



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111867582 A

(43) 申请公布日 2020.10.30

(21) 申请号 201980018792.6

(22) 申请日 2019.03.13

(30) 优先权数据

62/642997 2018.03.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.09.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2019/000231 2019.03.13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/175657 EN 2019.09.19

(71) 申请人 爱尔兰詹森科学公司

地址 爱尔兰科克郡

(72) 发明人 O·伦茨 C·E·巴尔曼

J·斯诺伊斯 J·J·范登博舍

D·J·W·韦斯特拉特

J·Z·约加拉特纳姆 M·詹森斯

K·范戴克 F·范迪克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 李进 黄希贵

(51) Int.Cl.

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

权利要求书4页 说明书39页 附图5页

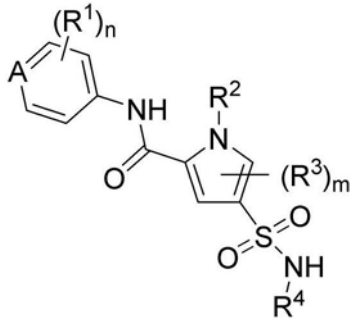
(54) 发明名称

衣壳组装调节剂给药方案

(57) 摘要

本披露涉及使用衣壳组装抑制剂来治疗乙型肝炎病毒感染的方法。

1. 一种药物组合物, 该药物组合物包含具有式1的化合物:



(1)

或其药学上可接受的盐,

其中:

A是N或CH;

在每次出现时,  $R^1$ 独立地选自卤代、 $CF_3$ 、和CN;

$R^2$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基;

在每次出现时,  $R^3$ 独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基和卤代;

$R^4$ 是独立地被卤代或 $CF_3$ 取代1或2次的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;

n是0、1、2或3; 并且

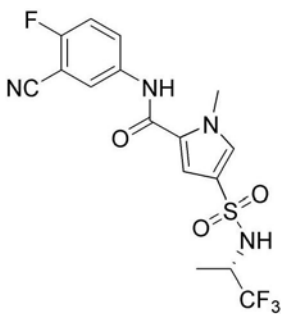
M是0、1、或2;

其中具有式1的化合物的量是50mg-500mg。

2. 如权利要求1所述的药物组合物, 其进一步包含选自HPMC-AS和HPMC, 更特别地选自HPMC-AS和HPMC E5的至少一种聚合物, 并且其中所述至少一种聚合物是以50mg-1500mg的量。

3. 如权利要求1或2所述的药物组合物, 其中具有式1的化合物的量是75mg-300mg, 更特别地是75-250mg, 更特别地是100-250mg。

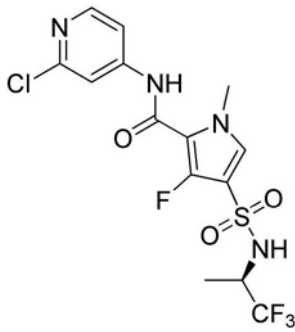
4. 如权利要求1-3中任一项所述的药物组合物, 其中具有式1的化合物是化合物A:



(A),

或其药学上可接受的盐。

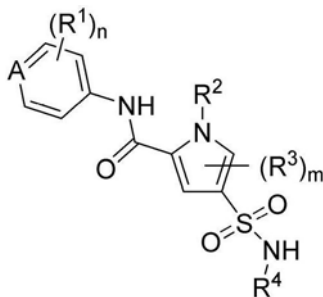
5. 如权利要求1-3中任一项所述的药物组合物, 其中具有式1的化合物是化合物B:



(B),

或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求1-3中任一项所述的药物组合物用于在受试者中预防或治疗HBV感染的用途,或用于预防或治疗HBV诱导的疾病的用途,其中所述用途包括向所述受试者施用具有式1的化合物:



(1)

或其药学上可接受的盐,

其中:

A是N或CH;

在每次出现时, $R^1$ 独立地选自卤代、 $CF_3$ 、和CN;

$R^2$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基;

在每次出现时, $R^3$ 独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基和卤代;

$R^4$ 是独立地被卤代或 $CF_3$ 取代1或2次的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;

n是0、1、2或3;并且

M是0、1、或2;

其中以50mg-500mg的每日剂量施用所述具有式1的化合物。

7. 用于如权利要求6所述的用途的药物组合物,其中该每日剂量是75mg-250mg。

8. 用于如权利要求6或7所述的用途的药物组合物,其中该每日剂量是250mg。

9. 用于如权利要求6-8中任一项所述的用途的药物组合物,其中该药物组合物的至少一种剂型包含选自HPMC和HPMC-AS,更特别地选自HPMC E5和HPMC-AS的至少一种聚合物。

10. 用于如权利要求9所述的用途的药物组合物,其中该具有式1的化物的量和所述至少一种聚合物的量是以按重量计1:3的比率存在于该剂型中。

11. 用于如权利要求6-10中任一项所述的用途的药物组合物,其中以单剂型施用具有式1的化合物。

12. 用于如权利要求6-11中任一项所述的用途的药物组合物,其中施用具有式1A的化

合物以预防受试者中的HBV感染。

13. 用于如权利要求6-12中任一项所述的用途的药物组合物,其中所述用途进一步包括施用转录抑制剂。

14. 用于如权利要求13所述的用途的药物组合物,其中该转录抑制剂是核苷类似物。

15. 用于如权利要求14所述的用途的药物组合物,其中该核苷类似物是富马酸秦诺福韦双索酯或秦诺福韦艾拉酚胺或恩替卡韦一水合物。

16. 用于如权利要求14所述的用途的药物组合物,其中该核苷类似物是秦诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药。

17. 用于如权利要求16所述的用途的药物组合物,其中以60mg-600mg的量施用秦诺福韦。

18. 用于如权利要求14所述的用途的药物组合物,其中该核苷类似物是恩替卡韦、或其药学上可接受的盐。

19. 用于如权利要求18所述的用途的药物组合物,其中以0.1mg-1 mg的量施用恩替卡韦。

20. 用于如权利要求6-19中任一项所述的用途的药物组合物,其中所述用途进一步包括施用免疫调节剂,或至少一种siRNA或反义寡核苷酸、或至少一种核酸聚合物,更特别地是至少一种免疫调节剂。

21. 用于如权利要求20所述的用途的药物组合物,其中该免疫调节剂是干扰素。

22. 用于如权利要求6-21中任一项所述的用途的药物组合物,其中该受试者是HBV初治的。

23. 用于如权利要求6-22中任一项所述的用途的药物组合物,其中该HBV诱导的疾病是肝硬化、肝衰竭或肝细胞癌。

24. 用于如权利要求6-23中任一项所述的用途的药物组合物,其中在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,具有该具有式1的化合物的施用减少HBV cccDNA的形成。

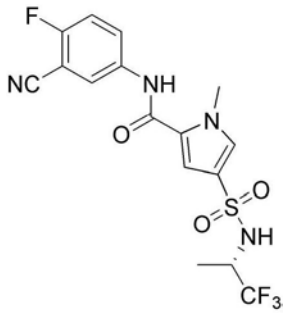
25. 用于如权利要求6-24中任一项所述的用途的药物组合物,其中在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,具有该具有式1的化合物的施用减少了HBsAg。

26. 用于如权利要求6-25中任一项所述的用途的药物组合物,其中在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,具有该具有式1的化合物的施用减少了HBeAg。

27. 用于如权利要求6-26中任一项所述的用途的药物组合物,其中该具有式1的化合物的施用诱导血清转化。

28. 用于如权利要求6-27中任一项所述的用途的药物组合物,其中施用具有式1的化合物,从而达到在该受试者的血浆中超过3,000ng/mL-15,000ng/mL,特别地3,900ng/mL-13,500ng/mL的最大浓度(C<sub>max</sub>),和/或在该受试者的血浆中,50,000ng.h/mL-300,000ng.h/mL的AUC,更特别地80,000ng.h/mL-250,000ng.h/mL的AUC。

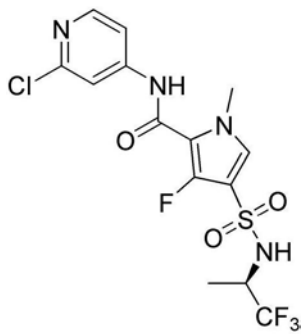
29. 用于如权利要求6-28中任一项所述的用途的药物组合物,其中具有式1的化合物是化合物A:



(A),

或其药学上可接受的盐。

30. 用于如权利要求6-28中任一项所述的用途的药物组合物,其中具有式1的化合物是化合物B:



(B),

或其药学上可接受的盐。

## 衣壳组装调节剂给药方案

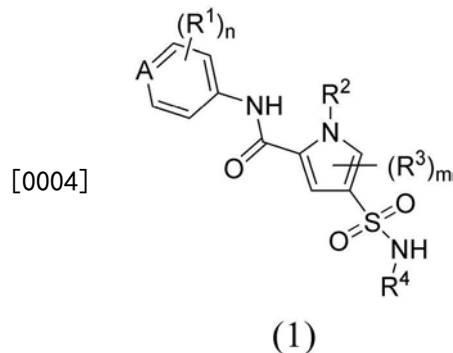
## 背景技术

[0001] 慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染是与慢性HBV感染相关的持续的、潜在进行性坏死性炎性 (neeroinflammatory) 肝病。世界范围内,约2.4-4亿人被HBV慢性感染,并且慢性HBV感染是严重肝发病和肝相关死亡的主要全球原因 (Hepatitis B Factsheet[乙型肝炎实况报道],World Health Organization[世界卫生组织],2013;Hoofnagle JH等人,Management of Hepatitis B:Summary of a Clinical Research Workshop[乙型肝炎的管理:临床研究研讨会的总结],Hepatology[肝脏病学],2007,45(4):1056-1075;EASL Clinical Practice Guidelines:Management of chronic hepatitis B virus infection[EASL临床实践指南:慢性乙型肝炎病毒感染的管理],J.Hepatology[肝脏病学杂志],2012,57:167-185 (EASL 2012);Lesmana LA等人,Hepatitis B:overview of the burden of disease in the Asia-Pacific region[乙型肝炎:亚太地区中疾病负担的综述],Liver International[国际肝脏杂志],2006,26:3-10;Lok ASF和McMahon BJ,Chronic Hepatitis B:Update[慢性乙型肝炎:更新]2009,Hepatology[肝脏病学],2009年9月:1-36 (Lok 2009))。

[0002] 在HBV相关死亡和严重发病的持续世界范围流行的情况下,仍然需要在治疗期间和之后,可以实现持续的病毒应答的改善的HBV抗病毒疗法。

## 发明内容

[0003] 本披露涉及使用衣壳组装抑制剂来治疗乙型肝炎病毒感染的方法。在一方面,本文提供了在受试者中预防或治疗HBV感染的方法,所述方法包括按以下向所述受试者施用具有式1的化合物:



[0005] 或其药学上可接受的盐,

[0006] 其中:

[0007] A是N或CH;

[0008] 在每次出现时, $R^1$ 独立地选自卤代、 $CF_3$ 、和CN;

[0009]  $R^2$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基;

[0010] 在每次出现时, $R^3$ 独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基和卤代;

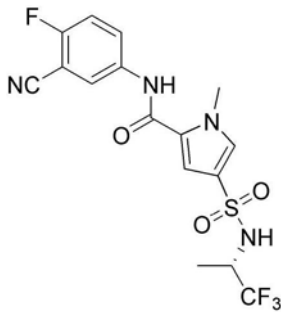
[0011]  $R^4$ 是独立地被卤代或 $CF_3$ 取代1或2次的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;

[0012] n是0、1、2或3;并且

[0013] M是0、1、或2；

[0014] 按50mg-500mg的每日剂量，其中以具有包含稳定剂的配制品的至少一种剂型施用具有式1的化合物。

[0015] 在一些实施例中，具有式I的化合物是化合物A：

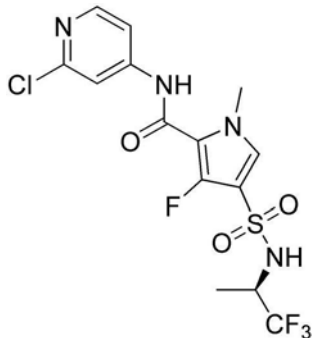


[0016]

(A),

[0017] 或其药学上可接受的盐。

[0018] 在其他实施例中，具有式I的化合物是化合物B：



[0019]

(B),

[0020] 或其药学上可接受的盐。

[0021] 在该方法的实施例中，该每日剂量是75mg-250mg。

[0022] 在该方法的另一个实施例中，该每日剂量是250mg。

[0023] 在该方法的仍另一个实施例中，该稳定剂是羟丙甲纤维素 (HPMC) 和乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMC-AS) 中的至少一种。例如，羟丙甲纤维素 (HPMC) 可以是 HPMC E5 (即具有 5mPa.s 的粘度的 HPMC)。

[0024] 在该方法的实施例中，具有式1的化合物的量和稳定剂的量以按重量计1:1的比率存在于该剂型中。在该方法的另一个实施例中，具有式1的化合物的量和稳定剂的量以按重量计1:2的比率存在于该剂型中。在该方法的另一个实施例中，具有式1的化合物的量和稳定剂的量以按重量计1:3的比率存在于该剂型中。在该方法的另一个实施例中，具有式1的化合物的量和稳定剂的量以按重量计1:4的比率存在于该剂型中。在该方法的仍另一个实施例中，具有式1的化合物的量和稳定剂的量以按重量计1:5的比率存在于该剂型中。

[0025] 在该方法的实施例中，以单一剂型施用具有式1的化合物。

[0026] 在该方法的实施例中，施用具有式1的化合物以在受试者中预防HBV感染。

[0027] 在该方法的实施例中，该方法进一步包括向受试者施用转录抑制剂。在该方法的实施例中，转录抑制剂是核苷类似物。在该方法的实施例中，该核苷类似物是泰诺福韦、或

其药学上可接受的盐或前药,泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐或前药,或恩替卡韦、或其药学上可接受的盐。在该方法的实施例中,该核苷类似物是富马酸泰诺福韦双索酯或恩替卡韦一水合物。在该方法的实施例中,该核苷类似物是富马酸泰诺福韦双索酯。在该方法的实施例中,该核苷类似物是恩替卡韦一水合物。

[0028] 在该方法的实施例中,以60mg-600mg的量施用富马酸泰诺福韦双索酯。在该方法的另一个实施例中,以300mg的量施用富马酸泰诺福韦双索酯。在该方法的仍另一个实施例中,以0.1mg-1mg的量施用恩替卡韦一水合物。在该方法的仍另一个实施例中,以0.5mg的量施用恩替卡韦一水合物。

[0029] 在该方法的实施例中,该方法进一步包括施用免疫调节剂。在该方法的实施例中,该免疫调节剂是干扰素,例如干扰素 $\alpha$ 或聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 。在该方法的实施例中,该受试者是初治的。

[0030] 在一些实施例中,该方法进一步包括施用至少一种核酸聚合物(NAP),更特别地,抑制亚病毒颗粒从肝细胞释放的至少一种NAP。

[0031] 在一些实施例中,该方法进一步包括施用至少一种短干扰RNA(siRNA)、或反义寡核苷酸(ASO),更特别地,选自下组的至少一种siRNA或ASO,该siRNA和ASO抑制对于HBV的复制或发病所必需的一种或多种基因的表达。

