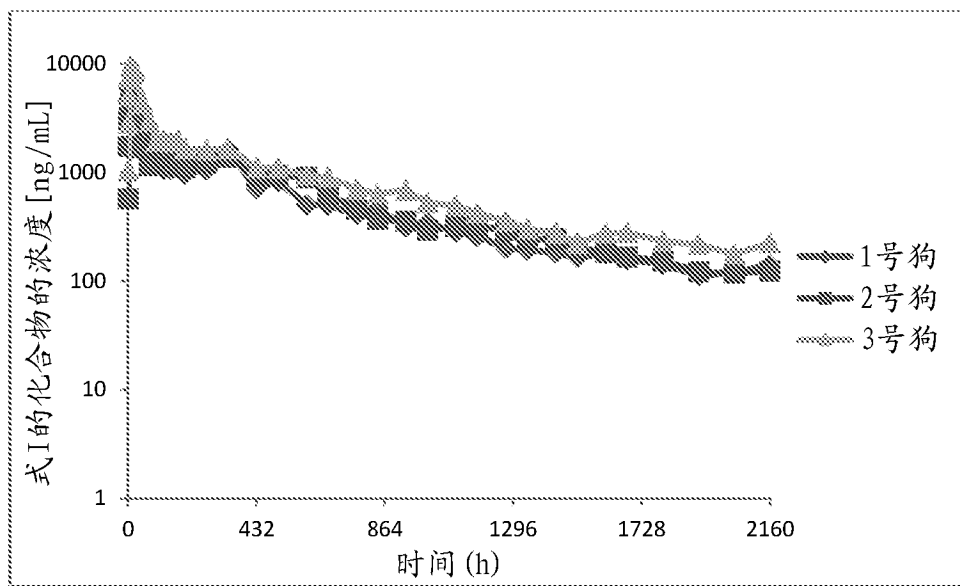


图 3

以10 mg/kg肌内 (IM) 给药的式 (I) 的化合物的基于吐温-20的制剂的狗药物代谢动力学

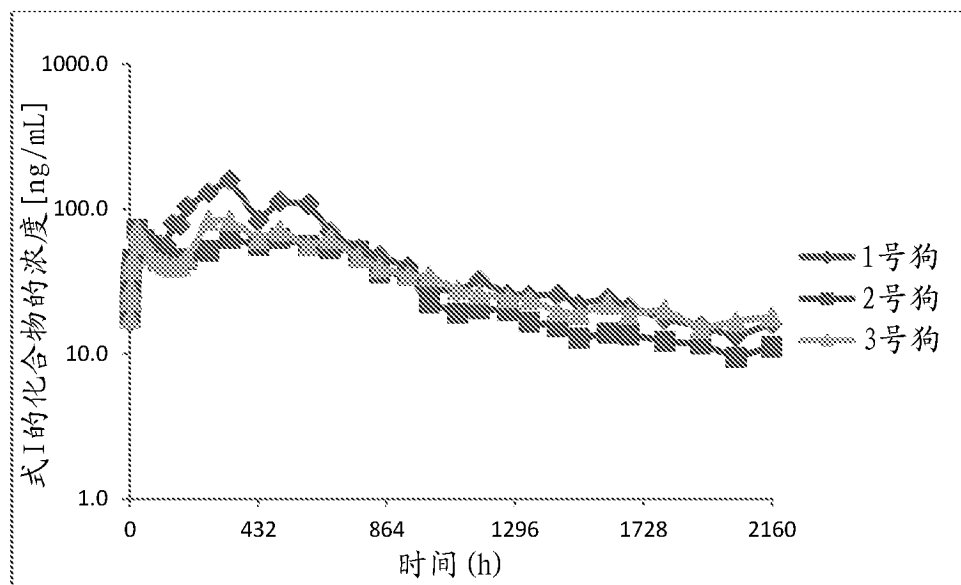


图 4

以10 mg/kg肌肉 (IM) 给药的式 (I) 的化合物的吐温80  
制剂的狗药物代谢动力学

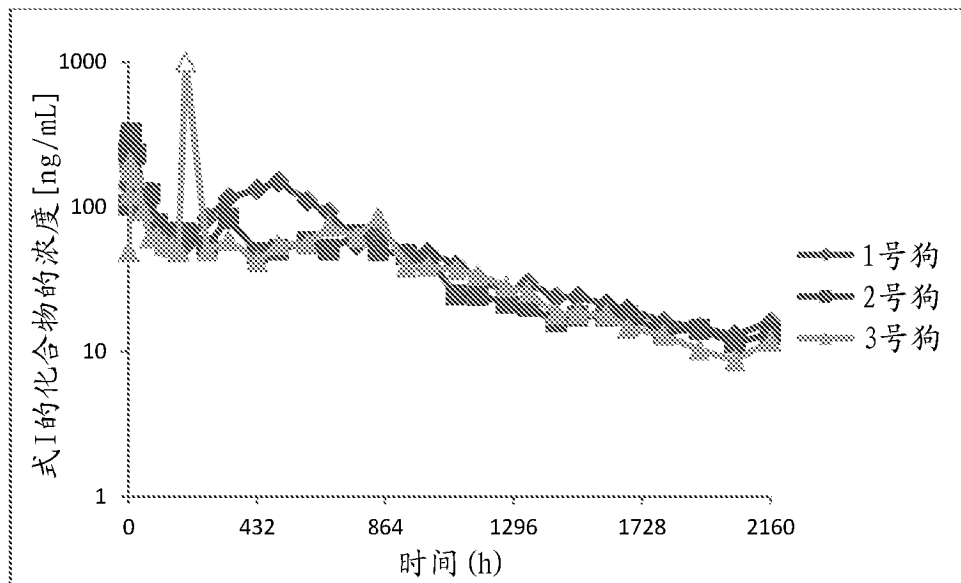


图 5