



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106535895 B

(45)授权公告日 2020.02.28

(21)申请号 201580023585.1

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2015/168648 EN 2015.11.05

(22)申请日 2015.05.01

(73)专利权人 艾格尔峰生物制药有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106535895 A

(72)发明人 大卫·克里 英格丽德·松
杰弗里·S·格伦

(43)申请公布日 2017.03.22

(74)专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263
代理人 樊英如 张华

(30)优先权数据

61/987,315 2014.05.01 US
62/044,766 2014.09.02 US
62/073,413 2014.10.31 US
62/151,349 2015.04.22 US

(51)Int.CI.
A61K 31/4545(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(56)对比文件

2016.11.01

WO 2011/088126 A2, 2011.07.21, 权利要求
1及实施例1-2.

(86)PCT国际申请的申请数据

审查员 刘军政

PCT/US2015/028933 2015.05.01

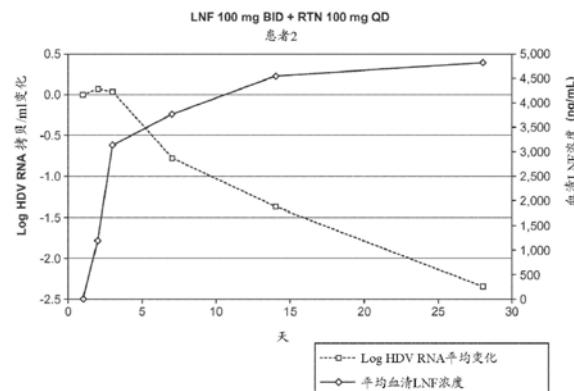
权利要求书2页 说明书29页 附图13页

(54)发明名称

丁型肝炎病毒感染的治疗

(57)摘要

异戊烯基转移酶抑制剂洛那法尼和CYP3A4抑制剂利托那韦用于联合治疗丁型肝炎病毒(HDV)感染。通过向患者口服施用治疗有效量的洛那法尼以及治疗有效量的CYP3A4抑制剂,持续至少30天,来治疗HDV感染。任选地,所述治疗包括预防性施用一或多种GI调节剂。



1. 洛那法尼和利托那韦在制备用于治疗人类患者的丁型肝炎病毒(HDV)感染的药物中的用途,其中所述洛那法尼和利托那韦作为联合疗法口服给予所述患者。
2. 如权利要求1所述的用途,其中以50mg至150mg的每日总剂量口服洛那法尼以及以100mg至200mg的每日总剂量口服利托那韦。
3. 如权利要求2所述的用途,其中洛那法尼的每日总剂量为100mg。
4. 如权利要求1所述的用途,其中以50mg BID的剂量口服施用洛那法尼以及以100mg BID的剂量口服施用利托那韦。
5. 如权利要求2所述的用途,其中以50mg BID的剂量口服施用洛那法尼以及以100mg BID的剂量口服施用利托那韦。
6. 如权利要求1所述的用途,其中以75mg BID的剂量口服施用洛那法尼以及以100mg BID的剂量口服施用利托那韦。
7. 如权利要求2所述的用途,其中以75mg BID的剂量口服施用洛那法尼以及以100mg BID的剂量口服施用利托那韦。
8. 如权利要求1所述的用途,其中以100mg BID的剂量口服施用洛那法尼以及以100mg BID的剂量口服施用利托那韦。
9. 如权利要求1-8中任一项所述的用途,其中所述洛那法尼和利托那韦作为联合疗法口服给予所述患者至少90天。
10. 如权利要求1-8中任一项所述的用途,其中所述洛那法尼和利托那韦配制成在60分钟内相继施用的独立的单元制剂。
11. 如权利要求10所述的用途,其中在施用洛那法尼之前施用利托那韦。
12. 如权利要求1-8中任一项所述的用途,其中所述洛那法尼和利托那韦共同配制在单一单元制剂形式中。
13. 如权利要求1-8中任一项所述的用途,其中所述洛那法尼和利托那韦共同配制在包含所述洛那法尼和利托那韦的液体制剂形式中。
14. 如权利要求1-8中任一项所述的用途,其中还向所述患者施用干扰素。
15. 如权利要求14所述的用途,其中所述干扰素是干扰素 α 或干扰素 λ 。
16. 如权利要求15所述的用途,其中(i)所述干扰素 α 是聚乙二醇化的干扰素 $\alpha-2a$;或(ii)所述干扰素 λ 是聚乙二醇化干扰素 λ 。
17. 如权利要求15所述的用途,其中以120mcg QW或180mcg QW的剂量施用所述干扰素 λ 。
18. 如权利要求16所述的用途,其中以180mcg QW的剂量施用所述聚乙二醇化的干扰素 $\alpha-2a$ 。
19. 如权利要求1-8中任一项所述的用途,其中还向所述患者施用一或多种胃肠道调节剂。
20. 洛那法尼与利托那韦联合在制备用于治疗人类患者的丁型肝炎病毒(HDV)感染的试剂盒中的用途,其中所述试剂盒包含洛那法尼和药品说明书以及可选地包含利托那韦,其中所述药品说明书指示所述洛那法尼作为与利托那韦联合疗法口服给予所述患者。
21. 如权利要求20所述的用途,其中以50mg至150mg的每日总剂量口服洛那法尼。
22. 如权利要求21所述的用途,其中洛那法尼的每日总剂量是100mg。

23. 如权利要求20所述的用途,其中

(i) 以50mg BID的剂量口服施用洛那法尼以及以100mg BID的剂量口服施用利托那韦;或

(ii) 以75mg BID的剂量口服施用洛那法尼以及以100mg BID的剂量口服施用利托那韦;或

(iii) 以100mg BID的剂量口服施用洛那法尼以及以100mg BID的剂量口服施用利托那韦。

24. 如权利要求20-23中任一项所述的用途,其中所述洛那法尼和利托那韦作为联合疗法口服给予所述患者至少90天。

25. 如权利要求20-23中任一项所述的用途,其中所述洛那法尼和利托那韦配制在60分钟内相继施用的独立的单元制剂。

26. 如权利要求25所述的用途,其中在施用洛那法尼之前施用利托那韦。

27. 如权利要求20-23中任一项所述的用途,其中所述洛那法尼和利托那韦共同配制在单一单元制剂形式中。

28. 如权利要求20-23中任一项所述的用途,其中所述洛那法尼和利托那韦共同配制在包含所述洛那法尼和利托那韦的液体制剂形式中。

29. 包含洛那法尼和利托那韦的单元制剂,其中所述单元制剂被配制用于口服给药。

30. 如权利要求29所述的单元制剂,其包括含量为50mg、75mg或100mg的洛那法尼和含量为50mg或100mg的利托那韦。

31. 如权利要求30所述的单元制剂,其包括50mg洛那法尼和100mg利托那韦。

32. 如权利要求29-31中任一项所述的单元制剂,其包括洛那法尼和利托那韦的混合物,多颗粒制剂或双层制剂。

33. 如权利要求29-31中任一项所述的单元制剂,其中所述单元制剂被配制成胶囊或片剂。

34. 如权利要求29-31中任一项所述的单元制剂,其中洛那法尼和利托那韦中之一或二者被配制用于立即释放。

35. 如权利要求29-31中任一项所述的单元制剂,其中洛那法尼和利托那韦中之一或二者被配制用于控制释放。

36. 一种药品包装,其包括包含50mg、75mg或100mg洛那法尼每单元剂量的洛那法尼的单元制剂以及包含50mg或100mg利托那韦每单元剂量的利托那韦的单元制剂。

37. 如权利要求36所述的药品包装,其中所述洛那法尼的单元制剂和利托那韦的单元制剂为独立的单元制剂。

38. 如权利要求37所述的药品包装,其中所述洛那法尼的单元制剂和利托那韦的单元制剂中的每一种为胶囊或片剂形式。

39. 如权利要求36所述的药品包装,其中所述洛那法尼和所述利托那韦被组合在单一单元制剂中。

40. 如权利要求39所述的药品包装,其中所述单元制剂为胶囊或片剂形式。

丁型肝炎病毒感染的治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国临时申请US62/151,349(提交于2015年4月22)、US61/987,315(提交于2014年5月1)、US62/044,766(提交于2014年9月2)以及US62/073,413(提交于2014年10月31)的优先权权益。每一前述临时申请的全部内容以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明提供用于治疗由丁型肝炎病毒(HDV)感染引起的病毒性肝炎的方法,因此涉及化学、药物化学、医学、分子生物学和药理学领域。