[0032] 在另一方面,本文提供了包含以50mg-500mg的量的具有式1的化合物的药物组合物。在该药物组合物的实施例中,该组合物进一步包含50mg-1500mg稳定剂。在该药物组合物的实施例中,具有式1的化合物的量是75mg-250mg。在该药物组合物的实施例中,具有式1的化合物的量是250mg。

[0033] 该药物组合物可以包含选自HPMC-AS和HPMC E5中的至少一种聚合物,并且其中所述至少一种聚合物是以50mg-1500mg的量。在实施例中,该药物组合物的至少一种剂型包含选自HPMC(例如HPMC E5)和HPMC AS中的至少一种聚合物。

[0034] 在另一方面,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物,其中以具有包含稳定剂的配制品的至少一种剂型施用具有式1的化合物。

[0035] 在另一方面,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物,其中以具有包含稳定剂的配制品的至少一种剂型施用具有式1的化合物。

[0036] 在仍另一方面,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物,其中以具有包含稳定剂的配制品的至少一种剂型施用具有式1的化合物。

[0037] 在本文提供的方法的各种实施例中,该方法进一步包括施用核苷(核苷酸)类似物。

## 附图说明

[0038] 图1描绘了在健康患者和患有HBV的患者中,化合物A的首次人体研究的研究设计。

[0039] 图2描绘了在28天治疗后,在人类受试者中,化合物A的血浆浓度。



[0040] 图3描绘了化合物A对HBV DNA的影响。\*和\*\*\*分别是指一个和三个其中HBV DNA低于HBV DNA测定中的定量下限的患者。从两个疗程汇集安慰剂数据。值是平均值±SD。

[0041] 图4描绘了用于在健康人类受试者中,测试化合物A的安全性和耐受性的研究设计。

[0042] 图5描绘了在健康人类受试者中,化合物A的药代动力学。

### 具体实施方式

[0043] 本披露涉及使用衣壳组装抑制剂来治疗乙型肝炎病毒感染的方法。现在已经发现,施用衣壳组装调节剂(CAM)可以干扰HBV衣壳组装,衣壳组装是病毒产生中的关键步骤,并且因此是有吸引力的发展中的新领域。出乎意料地,已经发现向患有慢性HBV感染的患者施用具有式1的化合物可以在该患者中导致HBsAg、HBeAg的减少或诱导血清转化。更特别地,可以通过向患者施用安全并且治疗有效剂量的具有式1的化合物(例如每日剂量50mg-500mg的具有式1的化合物)实现此类结果。

[0044] 定义

[0045] 如本说明书和权利要求书中所用,术语“包含(comprising)”可以包括实施例“由.....组成”和“基本上由.....组成”。如本文所用,术语“包含(comprise(s))”、“包括(include(s))”、“具有(having和has)”、“可以(can)”、“含有(contains)”及其变体意指要求命名的成分/步骤的存在并且允许其他成分/步骤的存在的开放性的过渡短语、术语、或词语。然而,此类描述应被理解为,也将组合物或方法描述为“由以下组成”和“基本上由以下组成”:列举的化合物,这允许仅存在命名的化合物、伴随任何药学上可接受的载体、以及排除其他化合物。

[0046] 本文披露的所有范围都是包括列举的端点,并且独立地可组合(例如,“从50mg至500mg”的范围包括端点50mg和500mg,以及所有中间值)。本文披露的范围的端点和任何值都不限于精确范围或值;它们不是足够精确的,从而包括接近这些范围和/或值的值。

[0047] 如本文所用,可以将近似的语言应用于修饰可以变化而不导致其相关基本功能的改变的任何定量表示。因此,在一些情况下,由一个或多个术语,例如“约”和“基本上”修饰的值不能限制为指定的精确值。在至少一些实例中,近似的语言可以对应于用于测量该值的仪器的精确度。修饰词“约”应还视为披露了由两个端点的绝对值限定的范围。例如,表述“从约50至约500”也披露了范围“从50至500”。术语“约”可以指表示数字的加或减10%。例如,“约10%”可以表示9%至11%的范围,并且“约1”可以意指从0.9至1.1。从上下文,“约”的其他含义可以变得明显,例如四舍五入,所以,例如“约1”还可以意指从0.5至1.4。

[0048] 如本文所用,术语“治疗(treatment或treating)”被定义为向患者应用或施用治疗剂,即本发明的化合物(单独地或与另一种药剂组合),或向来自患者的分离的组织或细胞系应用或施用治疗剂(例如,用于诊断或离体应用),所述患者患有HBV感染、慢性HBV感染、有HBV感染的症状或具有发展HBV感染的可能性,目的是治愈、痊愈、减轻、缓解、改变、补救、改善、改进或影响HBV感染、HBV感染的症状或发展HBV感染的可能性。基于从药物基因组学领域获得的知识,此类治疗可以特别定制或修改。

[0049] 如本文所用,术语“预防(prevent、preventing或prevention)”包括与正预防的状态、疾病或障碍相关的或由其引起的至少一种症状的预防。

[0050] 如本文所用,术语“患者”、“个体”或“受试者”是指人或非人哺乳动物。非人哺乳动物包括例如家畜以及宠物,如绵羊、牛、猪、犬科动物、猫科动物和鼠科哺乳动物。优选地,该患者、受试者或个体是人。

[0051] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指不消除化合物的生物学活性或特性且相对无毒的材料(如载体或稀释剂),即所述材料可以向个体施用而不会引起不希望的生物学效应或以有害的方式与包含所述材料的组合物的任何组分相互作用。

[0052] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指披露的化合物的衍生物,其中通过将现存的酸或碱部分转化为其盐形式而对母体化合物进行修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱金属盐或有机盐;等。本发明的药学上可接受的盐包括例如从无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般而言,此类盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中或者在两者的混合物中反应来制备;通常,非水性介质像醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。适合的盐的清单见于Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第17版,Mack Publishing Company[马克出版公司],伊斯顿,宾夕法尼亚州,1985,第1418页和Journal of Pharmaceutical Science[药物科学杂志],66,2(1977)中,将其各自通过引用以其全部内容并入本文。

[0053] 如本文所用,术语“组合物”或“药物组合物”是指可用于本发明的至少一种化合物与药学上可接受的载体的混合物。药物组合物有助于将化合物向患者或受试者施用。本领域存在多种施用化合物的技术,这些技术包括但不限于静脉内、口服、气雾剂、肠胃外、眼部、肺部和局部施用。

[0054] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或载体,如液体或固体填充剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或囊封材料,这些材料涉及将可用于本发明的化合物在患者体内载运或输送或载运或输送到患者体内,使得它可以发挥预期功能。典型地,此类构建体从身体的一个器官或部分载运或输送到身体的另一个器官或部分。每种载体在与配制品的其他成分(包括可用于本发明的化合物)相容且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及药物配制品中使用的其他无毒相容物质。如本文所用,“药学上可接受的载体”还包括与可用于本发明的化合物的活性相容并对于患者来说在生理上是可接受的任何和所有的涂层剂、抗菌剂和抗真菌剂以及吸收延迟剂等。补充活性化合物也可以掺入组合物中。“药学上可接受的载体”可以进一步包括可用于本发明的化合物的药学上可接受的盐。可以包括在用于实践本发明的药物组合物中的其他另外成分在本领域是已知的,并例如描述于Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学](Genaro编辑,Mack Publishing Co.[马克出版公司],1985,伊斯顿,宾夕法尼亚州),将其通过引用并

入本文。

[0055] 如本文所用,术语“稳定剂”是指能够化学上抑制或阻止具有式1的化合物的降解的聚合物。将稳定剂添加至化合物的配制品中用来改善化合物的化学和物理稳定性。

[0056] 如本文所用,“组合”、“治疗组合”、“药物组合”、或“组合产物”是指组合施用的非固定的组合或成套试剂盒,其中在时间间隔内,可以同时或分开地独立施用两种或更多种治疗剂,尤其是其中这些时间间隔允许组合伙伴物显示协作的,例如协同的效应。

[0057] 如本文所用,“初治的”是指患者先前并未接受使用对于HBV感染而言,研究或批准的药物(特别是核苷(核苷酸)药物)的治疗。“初治的”还指在进入临床研究的六个月内,并未用HBV抗病毒药物对患者进行治疗。

[0058] 可替代地,根据本披露的方法治疗的患者可以是“经历治疗的”。如本文所用,“经历治疗的”是指患者已经接受了HBV抗病毒疗法(特别是核苷(核苷酸)药物)的至少一个先前疗程。在一些实施例中,在此先前疗程中的最后一次给药发生在实施根据本披露的方法的至少三个月之前。

[0059] 可以根据披露的方法进行治疗的HBV感染包括HBV基因型A、B、C、和/或D感染。然而,在实施例中,披露的方法可以治疗任何HBV基因型(“泛基因型(pan-genotypic)治疗”)。可以使用本领域已知的方法进行HBV基因分型,例如 INNO-LIPA® HBV基因分型(Innogenetics N.V.公司,根特,比利时)。

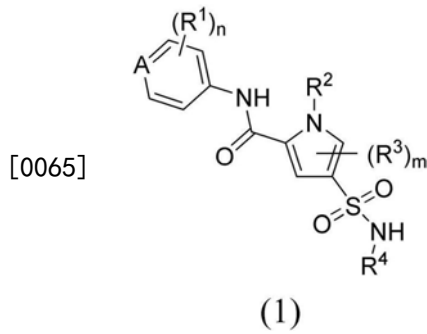
[0060] 术语“协同效应”是指两种药剂(例如像衣壳组装调节剂和核苷(核苷酸)类似物)产生的效果例如,减缓HBV感染或其症状的症状进展的效果,该效果大于单独施用每种药物的效果的简单相加。例如,可以使用适合的方法计算协同效应,例如Sigmoid-Emax方程(Holford, N.H.G. 和Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. [临床药物动力学]6:429-453 (1981))、Loewe加和性方程(Loewe, S. 和Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. [实验病理学与药理学档案]114:313-326 (1926))和中值效应方程(Chou, T.C. 和Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. [酶调节进展]22:27-55 (1984) 和Chou, Pharmacol. Rev. [药理学综述]58:621-681 (2006))。上面提到的每个方程均可以应用于实验数据,以生成相应的图表以帮助评估药物组合的作用。与上述方程相关的对应图表分别是浓度-效应曲线、等效线图曲线和联合指数曲线。在一些实施例中,在HBV感染的治疗中,化合物的组合表现出协同效应(即大于累加效应)。

[0061] <-100、-100至-50、-50至-25、-25至25、25至50、50至100、和>100的协同作用体积分别表示强的拮抗作用、中等拮抗作用、轻微的拮抗作用、不显著的协同作用/拮抗作用(加和性)、轻微的协同作用、中等协同作用、和强的协同作用。

[0062] 协同作用可以被定义为,具有式1的化合物或核苷(核苷酸)类似物中的每一种(单独地或组合地)的任何有益效果的改善。该改善可以超过该组合的累加效应或可以仅作为该组合的结果而发生。例如,在实施例中,该效应是在治疗期间和/或治疗之后,病毒负荷HBsAg和/或抗HBsAb的完全的或持续的减小。例如,在实施例中,该效应是持续病毒学应答(SVR)和/或持续病毒清除。

[0063] 给药/施用

[0064] 在一个方面,本披露涉及在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向该患者施用具有式1的化合物:



[0066] 或其药学上可接受的盐，

[0067] 其中：

[0068] A是N或CH；

[0069] 在每次出现时， $R^1$ 独立地选自卤代、 $CF_3$ 、和CN；

[0070]  $R^2$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基；

[0071] 在每次出现时， $R^3$ 独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基和卤代；

[0072]  $R^4$ 是独立地被卤代或 $CF_3$ 取代1或2次的 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

[0073] n是0、1、2或3；并且

[0074] M是0、1、或2。

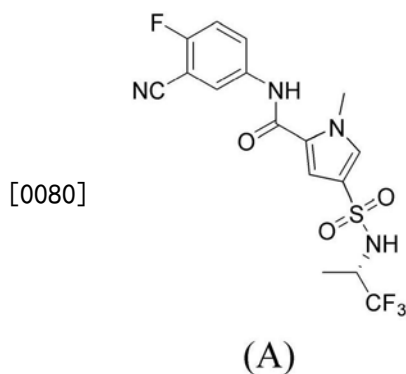
[0075] 在一些实施例中，具有式1的化合物的量是从每天约50mg至每天约500mg（例如50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500mg）。在一些实施例中，具有式1的化合物的量是从每天75mg至每天250mg。在一些实施例中，具有式1的化合物的量是每天75mg。在一些实施例中，具有式1的化合物的量是每天150mg。在一些实施例中，具有式1的化合物的量是每天250mg。

[0076] 在一些实施例中，具有式1的化合物（更特别地，化合物(A)或(B)）的剂量或每日剂量是5-300mg，更特别地25mg-300mg、更特别地50mg-300mg、更特别地75mg-300mg、更特别地80mg-300mg、更特别地100mg-300mg、更特别地100mg-250mg。

[0077] 在一些实施例中，具有式1的化合物（更特别地，化合物(A)或(B)）的剂量或每日剂量是5mg-250mg，更特别地25mg-250mg、更特别地50mg-250mg、更特别地75mg-250mg、更特别地80mg-250mg、更特别地100mg-250mg。

[0078] 在一些实施例中，具有式1的化合物（更特别地，化合物(A)或(B)）的剂量或每日剂量是50mg-300mg，更特别地75mg-250mg、更特别地100mg-250mg。

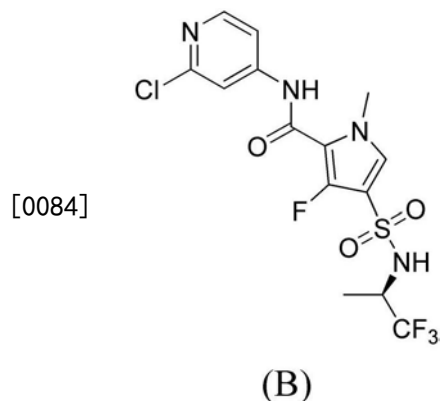
[0079] 在本文提供的在有需要的患者中治疗HBV感染的方法的实施例中，具有式1的化合物是以下化合物：



[0081] 或其药学上可接受的盐(以下的“化合物A”),量是从每天约50mg至每天约500mg(例如50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500mg)。在一些实施例中,化合物A的量是从每天75mg至每天250mg。在一些实施例中,化合物A的量是每天75mg。在一些实施例中,化合物A的量是每天150mg。在一些实施例中,化合物A的量是每天250mg。

[0082] 化合物A,包括其合成,披露于PCT公开号W0/2014/184350(或其美国对应公开号)中,该申请通过引用以其全文结合到本文中。

[0083] 在本文提供的在有需要的患者中治疗HBV感染的方法的另一个实施例中,具有式1的化合物是以下化合物:



[0085] 或其药学上可接受的盐(以下的“化合物B”),量是从每天约50mg至每天约500mg(例如50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500mg)。在一些实施例中,化合物B的量是从每天75mg至每天250mg。在一些实施例中,化合物B的量是每天75mg。在一些实施例中,化合物B的量是每天150mg。在一些实施例中,化合物B的量是每天250mg。

[0086] 化合物B,包括其合成,披露于PCT公开号W0/2015/118057(或其美国对应公开号)中,该申请通过引用以其全文结合到本文中。

[0087] 本披露的方法旨在降低患者中的血清HBV DNA、血清HBV RNA、以及定量血清HBsAg和HBeAg。本文提供的治疗HBV感染的方法,特别是通过降低患者中的血清HBV DNA、通过降低患者中的血清HBV RNA和/或通过降低患者中的血清HBsAg和HBeAg、和/或通过诱导患者中的血清转化(针对sAg和/或eAg)来治疗HBV感染。

[0088] 在本文提供的治疗HBV感染的方法的某些实施例中,治疗是有疗效的,并且在指定的治疗时间后,患者并不必须继续治疗。在本文提供的治疗HBV的方法的特别的实施例中,该治疗是有限的。

[0089] 本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),其中每天一次施用具有式1的化合物。在实施例中,向患者施用具有式1的化合物,持续28天的持续时间。在一些实施例中,向患者施用的具有式1的化合物的量是从每天75mg至每天250mg。在一些实施例中,向患者施用的具有式1的化合物的量是每天75mg。在一些实施例中,具有式1的化合物或其药学上可接受的盐的量是每天150mg。在特别的实施例中,向患者施用的具有式1的化合物的量是每天250mg。

[0090] 在替代性实施例中,本披露提供了在处于感染HBV的风险中的患者中预防HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天

50mg至每天500mg),其中每天一次施用具有式1的化合物。因此,在特别的实施例中,本披露提供了在处于感染HBV的风险中的患者中预防HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg)。

[0091] 在一些实施例中,这些方法进一步包括施用免疫调节剂,例如干扰素。在一些实施例中,该受试者是初治的。

[0092] 在一些实施例中,这些方法进一步包括施用至少一种核酸聚合物(NAP),更特别地,抑制亚病毒颗粒从肝细胞释放的至少一种NAP。

[0093] 在一些实施例中,该方法进一步包括施用至少一种短干扰RNA(siRNA)、或反义寡核苷酸(ASO),更特别地,选自下组的至少一种siRNA或ASO,该siRNA和ASO抑制对于HBV的复制或发病所必需的一种或多种基因的表达。

[0094] 在这些方法的一些实施例中,与转录抑制剂一起共施用具有式1的化合物。在一些实施例中,该转录抑制剂是核苷(核苷酸)类似物。在一些实施例中,该核苷(核苷酸)抑制剂是泰诺福韦或其药学上可接受的盐或其前药(例如富马酸泰诺福韦双索酯(TDF)、泰诺福韦艾拉酚胺(TAF)、或其药学上可接受的盐),或恩替卡韦或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,与富马酸泰诺福韦双索酯一起共施用具有式1的化合物。在一些实施例中,与泰诺福韦艾拉酚胺一起共施用具有式1的化合物。在仍其他实施例中,与恩替卡韦一水合物一起共施用具有式1的化合物。

[0095] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及转录抑制剂。

[0096] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及核苷(核苷酸)类似物。

[0097] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(量是从每天60mg至每天600mg)。

[0098] 在一些实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是从每天60mg至每天600mg)。

[0099] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是从每天0.1mg至每天1mg)。

[0100] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至每天250mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐或前药(量是每天300mg)。在实施例中,具有化学式1的化合物、或其药学上可接受的盐,与泰诺福韦、或其药学上可接受的盐或前药的共施用产生了协同效应。

[0101] 在一些实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至每天

250mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是每天300mg)。在实施例中,具有化学式1的化合物、或其药学上可接受的盐,与泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐的共施用产生了协同效应。

[0102] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至每天250mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是每天0.5mg)。在实施例中,具有化学式1的化合物、或其药学上可接受的盐,与恩替卡韦、或药学上可接受的盐的共施用产生了协同效应。在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(量是每天300mg)。

[0103] 在一些实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是每天300mg)。

[0104] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是每天0.5mg)。

[0105] 本文还提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),其中每天一次施用化合物A。在实施例中,向患者施用化合物A,持续28天的持续时间。在一些实施例中,向患者施用的化合物A的量是从每天75mg至每天250mg。在一些实施例中,向患者施用的化合物A的量是每天75mg。在一些实施例中,化合物A或其药学上可接受的盐的量是每天150mg。在特别的实施例中,向患者施用的化合物A的量是每天250mg。

[0106] 在替代性实施例中,本披露提供了在处于感染HBV的风险中的患者中预防HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),其中每天一次施用化合物A。因此,在特别的实施例中,本披露提供了在处于感染HBV的风险中的患者中预防HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg)。

[0107] 在这些方法的一些实施例中,与转录抑制剂一起共施用化合物A。在一些实施例中,该转录抑制剂是核苷(核苷酸)类似物。在一些实施例中,该核苷(核苷酸)抑制剂是泰诺福韦或其药学上可接受的盐或其前药(例如富马酸泰诺福韦双索酯(TDF)、泰诺福韦艾拉酚胺(TAF)、或其药学上可接受的盐),或恩替卡韦或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,与富马酸泰诺福韦双索酯一起共施用化合物A。在一些实施例中,与泰诺福韦艾拉酚胺一起共施用化合物A。在其他实施例中,与恩替卡韦一水合物一起共施用化合物A。

[0108] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及转录抑制剂。

[0109] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及核苷(核苷酸)类似物。

[0110] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(量是从每天60mg至每天600mg)。

[0111] 在一些实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是从每天60mg至每天600mg)。

[0112] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是从每天0.1mg至每天1mg)。

[0113] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至每天250mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐或前药(量是每天300mg)。在实施例中,化合物A、或其药学上可接受的盐,与泰诺福韦、或其药学上可接受的盐或前药的共施用产生了协同效应。

[0114] 在一些实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至每天250mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是每天300mg)。在实施例中,化合物A、或其药学上可接受的盐,与泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐的共施用产生了协同效应。

[0115] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至每天250mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是每天0.5mg)。在实施例中,化合物A、或其药学上可接受的盐,与恩替卡韦、或药学上可接受的盐的共施用产生了协同效应。

[0116] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(量是每天300mg)。

[0117] 在一些实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是每天300mg)。

[0118] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物A、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是每天0.5mg)。

[0119] 本文还提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),其中每天一次施用化合物A。在实施例中,向患者施用化合物B,持续28天的持续时间。在一些实施例中,向患者施用的化合物B的量是从每天75mg至每天250mg。在一些实施例中,向患者施用的化合物B的量是每天75mg。在一些实施例中,化合物B或其药学上可接受的盐的量是每天150mg。在特别的实施例中,向患者施用的化合物B的量是每天250mg。

[0120] 在替代性实施例中,本披露提供了在处于感染HBV的风险中的患者中预防HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),其中每天一次施用化合物B。因此,在特别的实施例中,本披露提供了在处于感染



HBV的风险中的患者中预防HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg)。

[0121] 在这些方法的一些实施例中,与转录抑制剂一起共施用化合物B。在一些实施例中,该转录抑制剂是核苷(核苷酸)类似物。在一些实施例中,该核苷(核苷酸)抑制剂是泰诺福韦或其药学上可接受的盐或其前药(例如富马酸泰诺福韦双索酯(TDF)、泰诺福韦艾拉酚胺(TAF)、或其药学上可接受的盐),或恩替卡韦、或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,与富马酸泰诺福韦双索酯一起共施用化合物B。在一些实施例中,与泰诺福韦艾拉酚胺一起共施用化合物B。在其他实施例中,与恩替卡韦一水合物一起共施用化合物B。

[0122] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及转录抑制剂。

[0123] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及核苷(核苷酸)类似物。

[0124] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(量是从每天60mg至每天600mg)。

[0125] 在一些实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是从每天60mg至每天600mg)。

[0126] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至每天500mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是从每天0.1mg至每天1mg)。

[0127] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至每天250mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐或前药(量是每天300mg)。在实施例中,化合物B、或其药学上可接受的盐,与泰诺福韦、或其药学上可接受的盐或前药的共施用产生了协同效应。

[0128] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至每天250mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是每天300mg)。在实施例中,化合物B、或其药学上可接受的盐,与泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐的共施用产生了协同效应。

[0129] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至每天250mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是每天0.5mg)。在实施例中,化合物B、或其药学上可接受的盐,与恩替卡韦、或药学上可接受的盐的共施用产生了协同效应。

[0130] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(量是每天300mg)。

[0131] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是每天300mg)。

[0132] 在另一个实施例中,本披露提供了在有需要的患者中治疗HBV感染的方法,这些方法包括向患者施用化合物B、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是每天0.5mg)。

[0133] 在一些实施例中,可以使用描述的方法治疗的患者是人类。还可以治疗其他温血动物。

[0134] 在本文提供的治疗HBV感染的方法的实施例中,有需要的患者是具有或不具有潜在肝炎症的证据的慢性HBV感染的患者。在一些实施例中,患者患有慢性HBV感染。在其他实施例中,患者患有HBV诱导的疾病。在一些实施例中,HBV诱导的疾病是肝硬化、肝衰竭或肝细胞癌。在其他实施例中,患者是初治的患者。更特别是,患者是慢性HBV感染的初治患者。在另外的实施例中,患者是HBeAg阳性的。在另外的实施例中,患者是初治的且HBeAg阳性的。

[0135] 可以根据披露的方法治疗的HBV感染包括HBV基因型A、B、C、和/或D感染。然而,在实施例中,披露的方法可以治疗任何HBV基因型(“泛基因型治疗”)。可以使用本领域已知的方法进行HBV基因分型,例如 INNO-LIPA® HBV基因分型(Innogenetics N.V.公司,根特,比利时)。

[0136] 如本文提供的治疗HBV感染的方法,特别是通过降低患者中的血清HBV DNA、通过降低患者中的血清HBV RNA、和/或通过降低患者中的HBeAg来治疗HBV感染。

[0137] 因此,在另外的实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV DNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg)。

[0138] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV DNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至250mg)。

[0139] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV DNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg)。

[0140] 在另外的实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV DNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐或前药(量是从每天60mg至600mg)。

[0141] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV DNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至250mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐或前药(量是每天300mg)。

[0142] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV DNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐或前药(量是每天300mg)。

[0143] 在另外的实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV DNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是从每天60mg至600mg)。

[0144] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV DNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至250mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是每天300mg)。

[0145] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV DNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是每天300mg)。

[0146] 在另外的实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV DNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是从每天0.1mg至1mg)。

[0147] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV DNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至250mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是每天0.5mg)。

[0148] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV DNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是每天0.5mg)。

[0149] 在本文提供的降低血清HBV DNA的方法的一些实施例中,具有式1的化合物是化合物A。在本文提供的降低血清HBV DNA的方法的一些实施例中,具有式1的化合物是化合物B。

[0150] 在另外的实施例中,本披露涉及降低患者中的血清HBV RNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg)。

[0151] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV RNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至250mg)。

[0152] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV RNA方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg)。

[0153] 在另外的实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV RNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(量是从每天60mg至600mg)。

[0154] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV RNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至250mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(量是每天300mg)。

[0155] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV RNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐或前药(量是每天300mg)。

[0156] 在另外的实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV RNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或药学上可接受的盐(量是从每天60mg至600mg)。

[0157] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV RNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至250mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或药学上可接受的盐(量是每天300mg)。

[0158] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV RNA的方法,该方法包括向

有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是每天300mg)。

[0159] 在另外的实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV RNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是从每天0.1mg至1mg)。

[0160] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV RNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至250mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是每天0.5mg)。

[0161] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBV RNA的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是每天0.5mg)。

[0162] 在本文提供的降低血清HBV RNA的方法的一些实施例中,具有式1的化合物是化合物A。在本文提供的降低血清HBV RNA的方法的一些实施例中,具有式1的化合物是化合物B。

[0163] 在另外的实施例中,本披露涉及降低患者中的血清HBeAg的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg)。

[0164] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBeAg的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至250mg)。

[0165] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBeAg的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg)。

[0166] 在另外的实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBeAg的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(量是从每天60mg至600mg)。

[0167] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBeAg的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至250mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(量是每天300mg)。

[0168] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBeAg的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(量是每天300mg)。

[0169] 在另外的实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBeAg的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是从每天60mg至600mg)。

[0170] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBeAg的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至250mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是每天300mg)。

[0171] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBeAg的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(量是每天300mg)。

[0172] 在另外的实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBeAg的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg),以

及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是从每天0.1mg至1mg)。

[0173] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBeAg的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天75mg至250mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是每天0.5mg)。

[0174] 在另一个实施例中,本文提供了降低患者中的血清HBeAg的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是每天250mg),以及恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(量是每天0.5mg)。

[0175] 在本文提供的降低血清HBeAg的方法的一些实施例中,具有式1的化合物是化合物A。在本文提供的降低血清HBeAg的方法的一些实施例中,具有式1的化合物是化合物B。

[0176] 可以根据本领域已知的方法进行血清HBV DNA定量,例如使用基于聚合酶链反应(PCR)的测定 COBAS® TAQMAN® HBV测试v2.0(罗氏诊断产品有限公司(roche Diagnostics)),已经验证该测定用来针对不同HBV基因型(A-H)(包括前核突变体HBV毒株),其中使用WHO混合血清参考标准进行定量,报道的检测下限是35IU/mL,并且定量的线性动态范围是 $1.7 \times 10^2$ 至 $8.5 \times 10^8$  IU/mL IU/mL。

[0177] 例如,使用研究性Abbott ARCHITECT™测定(雅培公司(Abbott Laboratories);雅培科技园,伊利诺伊州,美国),测量血清HBsAg和HBeAg水平。

[0178] 在另一方面,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物。

[0179] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以75mg-250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物。

[0180] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物。

[0181] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(以60mg-600mg的每日剂量)。

[0182] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以75mg-250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(以300mg的每日剂量)。

[0183] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(以300mg的每日剂量)。

[0184] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(以60mg-600mg的每

日剂量)。

[0185] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以75mg-250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(以300mg的每日剂量)。

[0186] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(以300mg的每日剂量)。

[0187] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(以0.1mg-1mg的每日剂量)。

[0188] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以75mg-250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(以0.5mg的每日剂量)。

[0189] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBV cccDNA的形成的方法,所述方法包括以250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(以0.5mg的每日剂量)。

[0190] 在减少HBV cccDNA的形成的方法的实施例中,将具有式1的化合物与稳定剂一起配制。在减少HBV cccDNA的形成的方法的实施例中,该稳定剂是HPMC(例如HPMC E5)或HPMC-AS。在减少HBV cccDNA的形成的方法的实施例中,该稳定剂是HPMC(例如HPMC E5)。在减少HBV cccDNA的形成的方法的实施例中,该稳定剂是HPMC-AS。

[0191] 在本文提供的减少HBV cccDNA的形成的方法的一些实施例中,具有式1的化合物是化合物A。在本文提供的减少HBV cccDNA的形成的方法的一些实施例中,具有式1的化合物是化合物B。

[0192] 在另一方面,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物。

[0193] 在实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以75mg-250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物。

[0194] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物。

[0195] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(以60mg-600mg的每日剂量)。

[0196] 在实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以75mg-250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(以300mg的每日剂量)。

[0197] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(以300mg的每日剂量)。

[0198] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(以60mg-600mg的每日剂量)。

[0199] 在实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以75mg-250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(以300mg的每日剂量)。

[0200] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(以300mg的每日剂量)。

[0201] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(以0.1mg-1mg的每日剂量)。

[0202] 在实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以75mg-250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(以0.5mg的每日剂量)。

[0203] 在另一个实施例中,本文提供了在感染了HBV或处于感染HBV的风险中的受试者中,减少HBsAg的方法,所述方法包括以250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(以0.5mg的每日剂量)。

[0204] 在减少HBsAg的方法的一些实施例中,以片剂配制品施用具有式1的化合物。在减少HBsAg的方法的实施例中,将具有式1的化合物与稳定剂一起配制。在减少HBsAg的方法的实施例中,该稳定剂是HPMC(例如HPMC E5)或HPMC-AS。在减少HBsAg的方法的实施例中,该稳定剂是HPMC(例如HPMC E5)。在减少HBsAg的方法的实施例中,该稳定剂是HPMC-AS。

[0205] 在本文提供的减少HBsAg的方法的一些实施例中,具有式1的化合物是化合物A。在本文提供的减少HBsAg的方法的一些实施例中,具有式1的化合物是化合物B。

[0206] 在仍另一方面,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量(更特别地,以上述剂量或每日剂量)向所述受试者施用具有式1的化合物。

[0207] 在实施例中,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以75mg-250mg的每日剂量(更特别地,以上述剂量或每日剂量)向所述受试者施用具有式1的化合物。

[0208] 在另一个实施例中,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物。

[0209] 在实施例中,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量(更特别地,以上述剂量或每日剂量)向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦、或其药学上可接

受的盐、或前药(以60mg-600mg的每日剂量)。

[0210] 在实施例中,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以75mg-250mg的每日剂量(更特别地,以上述剂量或每日剂量)向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(以300mg的每日剂量)。

[0211] 在另一个实施例中,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(以300mg的每日剂量)。

[0212] 在实施例中,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量(更特别地,以上述剂量或每日剂量)向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(以60mg-600mg的每日剂量)。

[0213] 在实施例中,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以75mg-250mg的每日剂量(更特别地,以上述剂量或每日剂量)向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦艾拉酚胺、或其药学上可接受的盐(以300mg的每日剂量)。

[0214] 在另一个实施例中,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和泰诺福韦艾拉酚胺、或药学上可接受的盐(以300mg的每日剂量)。

[0215] 在实施例中,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以50mg-500mg的每日剂量(更特别地,以上述剂量或每日剂量)向所述受试者施用具有式1的化合物;和恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(以0.1mg-1mg的每日剂量)。

[0216] 在实施例中,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以75mg-250mg的每日剂量(更特别地,以上述剂量或每日剂量)向所述受试者施用具有式1的化合物;和恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(以0.5mg的每日剂量)。

[0217] 在另一个实施例中,本文提供了在处于感染HBV的风险中的受试者中,通过减少HBV cccDNA的形成,预防HBV感染的方法,所述方法包括以250mg的每日剂量向所述受试者施用具有式1的化合物;和恩替卡韦、或其药学上可接受的盐(以0.5mg的每日剂量)。

[0218] 在通过减少HBV cccDNA的形成预防HBV感染的方法的一些实施例中,以片剂配制品施用具有式1的化合物。在通过减少HBV cccDNA的形成预防HBV感染的方法的实施例中,将具有式1的化合物与稳定剂一起配制。在通过减少HBV cccDNA的形成预防HBV感染的方法的实施例中,该稳定剂是HPMC(例如HPMC E5)或HPMC-AS。在通过减少HBV cccDNA的形成预防HBV感染的方法的实施例中,该稳定剂是HPMC(例如HPMC E5)。在通过减少HBV cccDNA的形成预防HBV感染的方法的实施例中,该稳定剂是HPMC-AS。

[0219] 在本文提供的通过减少HBV cccDNA的形成预防HBV感染的方法的一些实施例中,具有式1的化合物是化合物A。在本文提供的通过减少HBV cccDNA的形成预防HBV感染的方



法的一些实施例中,具有式1的化合物是化合物B。

[0220] 在本文提供的方法的一方面,具体给药策略导致抑制丹氏颗粒 (DANE particle)、含RNA颗粒、和双链DNA颗粒,但并不抑制含有HBsAg的亚病毒颗粒。

[0221] 在本文提供的方法的另一方面,具体给药策略导致抑制cccDNA,这导致抑制含有HBsAg的亚病毒颗粒。

[0222] 在一些实施例中,以片剂配制品施用具有式1的化合物。在实施例中,将具有式1的化合物与稳定剂一起配制。在实施例中,该稳定剂是HPMC (例如HPMC E5) 或HPMC-AS。在实施例中,该稳定剂是HPMC (例如HPMC E5)。在实施例中,该稳定剂是HPMC AS。

[0223] 在实施例中,该片剂以1:1、1:2、1:3、1:4、或1:5的比率包含具有式1的化合物和稳定剂。在特别的实施例中,该片剂以1:3的比率包含具有式1的化合物和稳定剂。

[0224] 在另一个实施例中,该片剂包含50mg-500mg的具有式1的化合物 (更特别地,以上述剂量或每日剂量) 和150mg-1500mg的稳定剂,更特别地,50mg-1500mg的稳定剂。在另一个实施例中,该片剂包含75mg-250mg的具有式1的化合物 (更特别地,以上述剂量或每日剂量) 和225mg-750mg的稳定剂,更特别地,75mg-750mg的稳定剂。在另一个实施例中,该片剂包含250mg的具有式1的化合物和750mg的稳定剂。

[0225] 本申请的片剂可以进一步包含选自以下的一种或几种药剂:填充剂、崩解剂、助流剂和润滑剂。例如,本申请的片剂可以进一步包含选自以下的至少一种填充剂:微晶纤维素、硅化的微晶纤维素和预明胶化玉米淀粉,至少一种崩解剂 (例如交联羧甲基纤维素钠),至少一种助流剂 (例如胶态无水二氧化硅),和至少一种润滑剂 (例如硬脂酸镁)。

[0226] 在一些实施例中,具有式1的化合物的施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,具有式1的化合物的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,具有式1的化合物的施用进行短于24周的施用期 (例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用具有式1的化合物,持续28天的持续时间。在实施例中,施用具有式1的化合物,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用具有式1的化合物,持续长于48周的持续时间。

[0227] 在一些实施例中,具有式1的化合物和转录抑制剂的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,具有式1的化合物和转录抑制剂的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,具有式1的化合物和转录抑制剂的施用进行短于24周的施用期 (例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用具有式1的化合物和转录抑制剂,持续28天的持续时间。在实施例中,施用具有式1的化合物和转录抑制剂,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用具有式1的化合物和转录抑制剂,持续长于48周的持续时间。

[0228] 在一些实施例中,具有式1的化合物和核苷 (核苷酸) 类似物的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,具有式1的化合物和核苷 (核苷酸) 类似物的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,具有式1的化合物和核苷 (核苷酸) 类似物的施用进行短于24周的施用期 (例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用具有式1的化合物和核苷 (核苷酸) 类似物,持续28天的持续时间。在实施例中,施用具有式1的化合物和核苷 (核苷酸) 类似物,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用具有式1的化合物和核苷 (核苷酸) 类似物,持续长于48周的持续时间。

[0229] 在一些实施例中,具有式1的化合物和泰诺福韦的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,具有式1的化合物和泰诺福韦的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个

实施例中,具有式1的化合物和泰诺福韦的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用具有式1的化合物和泰诺福韦,持续28天的持续时间。在实施例中,施用具有式1的化合物和泰诺福韦,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用具有式1的化合物和泰诺福韦,持续长于48周的持续时间。

[0230] 在一些实施例中,具有式1的化合物和泰诺福韦艾拉酚胺的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,具有式1的化合物和泰诺福韦艾拉酚胺的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,具有式1的化合物和泰诺福韦艾拉酚胺的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用具有式1的化合物和泰诺福韦艾拉酚胺,持续28天的持续时间。在实施例中,施用具有式1的化合物和泰诺福韦艾拉酚胺,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用具有式1的化合物和泰诺福韦艾拉酚胺,持续长于48周的持续时间。

[0231] 在一些实施例中,具有式1的化合物和恩替卡韦的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,具有式1的化合物和恩替卡韦的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,具有式1的化合物和恩替卡韦的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用具有式1的化合物和恩替卡韦,持续28天的持续时间。在实施例中,施用具有式1的化合物和恩替卡韦,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用具有式1的化合物和恩替卡韦,持续长于48周的持续时间。

[0232] 在一些实施例中,化合物A的施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,化合物A的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,化合物A的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用化合物A,持续28天的持续时间。在实施例中,施用化合物A,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用化合物A,持续长于48周的持续时间。

[0233] 在一些实施例中,化合物A和转录抑制剂的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,化合物A和转录抑制剂的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,化合物A和转录抑制剂的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用化合物A和转录抑制剂,持续28天的持续时间。在实施例中,施用化合物A和转录抑制剂,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用化合物A和转录抑制剂,持续长于48周的持续时间。

[0234] 在一些实施例中,化合物A和核苷(核苷酸)类似物的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,化合物A和核苷(核苷酸)类似物的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,化合物A和核苷(核苷酸)类似物的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用化合物A和核苷(核苷酸)类似物,持续28天的持续时间。在实施例中,施用化合物A和核苷(核苷酸)类似物,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用化合物A和核苷(核苷酸)类似物,持续长于48周的持续时间。

[0235] 在一些实施例中,化合物A和泰诺福韦的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,化合物A和泰诺福韦的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,化合物A和泰诺福韦的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用化合物A和泰诺福韦,持续28天的持续时间。在实施例中,施用化合物A和泰诺福韦,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用化合物A和泰诺福韦,持续长于48周的持续时间。

[0236] 在一些实施例中,化合物A和泰诺福韦艾拉酚胺的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,化合物A和泰诺福韦艾拉酚胺的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,化合物A和泰诺福韦艾拉酚胺的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用化合物A和泰诺福韦艾拉酚胺,持续28天的持续时间。在实施例中,施用化合物A和泰诺福韦艾拉酚胺,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用化合物A和泰诺福韦艾拉酚胺,持续长于48周的持续时间。

[0237] 在一些实施例中,化合物A和恩替卡韦的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,化合物A和恩替卡韦的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,化合物A和恩替卡韦的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用化合物A和恩替卡韦,持续28天的持续时间。在实施例中,施用化合物A和恩替卡韦,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用化合物A和恩替卡韦,持续长于48周的持续时间。

[0238] 在一些实施例中,化合物B的施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,化合物B的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,化合物B的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用化合物B,持续28天的持续时间。在实施例中,施用化合物B,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用化合物B,持续长于48周的持续时间。

[0239] 在一些实施例中,化合物B和转录抑制剂的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,化合物B和转录抑制剂的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,化合物B和转录抑制剂的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用化合物B和转录抑制剂,持续28天的持续时间。在实施例中,施用化合物B和转录抑制剂,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用化合物B和转录抑制剂,持续长于48周的持续时间。

[0240] 在一些实施例中,化合物B和核苷(核苷酸)类似物的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,化合物B和核苷(核苷酸)类似物的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,化合物B和核苷(核苷酸)类似物的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用化合物B和核苷(核苷酸)类似物,持续28天的持续时间。在实施例中,施用化合物B和核苷(核苷酸)类似物,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用化合物B和核苷(核苷酸)类似物,持续长于48周的持续时间。

[0241] 在一些实施例中,化合物B和泰诺福韦的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,化合物B和泰诺福韦的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,化合物B和泰诺福韦的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用化合物B和泰诺福韦,持续28天的持续时间。在实施例中,施用化合物B和泰诺福韦,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用化合物B和泰诺福韦,持续长于48周的持续时间。

[0242] 在一些实施例中,化合物B和泰诺福韦艾拉酚胺的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,化合物B和泰诺福韦艾拉酚胺的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,化合物B和泰诺福韦艾拉酚胺的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用化合物B和泰诺福韦,持续28天的持续时间。在实施例中,施用化合物B和泰诺福韦艾拉酚胺,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用化合物B和泰诺福韦,持续长于48周的持续时间。

[0243] 在一些实施例中,化合物B和恩替卡韦的共施用进行约24周的施用期。在另一个实施例中,化合物B和恩替卡韦的施用进行长于24周的施用期。在仍另一个实施例中,化合物B和恩替卡韦的施用进行短于24周的施用期(例如10、12、14、16、18、20、或22周)。在实施例中,施用化合物B和恩替卡韦,持续28天的持续时间。在实施例中,施用化合物B和恩替卡韦,持续约48周的持续时间。在实施例中,施用化合物B和恩替卡韦,持续长于48周的持续时间。

[0244] 在本文提供的方法的一些实施例中,具有式1的化合物处于喷雾干燥粉末的形式。在本文提供的方法的其他实施例中,将喷雾干燥粉末配制在片剂中、或胶囊中、或在水中的悬浮液中、或在水性缓冲溶液中的悬浮液中。在本文提供的方法的其他实施例中,这些配制品中的每一种都用于向受试者施用。在本文提供的方法的具体实施例中,以5mg、25mg、或100mg片剂口服施用具有式1的化合物。

[0245] 在本文提供的方法的实施例中,施用具有式1的化合物,从而达到在患者的血浆中至少3,000ng/mL的最大浓度(C<sub>max</sub>) (例如,在稳态下),和/或在患者的血浆中至少50,000ng·h/mL的AUC(例如在稳态下)。

[0246] 在本文提供的方法的实施例中,施用化合物A,从而达到在患者的血浆中至少3,000ng/mL的最大浓度(C<sub>max</sub>),和/或在患者的血浆中至少50,000ng h/mL的AUC。

[0247] 在本文提供的方法的实施例中,施用化合物B,从而达到在患者的血浆中至少3,000ng/mL的最大浓度(C<sub>max</sub>),和/或在患者的血浆中至少50,000ng h/mL的AUC。

[0248] 针对约60kg至约70kg的平均体重计算本文描述的每日剂量,并且在儿科应用的情况下,或当用于具有基本上偏离的体重的患者时,应重新计算。

[0249] 药物组合物和试剂盒

[0250] 在一方面,本文提供了以50mg-500mg的量的,包含具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0251] 在另一方面,本披露提供了包含药物组合物的药物产品,该药物组合物包含具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体或稀释剂。在一些实施例中,该药物组合物包含具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从约50mg至约500mg(更特别地,以上述剂量或每日剂量)),以及药学上可接受的载体或稀释剂。在某些实施例中,该药物组合物包含选自以下的一个量的具有式1的化合物:50mg、75mg、100mg、150mg、250mg、300mg、400mg、和500mg。在另一个实施例中,该药物组合物含量是250mg的具有式1的化合物。