背景技术

[0004] 丁型肝炎病毒(HDV)引起最严重的病毒性肝炎形式,并且没有有效的药物疗法(参见Lau, 1999, Hepatology 30:546-549)。HDV经常表现为与HBV发生共同感染,且受到共同感染的患者相比于仅感染HBV的患者更可能死于病毒感染的并发症。目前可用的抗HBV药包括以下的核苷酸或核苷逆转录酶抑制剂:拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦、替比夫定、克拉夫定和替诺福韦。可利用 α -干扰素疗法或利用聚乙二醇干扰素 α -2a(单独或联合前述RT抑制剂之一)治疗HBV/HDV共同感染。

[0005] HDV大型delta抗原蛋白包含CXXX盒,使其成为由异戊烯基脂质法尼基转移酶催化(参见Glenn等,1992,Science 256:1331-1333,以及Otto和Casey,1996,J.BioI.Chem.271:4569-4572)的异戊烯基化的底物(参见Zhang和Casey,1996,Annu.Rev.Biochem.65:241-269)。由法尼基转移酶(FTase)催化的法尼基化是多种蛋白加工的必要步骤,并通过将焦磷酸法尼酯的法尼基基团转移至在有时被称为CAAX盒的结构基序中的蛋白的C-末端四肽处的半胱氨酸。法尼基化蛋白的进一步翻译后修饰,包括在所述CAAX盒的半胱氨酸处的蛋白水解裂解和半胱氨酸羧基的甲基化,通常在法尼基化之后发生。分子遗传实验证明了在大型delta抗原中的异戊烯基化部位的特定突变均阻止其异戊烯化和HDV颗粒形成(参见Glenn等,1992,supra;也参见Glenn等,1998J.Viro.72(11):93039306;也参见Bordier等,2002J.Viro.76(20):10465-10472.)。仍持续需要治疗HDV感染的药物。

发明内容

[0006] 在一方面,本发明提供通过口服联合施用洛那法尼和CYP3A4抑制剂(例如,利托那韦或可比司他(cobicistat))来治疗HDV感染的方法。在一方面,本发明提供通过以约50mg QD或BID、约75mg QD或BID、或约100mg QD的剂量口服施用洛那法尼,联合以治疗有效量QD或BID施用利托那韦,或联合以治疗有效量BID或QD施用另一种CYP3A4抑制剂,来治疗HDV感染的方法。在一方面,本发明提供通过以至少约50mg QD或BID或至少约100mg QD或BID口服施用,联合以治疗有效量QD或BID施用利托那韦,或联合以治疗有效量BID或QD施用另一种CYP3A4抑制剂,来治疗HDV感染的方法。

[0007] 在一实施方式中,接受洛那法尼-利托那韦联合治疗的患者以50mg/天至150mg/天

(例如50mg/天,75mg/天,100mg/天或150mg/天)的每日剂量接受洛那法尼,并且以100mg/天至200mg/天(例如100mg/天或200mg/天)的每日剂量接受利托那韦。

[0008] 在一实施方式中,所述患者接受每日剂量为150mg的洛那法尼以及每日剂量为200mg的利托那韦。例如,所述患者可接受75mg洛那法尼BID以及100mg利托那韦BID。

[0009] 在一实施方式中,所述患者接受每日剂量为100mg的洛那法尼以及每日剂量为200mg的利托那韦。例如,所述患者可接受50mg洛那法尼BID以及100mg利托那韦BID。

[0010] 在一实施方式中,所述患者接受每日剂量为150mg的洛那法尼以及每日剂量为100mg的利托那韦。例如,所述患者可接受75mg洛那法尼BID以及100mg利托那韦QD。

[0011] 在一实施方式中,所述患者接受每日剂量为75mg的洛那法尼以及每日剂量为100mg的利托那韦。例如,所述患者可接受75mg洛那法尼QD以及100mg利托那韦QD。

[0012] 在一实施方式中,所述患者接受每日剂量为50mg的洛那法尼以及每日剂量为100mg的利托那韦。例如,所述患者可接受50mg洛那法尼QD以及100mg利托那韦QD。

[0013] 在一实施方式中,所述患者接受以50mg/天、75mg/天至150mg/天的每日剂量以BID或QD口服施用洛那法尼,且接受以100mg/天至200mg/天的每日剂量以BID或QD(例如100mg/天或200mg/天)口服施用利托那韦,其中所述治疗导致血清洛那法尼浓度为大于2000ng/ml,优选大于4000ng/ml,更优选在约3500ng/ml至约7500ng/ml的范围内。

[0014] 在一实施方式中,所述患者接受以75mg/天至150mg/天的每日剂量以BID或QD口服洛那法尼,可选地和促进剂(boosting agent)一起口服,其中所述治疗导致血清洛那法尼浓度为大于2000ng/ml,优选大于4000ng/ml,更优选在约3500ng/ml至约7500ng/ml的范围内。

[0015] 在一些实施方式中,在整个治疗过程中向所述患者施用洛那法尼和利托那韦或相似的促进剂,所述治疗延长至少30天,更经常至少60天或至少90天,甚至在大多数情况下延长至少120天,有时至少150天,和有时至少180天。在一些实施方式中,在病毒水平降低至低于31og HDV RNA拷贝/ml(低于1000拷贝/ml)或者低于检测水平之后一段时间(例如1-3个月或更长时间),停止给药。

[0016] 在一方面,在开始口服施用洛那法尼和利托那韦之前,使用至少一种GI调节剂,通常至少两种GI调节剂的组合(止吐药、抗腹泻药和抗酸剂中的一或多种)对患者进行预防性治疗。

[0017] 在另一方面,在施用所述GI调节剂的同时施用洛那法尼和利托那韦,并且洛那法尼被施用作为迟释制剂并在所述GI调节剂开始起作用之后释放。

[0018] 在下文中将更详细地描述本发明的这些和其它方面和实施方式。

[0019] 附图简要说明

[0020] 图1用图表举例说明了患者4、5和6的HDV RNA水平(拷贝/ml)的时间历程。参见实施例1。

[0021] 图2用图表举例说明了在用100mg洛那法尼BID治疗28天的患者中,与洛那法尼血清水平有关的在患者中的HDV RNA病毒载量。

[0022] 图3用图表举例说明了用给药剂量为200mg BID或300mg BID的洛那法尼治疗28天时间段的人类患者中的HDV RNA病毒滴度。参见实施例2。

[0023] 图4用图表举例说明了在用以实施例3中描述的给药剂量施用的洛那法尼和干扰

素治疗的患者中HDV RNA病毒滴度的变化。

[0024] 图5用图表举例说明了用给药剂量为100mg BID的洛那法尼和给药剂量为100mg QD的利托那韦治疗28天时间段的患者中的HDV RNA病毒滴度。参见实施例4。

[0025] 图6A用图表举例说明了在用以实施例5中描述的给药剂量施用的洛那法尼和利托那韦治疗28天时间段的患者中HDV RNA病毒滴度从归一化基线起的变化。

[0026] 图6B用图表举例说明了在用以实施例5中描述的给药剂量施用的洛那法尼和利托那韦治疗56天时间段的患者中HDV RNA病毒滴度的变化。

[0027] 图6C用图表举例说明了在用以实施例5中描述的给药剂量施用的洛那法尼和利托那韦治疗84天时间段的患者中HDV RNA病毒滴度的变化。

[0028] 图7用图表举例说明了较高的洛那法尼血清水平与HDV病毒载量之间呈负相关。

[0029] 图8用图表举例说明了较低的洛那法尼血清水平与HDV病毒载量之间的降低的相关性。

[0030] 图9用图表举例说明了洛那法尼血清浓度和病毒载量变化之间的关系。

[0031] 图10用图表举例说明了用洛那法尼和聚乙二醇化干扰素或洛那法尼和利托那韦治疗的患者中HDV RNA病毒滴度的变化。

[0032] 图11用图表举例说明了用洛那法尼和聚乙二醇化干扰素治疗的患者中ALT值的变化。

具体实施方式

[0033] 为方便读者阅读,将本发明详细说明内容分成了多个段。在阅读了该公开内容之后,如将对于本领域技术人员明显的是,在不背离本公开内容的范围或精神的情况下,描述的以及举例说明的各实施方式中的每一个具有分离的组成和特征,其可容易地区别于或组合其余若干实施方式的任意一个的特征(无论是描述于本公开内容的相同段或不同段)。任意记载的方法可以记载的事件的顺序或逻辑上可能的任意其它顺序实施。除非另有指明,否则本公开内容的实施方式将采用合成有机化学、生物化学、生物学、分子生物学、重组DNA技术、药理学等技术,这些技术均在本领域的技术范围内。在文献中已充分解释说明了这些技术。本公开内容不局限于描述的特定实施方式,且实践中本发明的实施方式当然可以不同于本文中描述的实施方式。