[0252] 在该药物组合物的实施例中,该组合物进一步包含至少一种稳定剂。在药物组合物的一些实施例中,该一种或多种稳定剂选自HPMC(例如HPMC E5)或HPMC-AS。在实施例中,这些稳定剂中的至少一种是HPMC(例如HPMC E5)。在实施例中,这些稳定剂中的至少一种是HPMC-AS。

[0253] 在该药物组合物的实施例中,该片剂以1:1、1:2、1:3、1:4、或1:5的比率包含具有式1的化合物和稳定剂。在特别的实施例中,该组合物以1:3的比率包含具有式1的化合物和稳定剂。

[0254] 在该药物组合物的另一个实施例中,该组合物包含50mg-500mg的具有式1的化合物和150mg-1500mg的稳定剂,更特别地,50mg-1500mg的稳定剂。在该药物组合物的另一个实施例中,该组合物包含75mg-250mg的具有式1的化合物(更特别地,以上述剂量或每日剂

量)和225mg-750mg的稳定剂,更特别地,75mg-750mg的稳定剂。在该药物组合物的另一个实施例中,该组合物包含250mg的具有式1的化合物和750mg的稳定剂。

[0255] 该药物组合物可以被配制为固体配制品,例如片剂、丸剂或胶囊,或配制为液体配制品,例如聚乙二醇溶液。

[0256] 可以配制该药物组合物用于口服施用。

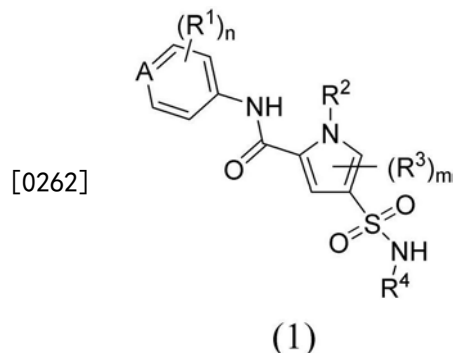
[0257] 在另一方面,本披露提供了用于治疗HBV感染的成套试剂盒,该成套试剂盒包括具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从每天50mg至500mg(更特别地,以上述剂量或每日剂量)),以及转录抑制剂。在另一个实施例中,本披露提供了用于治疗HBV感染的成套试剂盒,该成套试剂盒包括具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从50mg至500mg(更特别地,以上述剂量或每日剂量)),以及核苷(核苷酸)类似物。在另一个实施例中,本披露提供了用于治疗HBV感染的成套试剂盒,该成套试剂盒包括具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从50mg至500mg(更特别地,以上述剂量或每日剂量)),以及泰诺福韦、或其药学上可接受的盐、或前药(量是60mg至600mg)。在另一个实施例中,本披露提供了用于治疗HBV感染的成套试剂盒,该成套试剂盒包括具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐(量是从50mg至500mg(更特别地,以上述剂量或每日剂量)),以及恩替卡韦、或药学上可接受的盐(量是0.1mg至1mg)。在一些实施例中,该成套试剂盒进一步包含包装和说明书。

[0258] 在一些实施例中,该成套试剂盒包含药物组合物,该药物组合物包含具有式1的化合物、或其药学上可接受的盐;另外的HBV抗病毒剂;和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0259] 例如,另外的HBV抗病毒剂可以是免疫调节剂(例如干扰素),至少一种核酸聚合物(更特别地,至少一种NAP,其抑制亚病毒颗粒从肝细胞释放),或至少一种小干扰RNA(siRNA)或反义寡核苷酸(更特别地,选自下组的至少一种siRNA或ASO:抑制对于HBV的复制或发病所必需的一种或多种基因的表达的siRNA和ASO)。

[0260] 在另一个实施例中,该成套试剂盒包含药物产品,该药物产品包含:

[0261] 药物组合物,该药物组合物包含具有式1的化合物:



[0263] 或其药学上可接受的盐,

[0264] 其中:

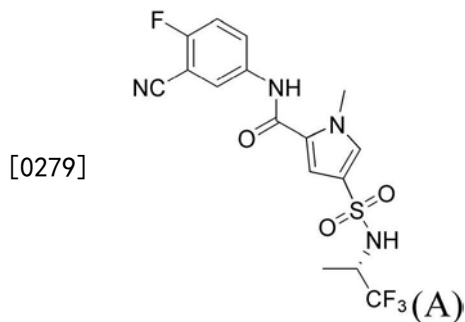
[0265] A是N或CH;

[0266] 在每次出现时, $R^1$ 独立地选自卤代、 $CF_3$ 、和CN;

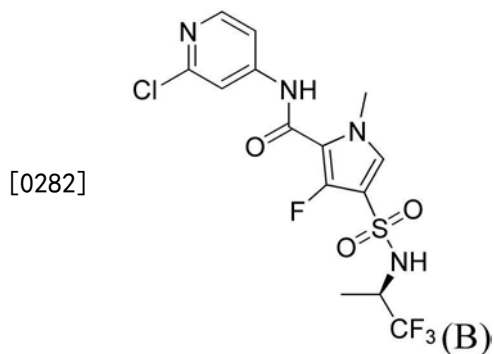
[0267]  $R^2$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基;

[0268] 在每次出现时, $R^3$ 独立地选自 $C_1$ - $C_3$ 烷基和卤代;

- [0269] R<sup>4</sup>是独立地被卤代或CF<sub>3</sub>取代1或2次的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；
- [0270] n是0、1、2或3；并且
- [0271] M是0、1、或2；
- [0272] 量是从50mg至500mg (更特别地, 以上述剂量或每日剂量), 和药学上可接受的载体或稀释剂; 以及
- [0273] 核苷(核苷酸)类似物;
- [0274] 用于容纳该药物组合物的密封容器;
- [0275] 用于容纳该核苷(核苷酸)类似物的密封容器; 以及
- [0276] 使用说明书。
- [0277] 在另外的实施例中, 提供了药物试剂盒。该试剂盒包括批准用于储存药物组合物的密封容器, 该容器含有上述药物组合物中的一种。在一些实施例中, 该密封容器将空气与成分的接触最小化, 例如真空瓶。在其他实施例中, 该密封容器是密封管。用于使用该组合物的说明书和关于该组合物的信息也包括在该试剂盒内。
- [0278] 在本文提供的成套试剂盒的一些实施例中, 具有式1的化合物是化合物A:



- [0280] 或其药学上可接受的盐。
- [0281] 在本文提供的成套试剂盒的其他实施例中, 具有式1的化合物是化合物B:



- [0283] 或其药学上可接受的盐。
- [0284] 以下实例仅仅是说明性的, 并且不旨在将披露内容限制为本文阐述的材料、条件、或工艺参数。
- [0285] 实例
- [0286] 实例1: 在患有慢性HBV的初治患者中, 化合物A的安全性、药代动力学和抗病毒活性
- [0287] 在此研究的部分1中(图1, 部分1-7), 显示以高达600mg的单剂量, 以及以150mg的多剂量持续两天, 随后是每天一次100mg持续10天, 在健康受试者中, 化合物A是良好耐受

的。

[0288] 在此研究的部分2中(图1,部分8-9),目的是经28天治疗期,在初治慢性乙型肝炎患者中,评估化合物A的安全性、PK、和抗病毒活性。患者标准为:

[0289] • HBeAg阳性或阴性

[0290] • 血浆HBV DNA > 2.01 log<sub>10</sub> IU/mL

[0291] • ALT/AST < 2.5x ULN

[0292] • METAVIR阶段 < F3。

[0293] 1.1患者基线特征

[0294] 在下表1中描述了该研究中患者的基线特征。

[0295] 表1:基线患者特征

分析组: 意向治疗	部分 8 (n=12) *	部分 9 (n=12) *
平均年龄, 岁 (SD)	39.5 (11.6)	36.5 (10.2)
性别-男性, n (%)	11 (92)	10 (83)
种族-白人, n (%)	6 (50)	12 (100)
HBeAg 阳性, n (%)	6 (50)	3 (25)
平均 HBV DNA log <sub>10</sub> IU/mL (SD)	6.41 (1.99)	5.36 (1.54)
ALT 等级, n (%)		
级 0 级	9 (75)	9 (75)
级 1 级	3 (25)	3 (25)
纤维化阶段 n, (%)		

分析组: 意向治疗	部分 8 (n=12) *	部分 9 (n=12) *
F0	4 (33)	5 (42)
F1	6 (50)	4 (33)
F2	2 (17)	3 (25)
HBV 基因型, n (%)	n=10	n=9
A	2 (20)	1 (11)
C	2 (20)	0
D	5 (50)	8 (89)
E	1 (10)	0

[0298] 研究显示,没有临床关注的严重的不良事件(SAE)或不良事件(AE),并且没有治疗中断。另外,没有患者显示临床上显著的ECG改变或持续/恶化的生命体征异常(参见下表2)。尽管治疗中,没有患者具有3或4级的AE,但是治疗中,一个患者具有1&2级ALT和1级AST升高,在随访中,该等级上升高至3&4级ALT和3级AST。没有报道治疗突发级3级或4级实验异常,除了等级3淀粉酶增加以外。

[0299] 表2:不良事件的评估

	25 mg 化合物 A (100 mg 第 1 天; n=8)	75 mg 化合物 A (n=8)	混合的安慰剂 (n=8)
治疗期 AE (28 天)			
[0300] 至少一次 AE	5 (63)	4 (50)	5 (63)
最差 1 级 AE, n (%)	3 (38)	2 (25)	4 (50)
最差 2 级 AE, n (%)	1 (13)	1 (13)	1 (13)
最差 3 级 AE, n (%)	1 (13)	0 (0) *	0 (0)
最常见 AE (≥ 2 个患者)			
增加的淀粉酶	2 (25) **	0	0
头痛	2 (25)	0	3 (38)

### [0301] 1.2 药代动力学

[0302] 图 2 显示在两个治疗臂中,药代动力学为剂量成比例的并且表观清除低。暴露 ( $C_{max}$ , AUC) 以具有时间-线性 PK 的剂量依赖方式增加。在健康志愿者和患者之间,化合物 A 的药代动力学并未显著不同。在患有 CHB 的患者中的平均化合物 A 暴露可以从健康志愿者中的数据预测。75mg 臂中的平均 ( $\pm$ SD) 暴露在 90% 预测区间内。在稳态下的平均剂量归一化  $C_{max}$  是 56.6ng/mL (25mg) 和 53.2ng/mL (75mg)。对于 25mg 和 75mg 组,平均剂量归一化 AUC 0-24h 是 1109ng · h/mL。在两个给药组中,表观清除低并且类似 (在 25mg 和 75mg 下,分别是 1L/h 和 0.9L/h)。

### [0303] 1.3 HBV 降低

[0304] 在此研究期间,针对每个患者,每周评估 HBV DNA (参见图 3)。在 28 天后,观察到血浆 HBV DNA 水平从基线平均降低 2.16 ( $\pm$ 0.49SD)  $\log_{10}$  IU/mL (25mg 化合物 A) 和 2.89 ( $\pm$ 0.48SD)  $\log_{10}$  IU/mL (75mg 化合物 A)。用 75mg QD 给药的三个患者实现了低于 HBV DNA 测定的定量的水平,同时在 25mg 化合物 A 组中没有人实现这一水平。与 25mg 组相比,在 75mg 组中,在患者中观察到 HBV DNA 的更显著并且一致的下降。与 HBV DNA 一致,用化合物 A 治疗观察到 HBV RNA 水平的实质降低,尽管基线水平低 (参见下表 3)。

[0305] 表 3: HBV DNA 和 RNA 分析

	HBV DNA				HBV RNA			
	基线		第 29 天		基线*		第 29 天	
治疗臂	N	平均 (SD) $\log_{10}$ IU/mL	从基线的 平均 (SD) 改变 $\log_{10}$ IU/mL	<LLOQ	N	平均 (SD) $\log_{10}$ cp/mL	从基线的 平均 (SD) 改变 $\log_{10}$ cp/mL	未检测到
[0306] 25 mg QD	8	6.90 (1.91)	-2.16 (0.49)	0	8	5.60 (2.37)	-2.30 (0.59)	3
75 mg QD	8	5.26 (1.50)	-2.89 (0.48)	3	8	3.39 (2.21)	-1.85 (1.42)	6
混合的安慰剂	8	5.49 (1.77)	-0.01 (0.31)	0	8	4.03 (2.64)	-0.18 (0.72)	2



## [0307] 1.4结论

[0308] 在两个剂量组 (n=24) 中, 患者具有36岁的中位年龄 (范围: 21-58岁), 其中88% 男性并且75% 白种人。总体上, 38% 的患者为HBeAg阳性, 并且平均 ( $\pm$ SD) 基线HBV DNA为5.88 ( $\pm$ 1.82) log<sub>10</sub>IU/mL。 $\geq$ 3级的AE或实验室异常是罕见的 ( $\leq$ 2个患者/剂量)。在治疗期间, 与安慰剂臂中的63% (5/8) 相比, 用化合物A治疗的患者中的56% (9/16) 经历了至少一种不良事件 (AE) (在25mg臂中5个患者, 并且在75mg臂中4个患者)。不存在严重的AE, 没有由于AE的中断, 并且没有剂量限制性毒性。在28天后, 观察到HBV DNA水平从基线的2.16 ( $\pm$ 0.49) log<sub>10</sub>IU/mL (25mg QD) 和2.89 ( $\pm$ 0.48) log<sub>10</sub>IU/mL (75mg QD) 的平均 ( $\pm$ SD) 降低。用75mg QD给药的三个患者实现了低于HBV DNA测定的定量的水平, 但是没有用25mg QD给药的患者达到低于定量的HBV DNA。此外, 在两个化合物A治疗组中观察到HBV RNA水平的下降; 尽管在25mg组中的HBV RNA的降低高于75mg组, 但是与25mg组 (n=3) 相比75mg (n=6) 中更多的患者实现了低于HBV RNA测定的定量水平的HBV RNA。

[0309] 实例2: 在健康受试者中, 化合物A的单递增剂量的安全性、耐受性和药代动力学

[0310] 进行双盲安慰剂对照研究来评估化合物A的安全性、耐受性、和药代动力学 (PK)。将三十二个健康成年日本志愿者随机分为四组。将志愿者3:1随机分组, 在禁食状态下接受单剂量的化合物A或安慰剂 (参见图4)。在每次给药后, 评估化合物A的安全性、耐受性和PK血浆曲线。在化合物A的每次单剂量后, 长达28天, 确定完整血浆PK曲线。在组C中评估尿液消除持续7天 (参见图4)。

## [0311] 2.1健康志愿者基线特征

[0312] 在下表4中总结了受试者的基线特征。

[0313] 表4: 基线患者特征

	安慰剂 (n=8)	化合物 A			
		25 mg (n=6)	150 mg (n=6)	300 mg (n=6)	500 mg (n=6)
中位年龄 (岁 [范围])	47.0 (32; 54)	34.0 (32; 51)	31.5 (26; 55)	40.0 (31; 55)	42.0 (28; 55)
[0314] 性别, n (%)	7	6	6	5	4
男性	(88)	(100)	(100)	(83)	(67)
种族	8	6	6	6	6
亚洲人	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)
中位 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.90	23.29	21.74	24.40	22.25

[0315] 化合物A是良好耐受的。没有志愿者经历SAE, 或因为AE过早中断研究。报道的治疗突发不良事件 (TEAE) 是打嗝、上呼吸道感染、鼻塞、和咳嗽。所有TEAE都是温和的并且都在研究结束前解决。下表5中总结了AE。

[0316] 表5: 不良事件

	安慰剂 (n=8)	化合物 A				总计 (n=32)
		25 mg (n=6)	150 mg (n=6)	300 mg (n=6)	500 mg (n=6)	
治疗突发 AE						
[0317] 具有≥1种 AE 的 志愿者	0	0	2 (33)	0	2 (33)	4 (17)
涉及化合物 A	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

[0318] 未发现显著实验室异常,大多数实验室异常是1级。未报道3级或4级异常。下表6中总结了来自该研究的实验室异常。

[0319] 表6:实验室异常

	安慰剂 (n=8)	化合物 A				总计 (n=32)
		25 mg (n=6)	150 mg (n=6)	300 mg (n=6)	500 mg (n=6)	
2 级 AE						
[0320] 增加的 胆红素	0	0	0	0	0	0
增加的 胆固醇	0	0	0	0	0	0
[0321] 增加的 甘油三 酸脂	1 (13)	1 (17)	0	1 (17)	0	2 (8)
增加的 白细胞	0	0	0	0	0	0
增加的 纤维蛋 白原	0	0	0	0	0	0

[0322] 2.2药代动力学

[0323] 在所有四个治疗组中,PK是剂量依赖性的。在图5和下表7中总结了PK数据。在剂量水平之间,CL/F、Vd/F和T1/2term是相当的。受试者间变异性(表示为%CV)是低到中等,并且在剂量水平之间类似。在组C中,单剂量施用300mg的化合物A后,53.9mg的未改变药物在尿中排泄。化合物A是低清除药物,其中18%的施用剂量经由肾排泄。

[0324] 表7:药代动力学

药代动力学	化合物 A			
	25 mg (n=6) *	150 mg (n=6)	300 mg (n=6)	500 mg (n=6)
中位 $t_{max}$ , h (范围)	1.75 (1.00-2.00)	3.00 (1.50-6.00)	3.00 (1.50-6.00)	1.75 (1.00-3.00)
平均 $C_{max}$ , ng/mL (SD) ‡	375 (89.8)	296 (88.8)	308 (131)	328 (88.1)
[0325] 归一化的剂量				
AUC <sub>24h</sub> , ngh/mL (SD) ‡	4627 (687)	4298 (739)	4012 (885)	4382 (792)
平均 $t_{1/2term}$ , h (SD)	106.3 (35.9)	100.2 (31.1)	115.9 (27.2)	95.6 (36.5)
平均 CL/F, L/h (SD)	1.03 (0.33)	0.929 (0.24)	0.852 (0.17)	0.919 (0.23)
平均 $V_d/F$ , L (SD)	132 (17.8)	126 (12.9)	137 (16.3)	119 (20.7)

[0326] 实例3:化合物A的配制品

[0327] 在下表8中提供了化合物A 250mg/g喷雾干燥粉末 (G001) 的定量和定性组成。

组分	质量参比	功能	量 (mg)
化合物 A	公司规范	活性	250
羟丙基甲基纤维素 E5 <sup>b</sup>	欧洲药典, NF	稳定剂	750
[0328] 甲醇 <sup>a</sup>	欧洲药典, NF	溶剂	--
二氯甲烷 <sup>a</sup>	欧洲药典, NF	溶剂	--
总计			1,000
<sup>a</sup> 在加工期间去除			
<sup>b</sup> 羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 也称为羟丙甲纤维素			

[0329] 在下表9中提供了化合物A 100-mg (G009) 25-mg (G008) 和5-mg (G007) 口服片剂的定性和定量组成。

**表 9: 化合物 A 100-mg 口服片剂 (G009)、25-mg 片剂 (G008) 和 5-mg 片剂 (G007) 的定性和定量组成**

组分	质量参比	功能	量/片剂 (mg)	量/片剂 (mg)	量/片剂 (mg)
			G009	G008	G007
250 mg/g 喷雾干燥粉末(G001)	公司规范	活性	400.00	100.00	20.00
[0330] 微晶纤维素	欧洲药典, NF	填充剂	477.70	119.42	177.66
甘露醇	欧洲药典, NF	填充剂	178.30	44.58	66.34
交联羧甲基纤维素钠	欧洲药典, NF	崩解剂	120.00	30.00	30.00
胶态无水二氧化硅	欧洲药典, NF	助流剂	12.00	3.00	3.00
硬脂酸镁 <sup>a</sup>	欧洲药典, NF	润滑剂	12.00	3.00	3.00
标称重量			1,200.00	300.00	300.00
<sup>a</sup> 源自植物来源。					

[0331] 在下表10中提供了化合物A 250mg/g喷雾干燥粉末 (G021) 的定量和定性组成。

**表 10: 化合物 A 250 mg/g 喷雾干燥粉末 (G021) 的定量和定性组成**

组分	质量参比	功能	量 (mg)
化合物 A	公司规范	活性	250
乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMC-AS) <sup>a</sup>	NF	稳定剂	750
[0332] 甲醇 <sup>b</sup>	欧洲药典	溶剂	--
二氯甲烷 <sup>b</sup>	欧洲药典	溶剂	--
总计			1,000
<sup>a</sup> 乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMC-AS) 也称为羟丙基甲基纤维素乙酸丁二酸酯			
<sup>b</sup> 在加工期间去除			

[0333] 在下表11中提供了化合物A 100-mg (G022) 口服片剂的定性和定量组成。

[0334] 表11: 化合物A 100-mg口服片剂 (G022)、100-mg口服片剂 (G024) 和25-mg口服片剂 (G025) 的定性和定量组成

组分	质量参比	功能	量/片剂	量/片剂	量/片剂	
			(mg) G022	(mg) G024	(mg) G025	
<i>颗粒内相</i>						
[0335]	250 mg/g 喷雾干燥粉末(G021)	公司规范	活性	400.00	400.00	100.00
	微晶纤维素	欧洲药典	填充剂	400.00	256.00	64.00
	交联羧甲基纤维素钠	欧洲药典	崩解剂	30.00	30.00	7.50
	胶态无水二氧化硅	欧洲药典	助流剂	6.00	6.00	1.50
	硬脂酸镁, NF <sup>a</sup>	欧洲药典	润滑剂	3.00	3.00	0.75
<i>颗粒外相</i>						
[0335]	硅化的微晶纤维素	NF	填充剂	316.00	394.00	98.50
	交联羧甲基纤维素钠	欧洲药典	崩解剂	30.00	30.00	7.50
	胶态无水二氧化硅	欧洲药典	助流剂	6.00	6.00	1.50
	硬脂酸镁, NF <sup>a</sup>	欧洲药典	润滑剂	9.00	9.00	2.25
	预明胶化玉米淀粉	欧洲药典	填充剂	-	66.00	16.50
标称重量			1,200.00	1,200.00	300.00	

[0336] <sup>a</sup>植物级

[0337] 实例4: 片剂G009和G022的生物利用度

[0338] 已经在健康成年受试者中进行1期开放标签研究来评估作为口服片剂施用的具有式(1)的化合物的单剂量的生物利用度(药代动力学分析)。

[0339] 在禁食和进食的条件下,在健康成年受试者中,作为300-mg单口服剂量,施用片剂G009或片剂G022(参见,以上实例3的片剂10和11)。在该研究中招募了总计28个受试者,平均分成2个组(14个受试者/组)。

[0340] 在研究的部分I中,一个组中的所有受试者(n=14)都接受具有式(1)的化合物的单口服300-mg剂量(在治疗期1中配制为3x100-mg测试片剂)(片剂G022,治疗A),随后是具有式(1)的化合物的单口服300mg剂量(在治疗期2中配制为3x100-mg片剂)(片剂G009,治疗B)。在第1天,在禁食条件下施用两种治疗。

[0341] 在部分I中,在个体受试者中的治疗期1和2的研究药物摄入被至少37天的清除期分开。

[0342] 在部分II中,一个组中的所有受试者(n=14)都接受具有式(1)的化合物的单口服300-mg剂量(在治疗期1中配制为3x100-mg G022片剂)(治疗C)。在第1天,在进食条件下施用治疗C。

[0343] 在所有治疗部分I和II的第1天,在具有式(A)的化合物的药物施用后,经大约864小时(37天),确定具有式(A)的化合物的完整药代动力学(PK)曲线。

[0344] 表12:

[0345]	药代动力学	300 mg API 片剂 G022 单剂量, 禁食 治疗 A	300 mg API 片剂 G009 单剂量, 禁食 治疗 B	300 mg API 片剂 G022 单剂量, 进食 治疗 C
	(平均[SD], $t_{max}$ : $t_{last}$ : 中值[范围])			
	n	14	12 <sup>a</sup>	13 <sup>b</sup>
	$C_{max}$ (ng/mL)	3105 (631)	2121 (615)	2522 (606)
	$t_{max}$ (h)	3.00 (0.99 - 8.00)	2.99 (1.00 - 12.01)	4.00 (1.50 - 12.00)
	$C_{last}$ (ng/mL)	58.3 (65.8)	54.8 (65.2)	41.1 (27.9)
	$t_{last}$ (h)	815.91 (312.00 - 840.63)	816.00 (480.05 - 840.00)	480.00 (456.00 - 864.46)
[0346]	$AUC_{72h}$ (ng.h/mL)	107309 (17414)	93105 (18074)	108211 (23333)
	$AUC_{last}$ (ng.h/mL)	331296 (123779)	326043 (119556)	296699 (87563)
	$AUC_{\infty}$ (ng.h/mL)	345465 (148016)	343222 (151988)	302793 (90245)
	$t_{1/2}$ (h)	124.6 (57.7)	142.2 (76.2)	95.7 (31.3)
	CL/F (L/h)	1.00 (0.419)	0.994 (0.342)	1.09 (0.367)
	$V_d/F$ (L)	156 (24.4)	177 (32.4)	141 (34.9)
	<sup>a</sup> 对于 $C_{max}$ 和 $t_{max}$ , n=13 <sup>b</sup> 对于 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、和 $AUC_{72h}$ , n=14			

[0347] 表13:配制品的效果

[0348] 几何均数

[0349]	药代动力学参数	治疗 B	治疗 A	几何均数 比率, (%)	90% CI, (%)	同一受试 者 CV, (%)
		300 mg API 片剂 G009 单剂量, 禁食	300 mg API 片剂 G022 单剂量, 禁食			
	n	12 <sup>a</sup>	14			
	$C_{max}$ (ng/mL)	2047	3043	148.70	127.46 - 173.48	22.8
	$AUC_{72h}$ (ng.h/mL)	91062	106032	116.44	108.61 - 124.83	9.6
	$AUC_{last}$ (ng.h/mL)	290089	311608	107.42	100.76 - 114.52	8.8
	$AUC_{\infty}$ (ng.h/mL)	300237	321212	106.99	100.26 - 114.16	8.9

[0350] <sup>a</sup>对于  $C_{max}$ , n=13

[0351] 表14:食物的效果

药代动力学参数	几何均数			几何均数 比率, (%)	90% CI, (%)	受试者 间 CV, (%)
	治疗 A 300 mg API 片剂 G022 单剂量, 禁食	治疗 C 300 mg API 片剂 G022 单剂量, 进食				
[0352] n	14	13 <sup>a</sup>				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3043	2440	80.18	68.25	25.4	
AUC <sub>72h</sub> (ng.h/mL)	106032	105647	99.64	94.20	20.3	
AUC <sub>last</sub> (ng.h/mL)	311608	284160	91.19	87.54	35.2	
[0353] AUC <sub>∞</sub> (ng.h/mL)	321212	289763	90.21	72.81	36.9	
				114.2		
				2		
				71.30		
				114.1		
				3		

[0354] <sup>a</sup>对于C<sub>max</sub>和AUC<sub>72h</sub>, n = 14

[0355] 表15:

[0356] C<sub>max</sub> 观察到的最大分析物浓度;

[0357] t<sub>max</sub> 达到观察到的最大分析物浓度的实际取样时间;

[0358] C<sub>last</sub> 最后观察到的可测量(不低于定量极限[非-BQL])血浆分析物浓度;

[0359] t<sub>last</sub> 最后可测量(非-BQL)血浆分析物浓度;

[0360] AUC<sub>72h</sub> 通过线性-线性梯形求和计算,从给药后时间0至72小时,分析物浓度-时间曲线下面积(AUC);

[0361] AUC<sub>last</sub> 通过线性-线性梯形求和计算,从时间0至最后可测量(非-BQL)浓度的时间,分析物浓度-时间曲线下面积;

[0362] AUC<sub>∞</sub> 从时间0至无限时间,分析物浓度-时间曲线下面积,计算为AUC<sub>last</sub>+C<sub>last</sub>/λ<sub>z</sub>,其中C<sub>last</sub>是最后观察到的可测量(非BQL)浓度;将超过20.00%的总AUC的外推报道为近似值;

[0363] t<sub>1/2</sub> 表观终末消除半衰期,计算为0.693/λ<sub>z</sub>;

[0364] λ<sub>z</sub> 表观终末消除速率常数,通过使用log转化的浓度-时间曲线的终末log线性期的线性回归进行估计;

[0365] CL/F 总表观口服清除率,计算为剂量/AUC<sub>∞</sub>;

[0366] Vd<sub>z</sub>/F 表观分布容积,计算为剂量/(λ<sub>z</sub>\*AUC<sub>∞</sub>)。

[0367] 将非隔室分析(模型类型:血浆[200-202],给药类型:血管外)应用于PK分析。此外,将SAS(版本9.3,SAS研究所有限公司(SAS Institute Inc.),卡里,北卡罗莱纳州,美国)用于PK表的产生。

[0368] 配制品的效果(G022对比G009)

[0369] -在300mg剂量下,两者均在禁食条件下,基于几何平均比率,与片剂G009相比,片

剂G022提供了1.49倍更高的C<sub>max</sub>。对于两种片剂配制品，AUC<sub>72h</sub>、AUC<sub>last</sub>、和AUC<sub>∞</sub>类似(几何平均比率的90%CI在80%-125%内)。

[0370] -在禁食条件下,对于片剂G022(3.00小时)和片剂G009(2.99小时),中位t<sub>max</sub>是相同的。

[0371] -在禁食状态下,对于片剂G022,平均t<sub>1/2</sub>为124.6小时,并且对于片剂G009,平均t<sub>1/2</sub>为142.2小时。

[0372] 食物的效果

[0373] -基于在进食条件下和在禁食条件下,片剂G022的摄入之间的几何平均比率,在进食条件下,在摄入后,C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>、和AUC<sub>∞</sub>都适当降低(分别降低19.82%、8.81%和9.79%),而对于两种治疗,AUC<sub>72h</sub>类似(300mg-剂量)。C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>、和AUC<sub>∞</sub>的几何平均比率的90%CI的下限下降至低于80%。在部分1中存在一个受试者,由于更慢的化合物A的消除,与其他受试者相比,他显示了较高AUC<sub>last</sub>和AUC<sub>∞</sub>值。此受试者的AUC<sub>last</sub>和AUC<sub>∞</sub>值可能解释了与治疗A相比,在治疗C中适当降低的几何平均值。