[0034] I. 定义

[0035] 由于本发明的范围将仅由所附的权利要求书进行限定,因此本文所使用的术语仅是为了描述特定的实施方式,且不旨在限制。除非另有定义,否则在本文中使用的所有技术术语和科技术语具有与本发明所属技术领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。在该说明书和随附的权利要求书中,除非相反的意图是明显的,否则将参考应被定义为具有以下含义的多个术语。在一些情况下,为了清楚和/或便捷参考,在本文中定义具有通常理解含义的术语,且在本文中包含的这样的定义不应被解释为表示实质上不同于如本领域中通常理解的术语的定义。

[0036] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术术语和科技术语具有与本发明所属技术领域中普通技术人员通常理解的含义相同的含义。虽然在本发明的实施或试验中可使用与本文描述的那些方法和材料类似或等同的任意方法和材料,但是现在描述的是优选的方

法、设备和材料。在本文中引用的所有技术出版物和专利出版物通过引用的方式整体并入本文中。在本文中没有任何内容被解释为承认本发明不能早于先前发明的该公开内容。

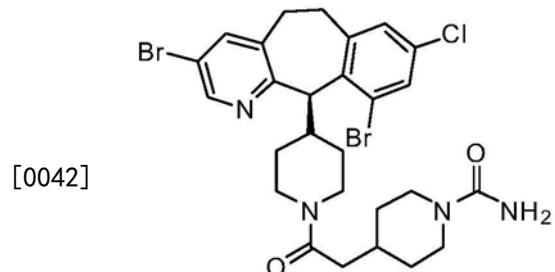
[0037] 所有的数值标号,例如pH,温度,时间,浓度,和分子量,包括范围,是近似值,其在适当情况下,以0.1或1.0为增量发生(+)或(-)的变化。虽然没有总是明确说明在所有数值标号前出现术语“约”,但是这是能理解的。

[0038] 除非本文另外明确指明,否则单数形式的“一”、“一个”和“该”包括复数对象。因此,例如,提及“一化合物”时,包括多个化合物。

[0039] 术语“施用”是指向诸如人类之类的宿主引入本公开内容的化合物、组合物或药剂。一种优选的施用药剂的途径是口服施用。其它途径是静脉施用和皮下施用。

[0040] 术语“包括”意指所述化合物、组合物和方法包括所记载的构成,但不排除其它构成。“基本上由…构成”,在用于限定化合物、组合物和方法时,将意指排除会显著影响所要求保护的发明的基本且新颖特征的其它构成。“由…构成”将意指排除未在该权利要求中具体指明的任意构成、步骤或成分。由这些过渡性术语的每一个所限定的实施方式均落入本发明的范围内。

[0041] 术语“洛那法尼”或“EBP994”,其商品名“Sarasar”(Schering),是指FTase抑制剂(法尼基转移酶抑制剂),4(2[4-[11R]-3,10-二溴-8-氯-6,11-二氢-5H苯并[5,6]-环庚并[1,2b]吡啶-11基]-哌啶基]-2-氧代乙基]-1-哌啶甲酰胺)(也称为Sch-66336或SCH 66336),具有以下显示的结构:



洛那法尼

[0043] 洛那法尼是结晶固体,熔点为约200°C,且是非吸湿性的。其分子量为638.7。在固体形态时,该化合物是热稳定的。在溶液中,其在中性pH值是稳定的,但是在酸性或碱性条件下会水解。其是水溶性差的三环化合物,在以结晶形式制剂时,导致在动物中低的且变化的生物利用度。已投入相当大的努力开发配方以改善口服生物利用度。除了原料药以外,用于以胶囊形式给药的洛那法尼的合适的制剂配方包括聚维酮、泊洛沙姆188、交联羧甲基纤维素钠、二氧化硅和硬脂酸镁。这些是市售产品中通常使用的安全且经充分试验过的辅料。

[0044] 术语人血清或血浆样本的“HDV RNA病毒载量”或“病毒载量”是指在给定量的人血清或血浆样本中的人HDV RNA的拷贝数。目前,有一种可商购的用于检测HDV RNA的检测方法(Quest Therapeutics),但是没有可商购的用于定量化临床样本中HDV RNA的临床检测方法。然而,在文献(例如Kodani等,2013,J.ViroL Methods,193(2),531;and Karatayli et al.,2014,J.Clin.ViroL,60(1),11)中报道的一些这样的试验方法利用实时定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测方法,用于定量化血清或血浆中的HDV RNA,并适合根据本发明的方法使用。在试验过程中产生的信号的量与在样本中HDV RNA的量成比例。将来自所

述检测样本的信号与系列稀释的定量化丁型肝炎RNA标准品的信号相比较，并计算基因组拷贝的拷贝数。

[0045] 术语“HDV感染”就人类(宿主)而言是指宿主受到HDV感染的事实。通常，HDV感染的人类宿主将具有HDV RNA的病毒载量为至少约 $2\log$ HDV-RNA拷贝/ml宿主血清或血浆或者 10^2 拷贝的HDV-RNA/ml宿主血清或血浆，通常为至少约 $3\log$ HDV-RNA拷贝/ml宿主血清或血浆或者 10^3 拷贝的HDV-RNA/ml宿主血清或血浆，以及通常，尤其对于未接受任何治疗的患者，为至少约 $4\log$ HDV-RNA拷贝/ml宿主血清或血浆或者 10^4 拷贝的HDV-RNA/ml宿主血清或血浆，例如，约 $4\log$ HDV-RNA拷贝/ml宿主血清或血浆至 $7\log$ HDV-RNA拷贝/ml宿主血清或血浆，或者 10^4 - 10^7 拷贝的HDV-RNA/ml宿主血清或血浆。

[0046] 术语“患者”、“宿主”或“受试者”可互换使用，并指感染HDV的人类，包括以前感染HDV且其体内已清除所述病毒的患者。

[0047] 术语“药物组合物”意味着包括适于施用给受试者的组合物。通常，“药物组合物”是无菌的，且优选不含能在受试者内引起不期望的应答的污染物(例如，在所述药物组合物中的所述化合物是医药级的)。药物组合物可以被设计成通过以下的多种不同给药途径施用至需要其的受试者或患者：口服、静脉给药、口腔含化给药、直肠给药、胃肠外给药、腹腔内给药、皮内给药、气管给药、肌内给药、皮下给药、吸入给药等。

[0048] 术语“药学上可接受的赋形剂”、“药学上可接受的稀释剂”、“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的佐剂”是指在制备药物组合物中有用的赋形剂、稀释剂、载体和/或佐剂，其通常是安全、无毒的且既不是生物学上也不是其它方面不期望的，并包括兽药用途和/或人类医药用途可接受的赋形剂、稀释剂、载体和佐剂。如在本说明书和权利要求书中使用的“药学可接受赋形剂、稀释剂、载体和/或佐剂”包括一或多种这样的赋形剂、稀释剂、载体和佐剂。本领域中已知多种药学上可接受的赋形剂，例如溶媒，佐剂，载体或稀释剂，以及辅助物质，例如pH调节剂和缓冲剂，张力调节剂，稳定剂，润湿剂等等。药学上可接受的赋形剂已充分描述于多种出版物中，包括例如A.Gennaro (2000) “Remington: The Science and Practice of Pharmacy,” 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 和Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc. 对于口服制剂，洛那法尼和/或利托那韦可单独应用或者应用于本发明的药剂配方中，所述药剂配方包括以下或基本上由以下组成或由以下组成以制造片剂、粉末、颗粒剂或胶囊：洛那法尼与适当的添加剂(例如，传统的添加剂，例如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉)的组合、与适当的粘合剂(例如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶)的组合、与适当的崩解剂(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉或者羧甲基纤维素钠)的组合、与适当的润滑剂(例如滑石或硬脂酸镁)的组合，以及必要时与稀释剂、缓冲剂、湿润剂、防腐剂和矫味剂的组合。

[0049] 术语“药学上可接受的盐”是指那些保留游离碱的生物有效性和任选其它性质且通过与包括以下的无机酸或有机酸发生反应获得的盐：例如盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，对甲苯磺酸，水杨酸，苹果酸，马来酸，琥珀酸，酒石酸，柠檬酸等等。在所述公开的药剂的实施方式形成盐的情况下，这些盐落入本发明公开内容的范围内。

除非另有指明,否则在提及本文的任意处方的药剂时,应被理解为包括提及该盐。

[0050] 如在本文中使用的术语“治疗有效量”是指被施用的所述药剂(其可以是指化合物、抑制剂和/或药物)的实施方式的量,其将治疗疾病、病症或病状至一定程度(例如缓解治疗的疾病(即感染)的一或多个症状),和/或是指将在一定程度上预防在治疗的受试者患有的或者有风险发展的所述疾病(即感染)的一或多个症状的量。

[0051] 术语“治疗”、“治疗”和“处理”被定义为使用药剂作用于疾病、病症或病状,以减少或减轻所述疾病、病症或病状的药理学作用和/或生理学作用和/或其症状。如本文所使用的“治疗”涵盖对人类受试者的疾病的任意治疗,并包括:(a)降低被确定为易患所述疾病但仍未诊断为受到该疾病感染的受试者中所述疾病的发病风险,(b)阻止所述疾病的发展,和/或(c)缓解所述疾病,即引起疾病消退和/或缓解一或多个疾病症状。“治疗”还意指包括递送抑制剂以提供药理效应,即使是在不患有疾病或病状的情况下所述递送亦涵盖在内。例如,“治疗”包括递送在受试者中提供增强的或期望的效果(例如降低病原体病毒载量、减少疾病症状等等)的疾病或病原体抑制剂。

[0052] 如本文所使用的术语“单元制剂”是指适于作为用于人类受试者的单一剂量的物理上独立的单元,每一单元包含预定量的一或多种化合物(例如,如本文所描述的抗病毒化合物)和药学上可接受的稀释剂、载体或溶媒,所述预定量计算为足以引起期望的治疗效果的量。

[0053] 如本文所使用的术语“口服制剂”是指口服施用的制剂,例如片剂、胶囊、凝胶胶囊(gel caps)、糖浆、酏剂和混悬剂。“固体口服制剂”包括片剂、胶囊、囊片等等。

[0054] 如本文所使用的术语“口服单元制剂”是指口服施用的单元制剂。

[0055] 本文所描述的任意活性药物成分的所有氘代类似物(如果一种化合物与另一种化合物(母化合物)不同之处仅是一或多个氢原子被替换成一或多个氘原子,则该化合物是所述母化合物的氘代类似物)在提及所述母化合物时也被涵盖在内,其中所述任意活性药物成分包括但不限于洛那法尼、利托那韦以及可比司他。

[0056] 在本公开内容的范围内可预见本文描述的任意药剂(包括但不限于洛那法尼、利托那韦、可比司他)和本文描述的任意其它活性药物(例如那些由于在多种取代基上的不对称碳原子而存在的药物,包括对映异构体形式(其即使在没有不对称碳原子时亦可存在)和非对映异构体形式)的所有立体异构体。本公开内容的所述化合物的各立体异构体可例如实质上不含其它异构体,或者可例如混合成外消旋体,或者与所有其它的或其它选定的立体异构体混合。本公开内容的所述化合物的立体中心可具有如由IUPAC 1974推荐中定义的S或R构型。

[0057] 术语“抗酸剂”是指减少胃酸分泌或减少胃酸分泌的作用的药剂,包括H2受体拮抗剂和质子泵抑制剂。

[0058] “H2受体拮抗剂”是用于阻断组胺对胃壁细胞的作用并使这些细胞减少产生酸的一类药物。H2拮抗剂用于治疗消化不良。

[0059] “5-HT3拮抗剂”是一类充当针对5-HT3受体的受体拮抗剂的药物,所述5-HT3受体是在与呕吐有关的包括迷走神经传入、孤束核(STN)和最后区的若干关键部分中发现的5-羟色胺受体亚型。5-羟色胺由小肠的肠嗜铬细胞在响应化学治疗剂时释放,并可(通过5-HT3受体)刺激迷走神经传入以引起呕吐反射。5-HT3受体拮抗剂通过抑制5-羟色胺结合5-

HTS受体,从而抑制呕吐和恶心。在所述STN和化学感受器触发区(CTZ)中发现了5-HT3受体在中枢神经系统(CNS)中的浓度最高,且5-HT3拮抗剂也可通过作用于这些部位来抑制呕吐和恶心。

[0060] “NK1”是位于中枢和外周神经系统的G蛋白偶联受体。该受体具有被称为P物质(SP)的占主导地位的配体。SP是神经肽,其由11个氨基酸组成,并传送和接收来自大脑的冲动和信息。在脑部呕吐中心发现高浓度的所述受体,导致在激活时引起呕吐反流。NK-1受体拮抗剂阻断经由NK1受体的信号发出。

[0061] “质子泵抑制剂”是一类抗分泌化合物,其通过特定抑制胃壁细胞分泌表面的H⁺/K⁺-ATP酶的酶系统来抑制胃酸分泌。由于该酶系统被认为是在胃粘膜中的酸(质子)泵,该系统的抑制剂阻断酸产生的最后步骤,因此该系统的抑制剂被定性为胃酸泵抑制剂。该效果与剂量有关,且引起基础的酸分泌的抑制和刺激(不管是何种刺激)引起的酸分泌的抑制。

[0062] “抗腹泻药”可以是两种类型中的任一种:那些使粪便增稠的药物和那些减缓肠痉挛的药物。增稠混合物(例如欧车前)吸收水。这有助于增大粪便体积并使其更硬实。抗痉挛抗腹泻药品通过作用于大肠肠肌层神经丛的μ-阿片受体,来减缓肠痉挛。通过减少肠肌层神经丛的活动,其进而降低肠壁的纵向和环形平滑肌的张力,物质停留在肠道的时间延长,使得从排泄物吸收出更多的水。抗痉挛药也减少结肠的集团运动并抑制胃结肠反射。

[0063] 术语“GI不耐受”分别是指腹泻、恶心和呕吐中的任一者或其组合。

[0064] II.介绍

[0065] 在一方面,本发明涉及通过联合施用异戊烯基转移酶抑制剂洛那法尼和CYP3A4抑制剂利托那韦,来治疗感染丁型肝炎病毒(HDV)的患者。虽然在W0 2011/088126中推荐使用洛那法尼来治疗HDV感染,(该专利文献的内容通过引用的方式并入本文中)但是该专利文献没有包括体内疗效数据且描述了宽范围的剂量(例如25-300mg/天)。如在下文中描述的,本发明人发现虽然以100mg BID施用洛那法尼持续28天会减少病毒载量,然而这种减少并不足以用于开发成治疗方法。较高剂量的洛那法尼耐受性差,并引起不可接受水平的不良事件。因此,在以200mg BID施用时,在治疗大约一个月之后洛那法尼的血清水平下降,很可能原因在于耐受性差、患者依从性差以及药物在通过胃肠道时的损失。在以300mg BID施用时,洛那法尼的血清水平低于预期水平,很可能又是由耐受性差所导致的。参见例如下文的表10。因此,尽管以100mg BID施用洛那法尼不是充分有效的,但是较高剂量与显著的GI-相关不良事件有关,使得该治疗不适于作为用于感染HDV的患者的常规治疗。

[0066] 本发明部分地产生于以下发现:根据本文描述的给药计划联合施用洛那法尼和利托那韦(“洛那法尼-利托那韦联合治疗”),可有效地治疗HDV,获得比洛那法尼单独治疗更优异的结局。意想不到的是,施用100mg洛那法尼BID和100mg利托那韦QD,导致在治疗56天之后,测量的洛那法尼血清浓度高于洛那法尼单独治疗所观察到的洛那法尼血清浓度,但是降低了不良事件的发生频率(参见,例如下文的表9和10)。进一步地,已发现洛那法尼-利托那韦联合治疗可辅以或组合GI调节剂的预防性施用(尤其是预防性施用止吐剂、抗腹泻药和抗酸剂中的一或多种),以改善患者的疗效。因此,本发明的一个方面涉及洛那法尼-利托那韦联合治疗与GI调节剂组合的预防性施用的组合。

[0067] 在一实施方式中,接受洛那法尼-利托那韦联合治疗的患者以下每日剂量接受洛那法尼:75-150mg/天,例如75mg/天,100mg/天,或150mg/天,并且以下每日剂量接受利

托那韦:100mg/天-200mg/天,例如100mg/天或200mg/天。可通过以QD或BID施用洛那法尼以及以QD或BID施用利托那韦,来获得前述剂量。在一种方法中,以BID施用洛那法尼,且以QD施用利托那韦。在一种方法中,均以BID施用洛那法尼和利托那韦。在一种方法中,均以QD施用洛那法尼和利托那韦。

[0068] III.HDV治疗

[0069] 本发明提供用于治疗与HDV感染有关的疾病的方法,其中通过口服施用洛那法尼和利托那韦(其可被称为“洛那法尼施用”,“洛那法尼-利托那韦联合治疗”等等)治疗感染HDV的患者。优选根据本文描述的剂量和给药计划施用洛那法尼和利托那韦。在一些实施方式中,所述感染HDV的患者接受使用一、二或三类或三类以上胃肠道(GI)调节剂的预防性治疗。在一些实施方式中,接受洛那法尼-利托那韦联合治疗的患者也接受干扰素治疗(例如, α -干扰素或 γ -干扰素)