[0374] -对于片剂G022,与禁食条件下施用相比,在进食条件下,中位t<sub>max</sub>的出现稍晚(分别在给药后3.00小时和4.00小时)。

[0375] -在禁食和进食条件下,在片剂G022的摄入后,平均t<sub>1/2</sub>在相同范围内,其中,值为124.6小时(禁食)和95.7小时(进食)。

[0376] 实例5:片剂G009和G024的生物利用度

[0377] 已经针对片剂G009和G022描述的生物利用度研究的方案(在以上实例4中)可以应用于片剂G009和G024。

[0378] 实例6:

[0379] 主要目的是评估化合物A的口服生物利用度,在健康成年受试者中,当如下施用时:在禁食和进食条件下,如按150mg的单剂量,由6x25-mg口服片剂组成;以及在禁食条件下,如按300mg的单剂量,由3x100-mg口服片剂组成。

[0380] 在健康成年受试者中,进行部分I来评估禁食和进食条件下,化合物A的新25mg口服片剂的生物利用度,以及在禁食条件下,化合物A的新100mg口服片剂的生物利用度。在部分I的治疗期1中,所有16个受试者都在进食条件下,接受单150mg剂量(6x25 mg口服片剂)(治疗A)。此后,将受试者按1:1比率随机分配至臂1或臂2。在臂1中,在治疗期2中,在禁食条件下,受试者接受单150mg剂量(6x25mg口服片剂)(治疗B)。在臂2中,在治疗期2中,在禁食条件下,受试者接受单300mg剂量(3x100mg口服片剂)(治疗C)。

[0381] 在每个治疗期的第1天,在化合物A施用后,经大约768小时(33天),确定化合物A的完整药代动力学(PK)曲线。在整个研究中,评估安全性和耐受性。

[0382] 在部分I中,包括16个健康成年受试者。在治疗期1中的治疗A(150mg化合物A,进食)后,在治疗期2中,按1:1比率,将受试者随机分配至臂1(n=8;治疗B[150mg化合物A,禁食])或臂2(治疗C[n=7;300mg化合物A,禁食])。十五个受试者完成了参与部分I的研究,但是所有16个受试者都包括在PK和安全性分析中。

[0383] 符合以下条件的健康男性和女性受试者有资格登记进行研究:年龄在18至55岁(包括18和55)、体质指数(BMI)在18.0kg/m<sup>2</sup>和30.0kg/m<sup>2</sup>之间(包括极值)、以及不小于50.0kg的体重。依据在筛选时进行的病史和手术史、体格检查、12导联心电图(ECG)、生命特



征和临床实验室测试,受试者必须是健康的。男性和女性受试者必须坚持如方案指定的避孕要求。

[0384] 表16:

	治疗	剂量 (配制品)
[0385]	A	150 mg (6个25 mg的片剂)
	B	150 mg (6个25 mg的片剂)
	C	300 mg (3个100 mg的片剂)

[0386] 该研究由以下组成:筛选期、准入期、治疗期、和随访期(治疗后的期)。在随访期的期间,在最后治疗期的研究药物施用后10-14天和30-35天,受试者返回研究地点进行随访。每个治疗期的持续时间为 $33 \pm 3$ 天并且每个个体受试者的研究持续时间为至少61天(包括准入期和随访期),不包括筛选期。

[0387] 研究人群

[0388] 招募了总计16个受试者并且接受1期中的治疗A。在已经接受1期中的治疗A后,一个受试者过早终止了研究(受试者撤回同意)。十五个受试者随机分组到治疗B(N=8)或治疗C(N=7),并且按计划完成治疗和研究。

[0389] 表17:

人口统计学和基线特征的总结: 部分 1; 安全性分析组:	
分析组: 安全性, N	16
年龄, 岁	
中值	47.0
范围	(19; 55)
性别	
男性	13 (81.3%)
女性	3 (18.8%)
种族	
亚洲人	1 (6.3%)
黑人或非裔美国人	1 (6.3%)
白人	14 (87.5%)
体质指数, kg/m <sup>2</sup>	
中值	25.75
范围	(19.3; 29.7)
注释: SD = 标准偏差 已经将筛选值视为所有参数的基线特征。	

[0391] 表18:药代动力学结果

化合物 A 的药代动力学 (平均[SD], t <sub>max</sub> : 中值[范围])	150 mg 化合物 A 6x 25 mg 进食 (标准早餐) 治疗 A	150 mg 化合物 A 6x 25 mg 禁食 治疗 B	300 mg 化合物 A 3x 100 mg 禁食 治疗 C
n	16	8	7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1543 (279)	1918 (458)	2773 (460)
t <sub>max</sub> (h)	4.00 (1.00 - 4.05)	1.75 (1.00 - 3.00)	3.00 (1.00 - 4.02)
AUC <sub>last</sub> (ng.h/mL)	171012 (45636)	176800 (34478)	371406 (123728)
AUC <sub>∞</sub> (ng.h/mL)	177482 (47313)	181907 (35169)	392969 (142342)
剂量归一化 PK 参数 <sup>a</sup>			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	257 (46.5)	320 (76.3)	231 (38.3)
AUC <sub>last</sub> (ng.h/mL)	28502 (7606)	29467 (5746)	30951 (10311)
AUC <sub>∞</sub> (ng.h/mL)	29580 (7886)	30318 (5861)	32747 (11862)
<sup>a</sup> 剂量归一化至 25 mg。			

[0393] 食物效果

[0394] 比较治疗A和治疗B(食物效果)之间的化合物A的PK的统计结果呈现在下表中。

[0395] 表19:

药代动力学 参数 化合物 A	几何均数		几何均 数 比率, (%)	90% CI, (%)
	150 mg 化合物 A 6x 25 mg 禁食 治疗 B (参考)	150 mg 化合 物 A 6x 25 mg 进食(标准早 餐) 治疗 A (测试)		
n	8	16		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1766	1516	85.84	77.01 - 95.68
AUC <sub>last</sub> (ng.h/mL)	163356	165071	101.05	96.86 - 105.42
AUC <sub>∞</sub> (ng.h/mL)	168064	171275	101.91	96.66 - 107.45

[0397] 基于治疗A(进食,测试,n=16)和治疗B(禁食,参考,n=8)之间的几何均数比率,在进食条件下,C<sub>max</sub>为14.2% (GMR,85.8%;90%CI,77.0-95.7%)更低,而在禁食或进食条件下,AUC<sub>last</sub>和AUC<sub>∞</sub>类似。C<sub>max</sub>的几何平均比率的90%CI的上限下降至低于100%。

[0398] 片剂强度的效果

[0399] 比较治疗B和治疗C之间的化合物A的剂量归一化PK参数的统计结果(片剂强度的效果)呈现在下表中。

[0400] 表20:

药代动力学 参数 化合物 A	几何均数		几何均 数 比率, (%)	90% CI, (%)
	150 mg 化 合物 A 6x 25 mg 禁食 治疗 B (参考)	300 mg 化 合物 A 3x 100 mg 禁食 治疗 C (测试)		
n	8	7		
$C_{max}$ , 剂量归一化的 (ng/mL) <sup>a</sup>	294	231	78.44	67.44 - 91.22
$AUC_{last}$ , 剂量归一化的 (ng.h/mL) <sup>a</sup>	27226	30835	113.26	106.48 - 120.47
$AUC_{\infty}$ , 剂量归一化的 (ng.h/mL) <sup>a</sup>	28011	32329	115.42	106.86 - 124.66
<sup>a</sup> 剂量归一化至 25 mg。				

[0402] 基于剂量归一化PK参数的治疗C和治疗B之间的几何均数比率,与25mg片剂强度相比,对于100mg片剂强度, $C_{max}$ 为21.6% (GMR, 78.4%; 90%CI, 67.4-91.2%) 更低。 $C_{max}$ 的几何平均比率的90%CI的上限下降至低于100%。在禁食或进食条件下, $AUC_{last}$ 和 $AUC_{\infty}$ 类似。

[0403] 当按6x25mg口服片剂给药150mg化合物时,中位(范围)  $t_{max}$ 为1.75 (1.00-3.00) 小时,并且当按3x100mg口服片剂给药300mg化合物A时,中位(范围)  $t_{max}$ 为3.00 (1.00-4.02) 小时。

[0404] 在治疗之间,中位(范围)  $t_{1/2term}$ 类似。对于治疗A、B、和C,值在受试者之间变化,即分别为134.3 (65.7-221.6) 小时、123.9 (72.3-195.7) 小时、和161.1 (111.5-257.3)。

[0405] 对于所有治疗和个体,清除 (CL/F) 在0.47L/h和1.55L/h之间变化。

[0406] 实例7:在患有慢性HBV感染的患者中,关于化合物A的治疗探索性II期研究

[0407] 在乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 水平中的改变方面,进行双盲安慰剂对照研究来评估24周的化合物A治疗(单独地或与核苷类似物组合)的功效。

#### [0408] 7.1患者基线特征

[0409] 将患有慢性HBV感染的初治成年患者随机分组进行研究。

#### [0410] 7.2给药和组合

[0411] 通过口服施用,以片剂配制品,按250mg/天施用化合物A。单独地或与核苷类似物组合施用化合物A。核苷类似物是通过口服施用,以薄膜包衣片剂,按300mg/天施用的富马酸泰诺福韦双索酯(韦瑞德,吉利德科学公司(Gilead Sciences International)),或通过口服施用,以薄膜包衣片剂,按0.5mg/天施用的恩替卡韦一水合物(博路定,美国百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb Pharma))。

#### [0412] 7.3结果

[0413] 此研究评估了24周的研究治疗的安全性和耐受性。在以下方面评估功效:HBsAg水平的改变、HBV DNA水平、HBeAg水平(仅在HBeAg阳性受试者中)的改变、以及HBsAg(在所有受试者中)或HBeAg(仅在HBeAg阳性受试者中)血清清除和/或血清转化。此研究还评估了具有生物化学应答和HBV病毒学突破的受试者的频率。此研究还评估了当共施用时,化合物A对核苷(核苷酸)类似物(NA)的药代动力学的潜在影响。此研究还评估了当作为单一疗法施用时,化合物A的药代动力学。此研究还评估了当共施用时,NA对化合物A的药代动力学的潜

在影响。此研究评估了在用化合物A治疗(单独地或与NA组合)后,HBV基因组序列的改变。

[0414] 最后,此研究评估了化合物A和NA的协同效应。使用Pritchard和Shipman模型,评估协同作用、加和性、和拮抗作用。基于以下2条规则,确定浓度组合的协同作用或拮抗作用:第一,计算在每个浓度组合下,抑制的观察的和预测的分数之间的平均差的95%CI。如果95%CI的下限大于零,则将认为药物组合具有协同效应;如果95%CI的上限小于零,则将认为药物组合具有拮抗效应;另外,在此浓度组合下没有显著的拮抗作用或协同作用。第二,协同效应或拮抗效应必须具有其相对平均差,绝对平均差除以其对应观察平均抑制,大于1%。通过这样做,可以排除由非常小的方差引起的统计显著性的小差异。

[0415] 本文引用的每一个专利、专利申请和出版物的披露内容据此通过引用以其全文并入本文。

[0416] 虽然已经参考具体实施例披露了本发明,但显然可以由其他本领域技术人员设计本发明的其他实施例和变化,而不偏离本发明的真实精神和范围。所附权利要求旨在理解为包括所有此类实施例以及等同变化。