[0070] 洛那法尼-利托那韦联合治疗的给药计划

[0071] 虽然已经对洛那法尼在实质固态瘤和血液系统恶性肿瘤、何奇森-吉尔福德综合症和慢性丁型肝炎病毒感染的治疗方面进行了调查研究,然而其并未被批准用于任何适应症。涉及到洛那法尼给药剂量的大多数报告是与向癌症患者联合施用洛那法尼和一或多种抗肿瘤药有关。

[0072] 利托那韦(由AbbVie, Inc.以商品名Norvir[®]上市销售)已作为抗逆转录病毒药物与其它抗病毒药物联合施用,治疗HIV-1感染的个体。参见Miller等,2015, Infection and Drug Resistance, 8:19-29。对于成人患者的HIV-1的治疗,推荐的利托那韦剂量为口服600mg,每日两次,需在进餐时服用。参见Norvir[®]药品说明书(package insert)。利托那韦还用作为药理增强剂或促进剂。药代动力学“促进剂”是指通过共同给予药理增强剂使得口服给药的药物的药理增强,所述药理增强剂使得这些药物更加有效。利托那韦已用于促进用于治疗HIV感染的蛋白酶的C_{max}。从所述药物的若干性质产生利托那韦的促进作用。利托那韦抑制代谢的两个关键阶段:

[0073] 首先,利托那韦抑制吸收期间的首关代谢。内衬于肠的肠上皮细胞包括CYP3A4和P-糖蛋白,CYP3A4是与药物代谢有关的关键细胞色素P450同工酶之一,且P-糖蛋白是外流性转运蛋白,可有效地将药物泵出肠壁并返回肠腔。利托那韦均抑制这些蛋白。因此,利托那韦与由P-糖蛋白转运的和/或通过肠上皮细胞CYP3A4代谢的药物的联合施用可增加被联合施用的药物的C_{max}。其次,利托那韦抑制肝中的CYP3A4,从而维持药物血浆半衰期。

[0074] 一些因素使其不可能预见且难以确定何种可接受剂量的利托那韦用作促进剂。

[0075] 首先,根据主要(即被联合施用的)药物(PD)的不同,利托那韦的促进作用可发生广泛且不可预见的变化。这已在Norvir[®]药品说明书(可获自FDA网站http://www.rxabbvie.com/pdf/norvirtab_pi.pdf)中举例说明,表明利托那韦与主要药物联合施用的效果是可以使主要药物(氟替卡松丙酸酯,以水性鼻喷雾剂进行投药)的AUC增加350倍至增加11倍(西地那非)至增加1.2倍(甲氧苄啶)。即使是在单一药物类别中也有巨大的变化。例如,在蛋白酶抑制剂的17个剂量范围药代动力学试验的宏研究(meta-study)中,Hill等用以下七个蛋白酶抑制剂评价了在每日50-800mg的剂量下利托那韦的促进作用:安普那韦、阿扎那韦、地瑞拉韦(darunavir)、茚地那韦、洛匹那韦、沙奎那韦和替拉那韦。Hill断定

利托那韦对茚地那韦、替拉那韦和洛匹那韦具有剂量依赖的促进作用。例如，“在利托那韦的剂量从50mg升高至100mg时，洛匹那韦的C_{min}大幅上升”。然而，利托那韦对地瑞拉韦或沙奎那韦的促进作用与其剂量无关。例如，利托那韦每日200mg的剂量对所述药物的血清暴露量的影响与每日100mg产生的影响相同(所述药物剂量为…200mg，每日一次，针对这些剂量，地瑞拉韦的血清暴露量类似于100mg每日一次的利托那韦)。类似地，沙奎那韦试验结果表明使用的利托那韦的剂量与获得的沙奎那韦的C_{max}或C_{min}之间无显著相关性。

[0076] 此外，肝炎患者中的药代动力学相对于其他治疗群体很可能更加不可预见。Li等报道了在慢性HBV感染个体中肝CYP3A4表达下调。虽然并未单独对HBV和HDV同时感染的患者亚群体进行研究，但是HDV阳性个体很可能发生CYP3A4下调。参见Li等, 2006, Zhonghua yi xue za zhi, 86:2703-2706.

[0077] 利托那韦还被报道可抑制在外周血淋巴细胞中发现的P-糖蛋白。参见Lucia等, 2001, J Acquir Immune Defic Syndr. 27:321-30。如果洛那法尼是P-糖蛋白的底物，则联合施用利托那韦可导致较少的洛那法尼被转运退出所述细胞，从而增加所述药物的细胞内半衰期。

[0078] 其次，相比于仅感染HBV的患者，HDV患者亚群体的特征是较高水平的肝硬化(大约60-70%的慢性丁型肝炎患者发展肝硬化)。HDV患者群体中的利托那韦药代动力学相对于其他群体将可能更加不可预见。

[0079] 在本发明之前向慢性HDV患者联合施用洛那法尼和利托那韦的治疗效果是未知的，且未见本发明之前的医疗文献描述对治疗慢性HDV感染患者有效的给药方案(例如，给药剂量和给药计划)。

[0080] 此外，先前也未确定施用洛那法尼以及联合施用洛那法尼和利托那韦的不良事件概况。腹泻、恶心和呕吐被报道均为施用洛那法尼(参见Schering IB)和施用利托那韦(参见Norvir Package Insert)的不良事件。在癌症患者中，200mg BID剂量的洛那法尼的特征是“良好的耐受性”。参见Hanrahan et al., 2009, “A phase II study of Lonafarnib (SCH66336) in patients with chemorefractory, advanced squamous cell carcinoma of the head and neck,” Am J Clin Oncol. 32:274-279(描述了针对复发性SCCHN在采用基于铂的治疗之后的洛那法尼治疗)和List et al., 2002, Blood, 100:789A(在晚期血液系统恶性肿瘤患者中200mg BID剂量的洛那法尼有良好的耐受性)。然而，向慢性HDV感染患者施用治疗有效水平的洛那法尼的不良事件概况是不为任何群体所知的，且洛那法尼-利托那韦联合治疗的不良事件概况亦不为任何群体所知。

[0081] 洛那法尼施用对于HDV感染的影响

[0082] 慢性丁型肝炎(HDV)患者群接受100mg洛那法尼BID治疗，持续28天，显示了HDV RNA水平从基线到最低点的平均变化为-0.74log HDV RNA拷贝/ml，与其比较的是接受安慰剂的患者的HDV RNA水平平均变化为-0.24log HDV RNA拷贝/ml。参见下文的实施例1。治疗期间洛那法尼的血浆水平范围是200ng/mL至1100ng/mL，并且在该研究中发现了具有较高血浆水平的洛那法尼的受试者在治疗期间HDV RNA滴度下降更多。参见图2。然而，需要病毒载量的下降更为稳健。

[0083] 如在下文实施例2中所描述的，向HDV感染患者施用较高剂量的洛那法尼导致病毒载量的减少更加巨大。在接受200mg BID洛那法尼治疗28天的患者中，病毒载量的平均变化

是-1.63HDV RNA拷贝/ml。在接受300mg BID洛那法尼治疗28天的患者中,病毒载量的平均变化是-2.00HDV RNA拷贝/ml。

[0084] 由此,我们得出的结论是相比于每日施用100mg BID洛那法尼,每日施用200mg BID洛那法尼引起HDV患者中优异的病毒载量下降。然而,以200mg/BID或300mg/BID施用洛那法尼导致显著的不良事件,其使得这些给药方案不适用于长期治疗。

[0085] 表1

[0086] 在接受洛那法尼或者洛那法尼和利托那韦的患者中28天后的病毒载量的变化

[0087]	在第28天血清 HDV RNA的平均 Log变化	N
[0088]	安慰剂	-0.24
	洛那法尼100 mg BID*	-0.74
	洛那法尼200 mg BID	-1.63
	洛那法尼300 mg BID	-2.00
	洛那法尼100 mg BID 和利 托那韦100 mg QD	-2.20

[0089] *洛那法尼的平均血浆水平范围是540ng/mL至890ng/mL

[0090] 洛那法尼-利托那韦施用对HDV感染的影响

[0091] 如在实施例5-10中示例说明的,洛那法尼-利托那韦联合治疗大幅降低HDV病毒载量,包括在一个案例中在第8周降低至不可检测水平。参见图5。因此,在本发明的多种方法中,分别连续每日,至少每日一次(QD),且在多种实施方式中每日两次(BID)口服施用洛那法尼和利托那韦。

[0092] 如图2中所示,HDV病毒载量下降,而洛那法尼血清浓度升高。还通过将血清洛那法尼浓度维持在约3500至5000ng/mL持续约21天的患者的病毒载量(参见图7)与将血清洛那法尼浓度维持在约1500至2500ng/mL持续约21天的患者的病毒载量(参见图7和8)相比较,示例性说明了接受洛那法尼-利托那韦联合治疗的患者中洛那法尼血清水平和病毒载量之间的相关性。还参见表9,其表明了在六周联合治疗之后具有最高洛那法尼血清水平的患者的病毒载量下降最多,且洛那法尼血清水平大于2000ng/mL的患者相比于具有血清水平低于2000ng/mL的患者通常在病毒载量方面具有更巨大幅度的下降,患者4是该趋势的一个例外。

[0093] 在某些实施方式中,根据导致血清洛那法尼水平大于2000ng/mL(例如大于4000ng/mL)的计划联合施用洛那法尼和利托那韦。在一些实施方式中,根据一计划联合施用洛那法尼和利托那韦,该计划导致血清洛那法尼水平在约3500ng/mL至约8500ng/mL的范围内(例如,约4500ng/mL至约7500ng/mL,约5000ng/mL至约6000ng/mL,约5500ng/mL至约6500ng/mL,约6000ng/mL至约7000ng/mL,或者约6500ng/mL至约7500ng/mL)或者在约

5000ng/mL至约7000ng/mL的范围内。

[0094] 如本文所使用的,可从定期(例如每周、每两周、每月或根据其它计划)获自受试者的血清样本测定血清洛那法尼水平或浓度,且可推导得到间隔期间的水平。例如,如果在4周获得的测量值为4000ng/mL,且在6周获得的测量值为6000ng/mL,为进行该分析,可得出的在间隔两周期间的血清水平是在4000至6000ng/mL范围内。在一些实施方式中,所述首次测定不早于在开始口服治疗之后一周。

[0095] 可使用包括放射性免疫测定法、色谱测定法、质谱分析等等的本领域已知的方法测定洛那法尼的血清水平。在本发明的一些实施方式中,使用蛋白沉淀法(乙腈)提取患者血清样本。然后将该样本装载在Waters CSH C18, 2.1x 50mm, 1.7μm柱上进行分离,然后在正离子模式下通过LC-MS/MS检测洛那法尼。洛那法尼的分析范围是1-2500ng/mL。

[0096] 示例性剂量

[0097] 仅是为了举例说明而非限制,在表2中给出了示例性剂量。通常在大约相同的时间(例如,同时或者在大约15分钟内相继)一起施用(例如患者自我给药)洛那法尼和利托那韦。

[0098] 表2

	实施方式1	实施方式2	实施方式3	实施方式4
洛那法尼剂量	75mg BID	50mg BID	75mg BID	100mg QD
利托那韦剂量	100mg BID	100mg BID	100mg QD	100mg QD

[0100] 表2(续)

	实施方式5	实施方式6	实施方式7	实施方式8
洛那法尼剂量	75mg QD	50mg QD	75mg QD	50mg QD
利托那韦剂量	100mg QD	100mg QD	100mg BID	100mg BID

[0102] 在表2中实施方式1-8的每一个可施用预防性GI调节剂(例如,止吐药、抗腹泻药和抗酸剂)。参见下文的第IV部分。

[0103] 在一些实施方式中,向所述患者施用洛那法尼和利托那韦(或者相似的促进剂,例如可比司他),且利托那韦剂量和EBP994剂量为至少100mg QD,持续至少30天,通常至少约60或甚至90天或更长时间,包括6个月至一年或更长时间。在一些实施方式中,在病毒水平已降低至不可检测水平之后一段时间(例如1至3个月或更长时间)以后,将中止给药。在一种方法中,洛那法尼/利托那韦的合适剂量包括100mg QD/50mg QD或BID,100mg QD/100mg QD或BID,100mg QD/150mg QD,持续至少30天,常常至少60天,典型地至少90天,或长于90天。在一种方法中,对人类丁型肝炎病毒(HDV)感染的治疗包括施用每日剂量为约100mg QD的洛那法尼,以及治疗有效量的CYP3A4抑制剂(例如,利托那韦或可比司他),持续至少约30天,从而治疗HDV感染。在一种方法中,以100mg QD施用利托那韦。

[0104] 剂量递增

[0105] 在一实施方式中,接受HDV感染治疗的患者接受洛那法尼的剂量递增给药方案,以增加患者对所述药物的耐受性,并最小化不良事件。在递增给药方案中每一给药剂量的施用的持续时间为1-4周,但是可由临床医生根据患者的应答作出调整(例如,加快)。例如,并非限制,最初的两周时间段可给予患者洛那法尼50mg BID,然后在第二个两周时间段给予75mg BID,接着在第三个两周时间段给予100mg BID,直到达到预定的期望最终剂量。典型

地,该递增剂量与适当剂量(例如100mg QD或BID)的利托那韦联合施用。

[0106] 治疗的持续时间

[0107] 患者可接受洛那法尼-利托那韦联合治疗持续预定的时间,不确定的时间或者直达到终点。可在每日连续的基础上持续治疗至少两至三个月。典型地治疗至少30天,通常至少60天或至少90天,甚至往往至少120天,有时至少150天,且有时至少180天。在一些实施方式中,治疗持续至少6个月至一年。在其它实施方式中,治疗持续患者余生或直至施用不再有效维持病毒在足够低的水平以提供有意义的治疗效益。

[0108] 在一些实施方式中,如本文所公开的治疗持续一段时间,直到HDV RNA水平低于31og HDV RNA拷贝/mL(低于1000拷贝/mL),或有时直至HDV RNA水平低于21og HDV RNA拷贝/mL(低于100拷贝/mL)或低于所述检测水平。在一些情况下,在病毒载量已下降至可接受的低水平(例如不可检测的水平)之后,治疗可持续一段时间(例如1-3个月或更长时间)。

[0109] 在一些情况下,持续治疗直到在患者中观察到“肝炎急性发作”或者“ALT急性发作”。肝炎急性发作(或急性加重期)是血清丙氨酸转氨酶(ALT)突然升高超过正常值的上限(约40U/mL,在慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染中观察到)的五倍。HBV患者中的HBV急性发作是由HLA-I限制的细胞毒性T淋巴细胞(CTL)介导的免疫应答及其下游机制所引起。较高ALT水平反映了更稳健的HBV免疫清除。参见Liaw, 2003, “Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy,” J Gastroenterol Hepatol 18:246-52。虽然先前并未报道响应抗HDV治疗时的肝炎急性发作,但是观察到在响应本文所描述的洛那法尼-利托那韦联合治疗时的急性发作适应症。例如,接受口服施用洛那法尼100mg BID和利托那韦50mg BID持续12周的两位患者显示了ALT急性发作,该急性发作的特征是ALT水平比正常个体高10-20倍。在接受洛那法尼200mg BID或300mg BID的单独治疗的一些患者中也观察到ALT急性发作。在HDV患者中观察到急性发作表明以本文描述的剂量进行利托那韦和洛那法尼的联合治疗可具有空前的治疗效果。

[0110] IV.利用胃肠道调节疗法的预防法

[0111] 如在实施例中描述的,接受洛那法尼单独治疗和洛那法尼-利托那韦治疗的HDV感染患者出现了胃肠道(GI)不良事件。胃肠道(GI)不良事件在法尼基转移酶类化合物中是常见的。GI不耐受也是利托那韦的已知副作用,其在用作为蛋白酶抑制剂时可以1200mg/天的剂量给药。然而,并未预见在HBV患者(尤其给予相对适度剂量的洛那法尼和利托那韦)中这些症状的严重性和持久性。用于治疗胃肠道刺激的药剂包括止吐剂、抗酸剂(H2-受体拮抗剂和质子泵抑制剂)和抗腹泻药。在表3中列出了示例性药剂(用于举例说明,且并非限制)。

[0112] 根据本发明的所述方法,洛那法尼与止吐剂、抗酸剂(H2-受体拮抗剂和质子泵抑制剂)和/或抗腹泻药中的至少一种、至少两种或至少三种组合使用,以使患者在洛那法尼治疗的时候具有持续的顺应性。在一实施方式中,施用抗腹泻药。在一实施方式中,施用抗腹泻药和抗酸剂。在一实施方式中,施用抗腹泻药和止吐剂。在一实施方式中,施用抗腹泻药、抗酸剂和止吐剂。在一实施方式中,抗腹泻药是复方地芬诺酯(lomotil)(阿托品/氯苯哌酯)和/或抗酸剂是法莫替丁和/或止吐剂是奥丹西隆。