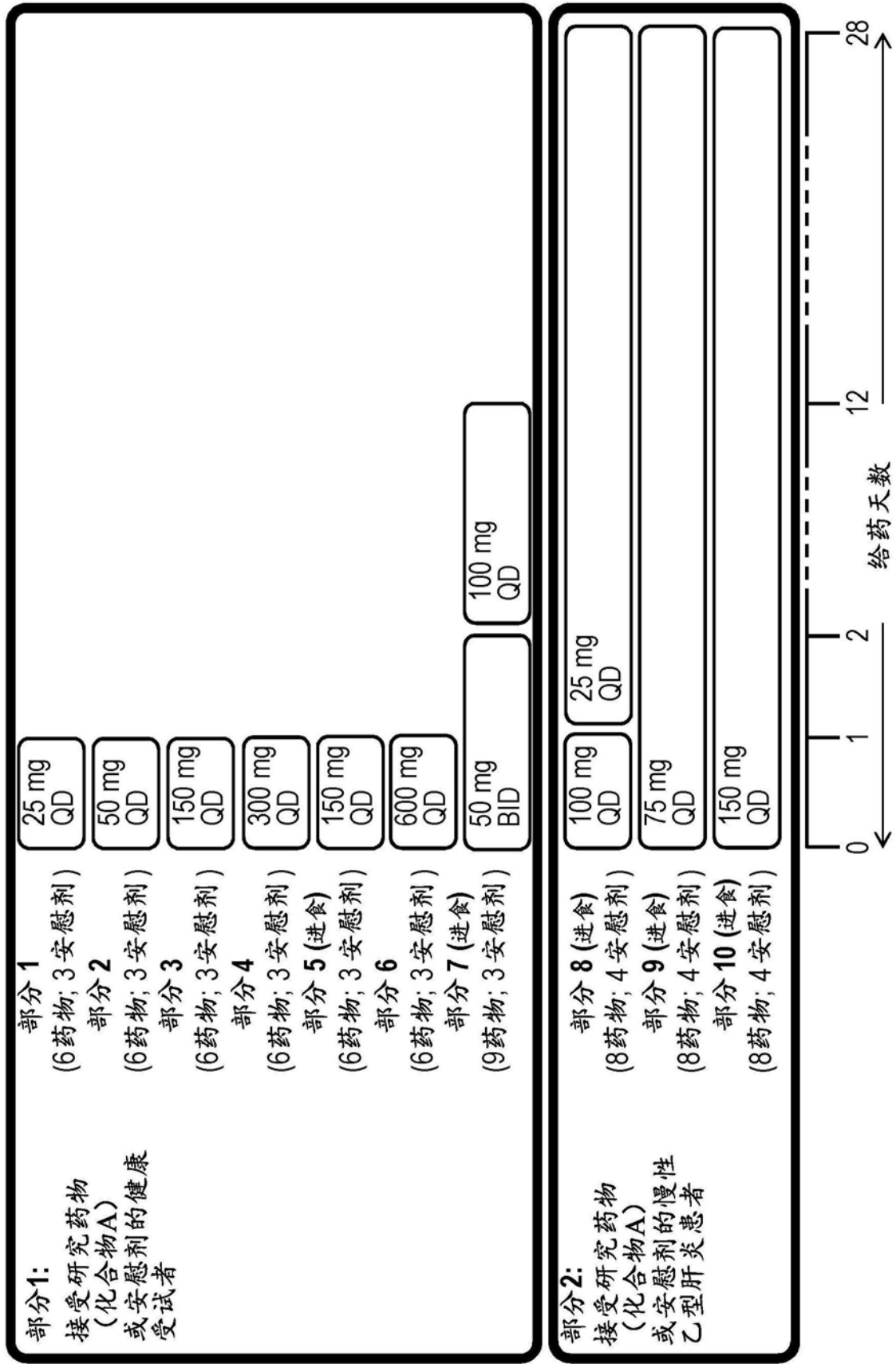


图1

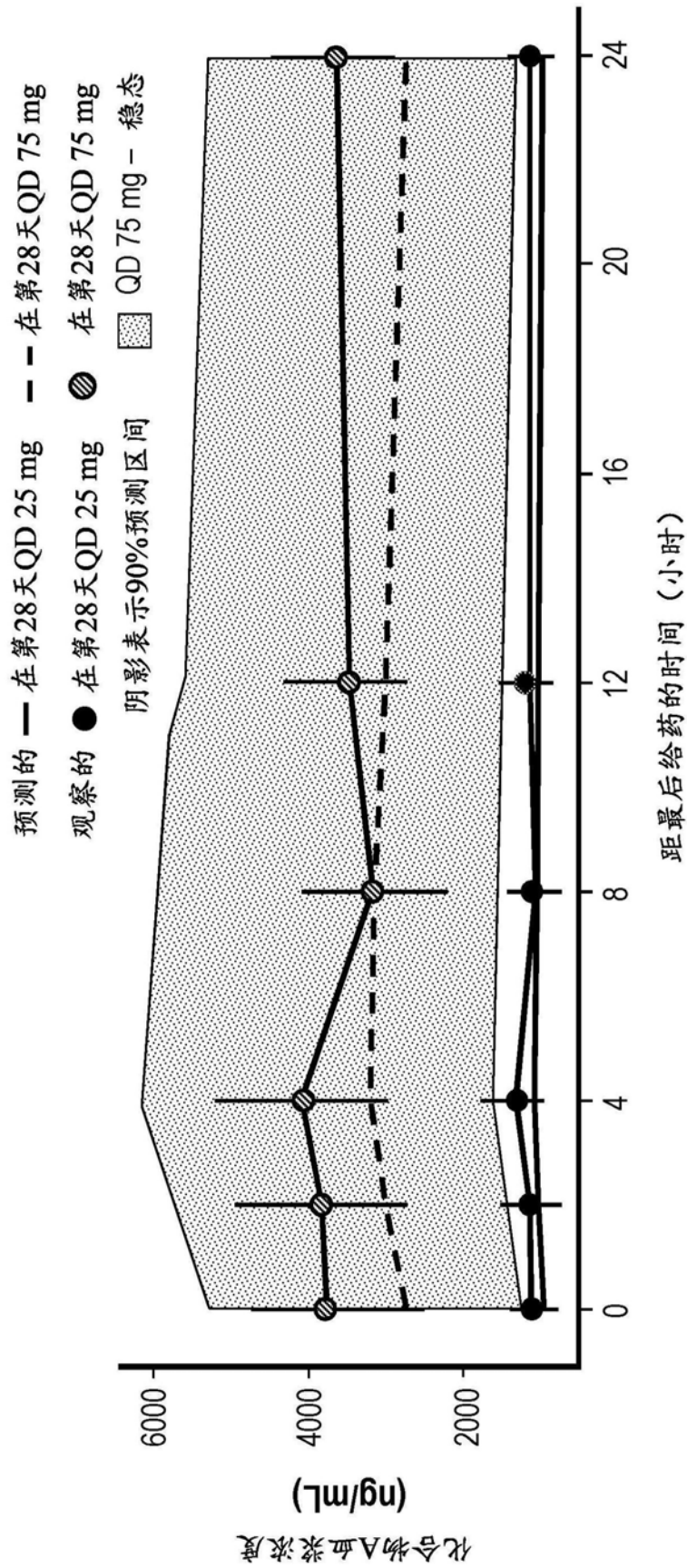


图2

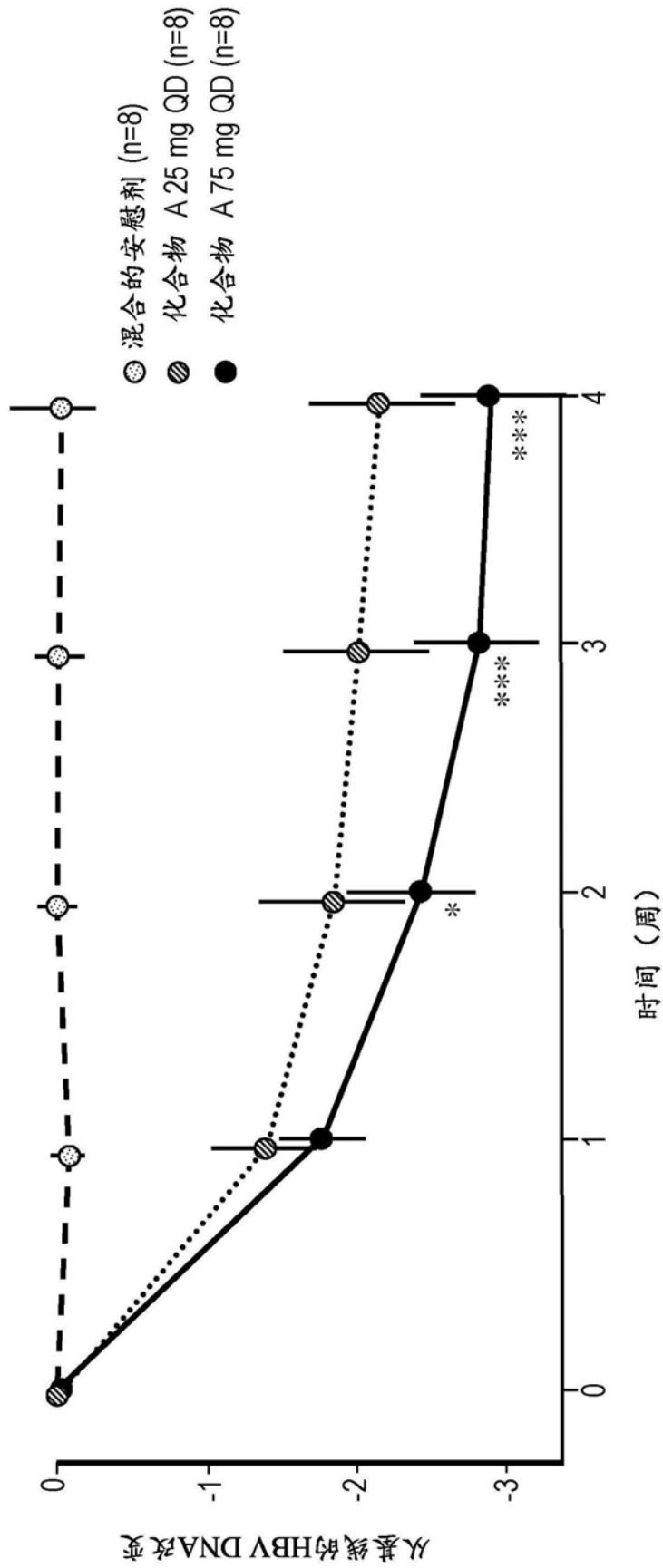


图3

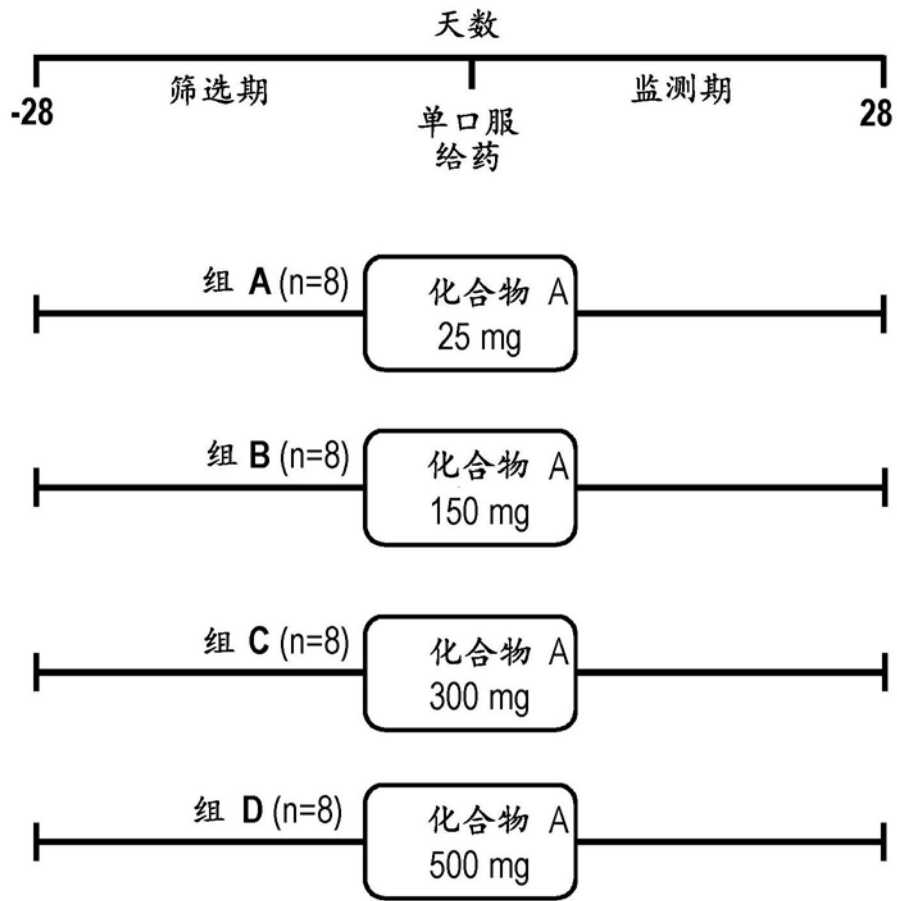


图4



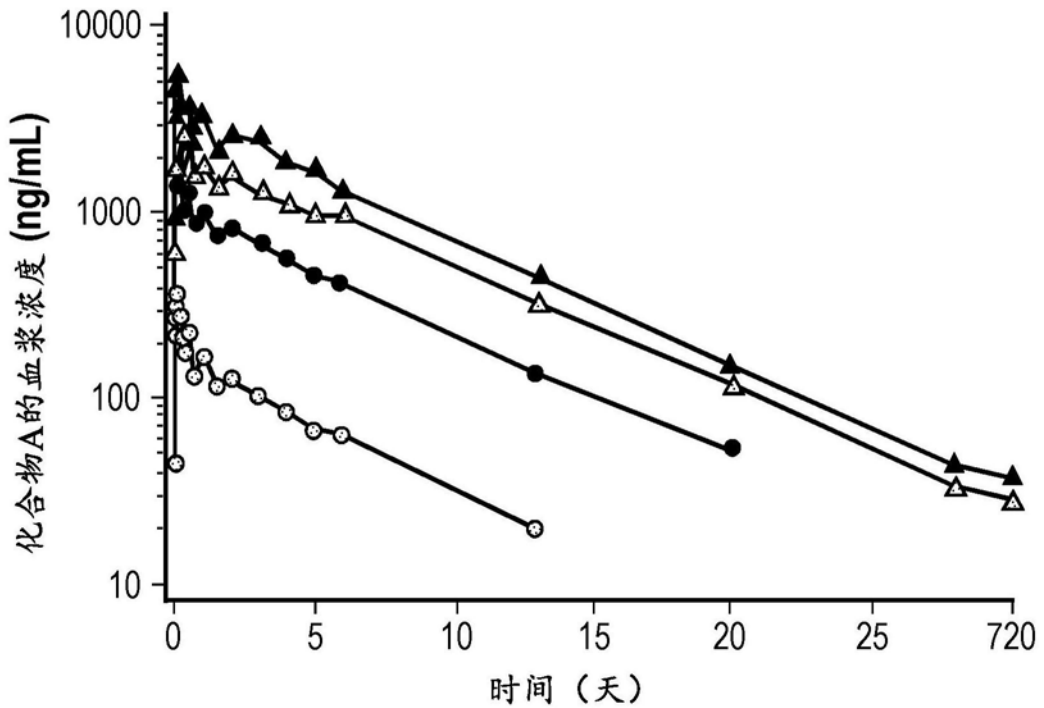
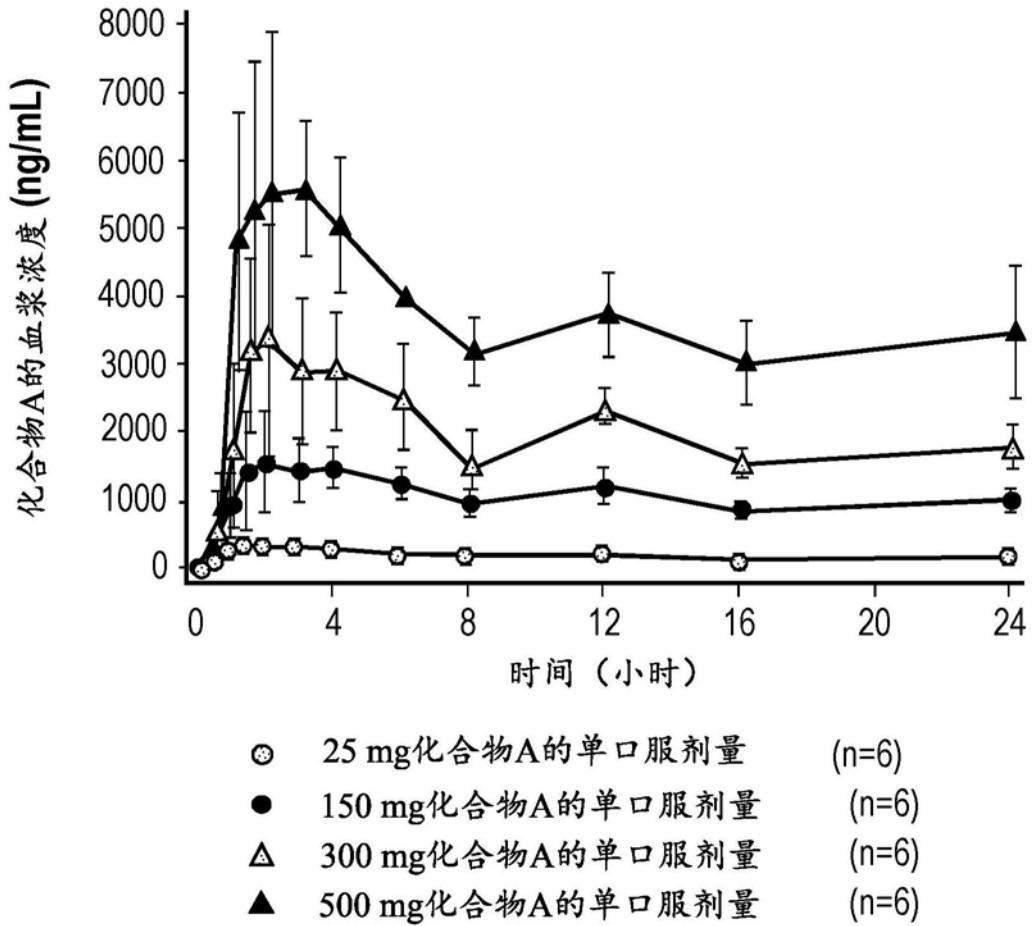


图5