[0113] 表3

[0114] 示例性GI调节剂

类别	示例性药剂
[0115]	<u>止吐剂</u> <u>5-HT₃拮抗剂</u> (例如, 奥丹西隆(Zofran [®]), 曲匹西隆(Navoban [®]), 格雷西隆(Kytril [®]), 帕洛诺司琼(Aloxi [®]), 和多拉司琼(Anzemet [®]))和 <u>NK1受体拮抗剂</u> (例如阿瑞吡坦(Emend [®]), 卡索匹坦, 和福沙吡坦(Emend [®] IV))。
	<u>抗酸剂</u> <u>H2-受体拮抗剂</u> (例如雷尼替丁(Zantac [®]), 法莫替丁(Pepcid [®]), 西咪替丁(Tagamet [®])和尼扎替丁(Axid [®])以及 <u>质子泵抑制剂</u> (例如奥美拉唑(Prilosec [®]), 奥美拉唑/碳酸氢钠(Zegerid [®]), 埃索美拉唑镁(Nexium [®]), 埃索美拉唑锶, 兰索拉唑(Prevacid [®]), 右兰索拉唑(Dexilant [®]), 雷贝拉唑, 以及泮托拉唑钠(Protonix [®])))。
	<u>抗腹泻药</u> 阿托品/氯苯哌酯(Lomotil [®] , Loxon [®]), 盐酸洛哌丁胺(Imodium [®]), 和次水杨酸铋(Kaopectate [®] , Pepto-Bismol [®])。

[0116] 在一种方法中,(在响应症状时)按需施用GI调节治疗剂。在一种方法中,预防性施用GI调节治疗剂。如本文中所使用的,“预防性”是指在无症状或在发展症状之前向患者给药。通常预防性治疗需要在洛那法尼治疗过程中根据固定计划(例如每日)给药。

[0117] 在一种方法中,预防性治疗包括施用奥丹西隆(止吐剂)、复方地芬诺酯(阿托品/氯苯哌酯)(抗腹泻药)和法莫替丁(抗酸剂)。例如,可以8mg BID施用奥丹西隆,可以5mg QID或5mg BID施用复方地芬诺酯(阿托品/氯苯哌酯),以及可以20mg BID施用法莫替丁。

[0118] 在一种方法中,在施用洛那法尼之前每日施用所述GI调节剂。在一种方法中,在施用洛那法尼治疗之前30分钟至两小时,施用GI调节剂。

[0119] 在一种方法中,在施用洛那法尼的同时,每日施用GI调节剂,但是洛那法尼(和任选的利托那韦)施用作为迟释制剂(例如包括肠溶包衣),使得在洛那法尼释放之前GI调节剂开始起作用。

[0120] GI调节剂的预防性给药通常持续洛那法尼治疗的整个过程。

[0121] 在一种方法中,在洛那法尼给药的第一天开始预防性施用GI调节剂。在另一种方法中,在开始口服洛那法尼-利托那韦治疗之前,开始施用一或多种GI调节剂。例如,在一实施方式中,在开始洛那法尼治疗的前一天,患者服用奥丹西隆。在一种方法中,在开始口服洛那法尼-利托那韦治疗之前大于一天,开始施用一或多种GI调节剂。

[0122] 在一优选实施方式中,根据BID或QD计划施用GI调节剂。

[0123] H2-受体拮抗剂

[0124] 在这些GI调节治疗剂的一个实施方式中,该GI调节治疗剂是H2-受体拮抗剂。在这些GI调节治疗剂的一个实施方式中,雷尼替丁(Zantac[®])的施用为以150mg每日两次的剂量、至多150mg每日四次的剂量施用,持续洛那法尼治疗的整个过程。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,法莫替丁(Pepcid[®])的施用为以40mg每日一次的剂量、至多20mg每日两次的剂量、至多40mg每日两次的剂量施用,持续洛那法尼治疗的整个过程。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,西咪替丁(Tagamet[®])的施用为以400mg每日一次的剂量、至多800mg每日一次的剂量、至多1600mg每日一次的剂量、至多800mg每日两次的剂量、至多

300mg每日四次的剂量、至多400mg每日两次的剂量、至多600mg每日四次的剂量施用,持续洛那法尼治疗的整个过程。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,尼扎替丁(Axid[®])的施用为以150mg每日一次的剂量、至多300mg每日一次的剂量、至多150mg每日两次的剂量施用,持续洛那法尼治疗的整个过程。

[0125] 5-HT₃拮抗剂

[0126] 在这些GI调节治疗剂的一个实施方式中,该治疗剂是5-HT₃受体拮抗剂。在这些GI调节治疗剂的一个实施方式中,奥丹西隆(Zofran[®])的施用为在开始洛那法尼治疗之前30分钟至两小时,以8mg每日一次的剂量、至多8mg每日两次的剂量、至多8mg每日三次的剂量施用。在该实施方式中,给药持续至少洛那法尼治疗的整个过程。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,在开始洛那法尼治疗之前至多1小时给药,以2mg或者1mg每日两次施用格拉司琼(口服Kytril[®])。在该实施方式中,给药持续至少洛那法尼治疗的整个过程。

[0127] NK1受体拮抗剂

[0128] 在这些GI调节治疗剂的一个实施方式中,该GI调节治疗剂是NK1受体拮抗剂。在这些GI调节治疗剂的一个实施方式中,以三日治疗的形式联合施用阿瑞吡坦(Emend[®])与5-HT₃受体拮抗剂和皮质类固醇,包括:第一天,在开始洛那法尼治疗之前一小时施用125mg剂量阿瑞吡坦,然后在第二天和第三天施用80mg剂量。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,以单日治疗的形式施用福沙吡坦(Emend[®] IV)与5-HT₃受体拮抗剂和皮质类固醇(地塞米松),包括:在开始洛那法尼治疗之前至多30分钟给予一次150mg剂量的福沙吡坦,然后给予单次12mg剂量的地塞米松和单次剂量的5-HT₃受体拮抗剂(例如奥丹西隆);在第一天,在开始洛那法尼治疗之前至多30分钟给予至多单次150mg剂量的福沙吡坦,然后给予单次8mg剂量的地塞米松和单次剂量的5-HT₃受体拮抗剂(例如奥丹西隆),以及在第二天至第四天给予单次8mg剂量的地塞米松。

[0129] 质子泵抑制剂

[0130] 在这些GI调节治疗剂的一个实施方式中,该GI调节治疗剂是质子泵抑制剂(PPI)。在这些GI调节治疗剂的一个实施方式中,在开始洛那法尼治疗之前至多四天,联合施用奥美拉唑(Prilosec[®])和抗酸剂,奥美拉唑的给药剂量为20mg每日一次、至多40mg每日一次,持续洛那法尼治疗的整个过程。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,奥美拉唑/碳酸氢钠(Zegerid[®])的施用为在进餐开始前以及在开始洛那法尼治疗之前至少一小时,以20mg每日一次、至多40mg每日一次的剂量施用,持续洛那法尼治疗的整个过程。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,埃索美拉唑镁(Nexium[®])的施用为在开始洛那法尼治疗之前至少一小时,以20mg每日一次、至多40mg每日一次、至多40mg每日两次的剂量施用,持续洛那法尼治疗的整个过程。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,埃索美拉唑镁的施用为在开始洛那法尼治疗之前至少一小时,以24.65mg每日一次、至多49.3mg每日一次、至多49.3mg每日两次的剂量施用,持续洛那法尼治疗的整个过程。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,兰索拉唑(Prevacid[®])的施用为在开始洛那法尼治疗之前至多两小时,以

15mg每日一次的兰索拉唑剂量,至多30mg每日一次,至多60mg每日一次,至多30mg每日两次的剂量施用并持续至多14天,至多30mg每日三次的剂量施用并持续洛那法尼治疗的整个过程。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,右兰索拉唑(Dexilant[®])的施用为在开始洛那法尼治疗之前至多两小时,以30mg每日一次的右兰索拉唑剂量,至多60mg每日一次的剂量施用并持续洛那法尼治疗的整个过程。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,泮托拉唑钠(Protonix[®])的施用是在开始洛那法尼治疗之前至多七天,以40mg每日一次的剂量,至多40mg每日两次的剂量施用并持续洛那法尼治疗的整个过程。

[0131] 在本发明的一些实施方式中,所述GI调节治疗包括施用根据其对CYP3A4的抑制作用而选定的质子泵抑制剂(PPI)。PPI-介导的抑制可有助于维持治疗有效的洛那法尼血清水平。这样的抑制剂PPI包括但不限于奥美拉唑和雷贝拉唑。

[0132] 抗腹泻药

[0133] 在这些GI调节治疗剂的一个实施方式中,该治疗剂是抗腹泻药。在这些GI调节治疗剂的一个实施方式中,阿托品/氰苯哌酯(Lomotil[®], Loxon[®])的施用为以两片Lomotil片剂每日四次的剂量或者10ml Lomotil[®]液体制剂每日四次(20mg/天)的剂量施用直至已达到初始控制,之后给药剂量可减少至低至每日5mg(两片片剂或10ml液体制剂)。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,盐酸洛哌丁胺(Imodium[®])的施用为在每次未成形粪便之后施用4mg(两粒胶囊)然后2mg(一粒胶囊)的剂量,至多16mg(八粒胶囊)的剂量。在这些GI调节治疗剂的另一个实施方式中,次水杨酸铋(Kaopectate[®], Pepto-Bismol[®])的施用为根据需要每30分钟至一小时施用2片片剂或30ml,在24小时内至多八个剂量。

[0134] V. 药物组合物和单元制剂

[0135] 本发明提供用于提供洛那法尼和利托那韦联合治疗的药物组合物。在一种方法中,洛那法尼和利托那韦的联合施用与一种、两种或三种GI稳定剂的预防性施用组合,如上文部分IV中所讨论的。在一种方法中,洛那法尼和利托那韦的联合施用与干扰素联合治疗组合,如在下文部分VII中所讨论的。

[0136] 通常,洛那法尼和利托那韦被配制用于口服给药并被口服施用。然而,本发明提供用于通过采用一或多种其它诸如IV或皮下(SQ)制剂给药的途径向人类施用洛那法尼和/或利托那韦用于治疗HDV感染的方法和组合物。作为另一实例,本发明的所述方法可使用贴剂技术(尤其是采用微针的贴剂技术)进行皮下施用所述药物而得以实施。非口服给药可避免或至少减轻GI和其它副作用。可采用包括全身给药途径和局部给药途径的其它适于递送药物的途径。

[0137] 在一些实施方式中,可以口服施用固体剂型(例如胶囊、囊片、片剂等)的洛那法尼和/或利托那韦。在一些实施方式中,可以口服施用包括液体的软胶囊形式的洛那法尼和/或利托那韦。在一些实施方式中,可以液体剂型(口服混悬剂、糖浆或酏剂)或组合(例如洛那法尼片剂和利托那韦溶液剂)施用药剂。可提供用于口服给药的液体剂型,其中每一剂量单位(例如一茶匙容量、一汤匙容量、毫升等)包含预定量的包含洛那法尼和/或利托那韦的所述组合物。

[0138] 洛那法尼和利托那韦可独立地(作为独立的单元制剂)联合用药,或者洛那法尼和利托那韦可被组合在包括洛那法尼和利托那韦二者的口服单元制剂中。在作为独立的单元制剂给药时,典型地洛那法尼和利托那韦剂量在大约同一时间(例如同时或在大约3分钟内相继,或替代地,在大约10、30或60分钟内相继)施用(例如自我给药)。在一些实施方式中,在施用洛那法尼之前施用利托那韦。

[0139] 虽然洛那法尼已被制成50mg、75mg、和100mg胶囊,但是制备具有不同含量的所述活性成分的制剂是在本领域技术人员的能力之内。在一实施方式中,本发明的药物配方包括被配制成用于口服给药的包含50mg、75mg或100mg的单元制剂的洛那法尼。如果采用盐或溶剂化物,本领域技术人员容易理解的是将需要等效较大的量。

[0140] 虽然市售的利托那韦为100mg片剂、100mg软胶囊和80-mg/mL口服溶液剂,但是本领域技术人员能制备具有不同含量的所述活性成分的制剂。在多种实施方式中,在本发明所述方法中有用的单元制剂包含50mg或10mg。如果采用盐或溶剂化物,本领域技术人员容易理解的是将需要等效较大的量。

[0141] 在本发明的一些实施方式中,以在同一制剂(即,“共制剂”)中的形式递送洛那法尼和利托那韦。例如,制剂可包含洛那法尼和利托那韦(连同赋形剂和辅助剂)。不受限制的是,洛那法尼和利托那韦可提供为混合物、多颗粒制剂(其可包括在包括利托那韦的基质中小颗粒洛那法尼、双层制剂、包芯片制剂(table-within-table formulation)等。这样用于联合用药的制剂是众所周知的(参见,例如US 20090142393, US 20080021078, WO2009042960)。包含洛那法尼和利托那韦液体制剂还可用于联合用药。

[0142] 洛那法尼和/或利托那韦制剂可被配制用于包括立即释放和控制释放(例如延迟释放或持续释放)的限定的释放曲线。例如,洛那法尼可被配制用于延迟释放,且利托那韦可被配制用于立即释放(不管是否分开放药或者作为组合制剂给药)。

[0143] 如在部分IV中所描述的,在一种方法中,构思了接受洛那法尼的患者将接受GI调节剂中的一种或组合的预防性给药。在一种方法中,一或多种GI调节剂提供作为具有洛那法尼和/或利托那韦的共制剂。例如,不受限制的是,洛那法尼、利托那韦和GI调节剂可被配制成三层片剂。在另一种方法中,在一种常规药品包装(“共包装”)中提供一或多种GI调节剂,如在下文部分VI中所描述的。在一种方法中,所述一或多种GI调节剂被提供作为即释制剂,且洛那法尼(和可选地利托那韦)被提供为控释制剂。被配制具有不同释放行为的所述药剂可以多种组合形式共包装和/或共配制,条件是至少一种GI调节剂被配制用于快速释放,且洛那法尼被配制用于控制(例如延迟)释放。在一优选实施方式中,所述制剂允许通过使用使所述GI调节剂能在洛那法尼释放之前起作用的制剂,使患者能在基本上同一时间(例如同时或在大约5分钟内相继)自己施用洛那法尼和至少一种GI调节剂。采用这种方法,所述患者可具有预释放GI调节剂的益处,而无需增加患者每日必须自己服用治疗剂的次数。

[0144] 制备控制释放制剂或延迟释放制剂的方法是本领域众所周知的。在一些情况下,为了举例说明而非限制,用迟释剂配制洛那法尼和可选的利托那韦。在该制剂中的洛那法尼可在施用至受试者之后在延迟期间具有零释放或相对低释放的药物;然后在所述延迟期结束之后实现快速释放(“突释”)。延迟期通常是在约0.25至3小时范围内,更通常是在约0.5至2小时范围内。本领域中已知的多种方法提供通过例如扩散、膨胀、渗透性突释或渗透

溶蚀(例如,基于该药剂和加入的赋形剂的内部溶出);参见美国专利公开号US20110313009。

[0145] 在一些情况下,为了举例说明而非限制,所述延迟释放剂被设计为允许在暴露至体内限定的条件之后释放洛那法尼和/或利托那韦。在一实施方式中,所述延迟释放剂是允许在暴露至胃肠道的特性方面之后释放所述药物的肠溶释放剂。在一实施方式中,该肠溶释放剂是pH-敏感的且受到胃肠道内遇到的pH的变化所影响(pH敏感性释放)。所述肠溶材料通常在胃肠道pH保持不溶,然后允许在下游胃肠道(例如,通常为十二指肠,或者有时为结肠)的较高pH环境中释放活性成分。在另一实施方式中,所述肠溶材料包括可酶降解聚合物,其通过存在于下游胃肠道(尤其是结肠)中的细菌酶所降解。可选地,用被设计为在特定pH或以上时引起在约0.25-2小时内释放的pH-敏感肠溶材料配制单元制剂。在特定实施方式中,所述pH-敏感材料允许在暴露至约5.5或更高的pH时在1小时内释放至少80%的所述药物。在另一实施方式中,所述pH-敏感材料允许在暴露至约6或更高的pH时在1小时内释放至少80%的所述药物。

[0146] 用于肠溶释放制剂的材料(例如作为包衣)是本领域中众所周知的,例如那些描述于美国专利公开号US20110313009中的材料。也可使用不同肠溶材料的组合。还可采用使用不同聚合物的多层包衣。在一些实例中,所述肠溶材料导致在约0.25至约3小时的范围内(有时为约0.5至约4小时)的药物延迟释放。

[0147] 本领域技术人员可通过改变所述肠溶层包衣重量和组成调节在从肠溶包衣多颗粒的延迟突释之前的延迟期。例如,在胃中的时间是<4小时且在所述制剂离开所述胃之后一些保护的量(1-3小时)是期望的情况下,那么可制备适当水平的包衣,其提供在给药和药物释放之间至多4小时的保护。为了鉴定正确的包衣重量,从流化床包衣机抽取一定包衣重量范围内的多颗粒样本,并通过体外溶出进行测试,以确定适当的包衣水平。基于这些结果,将选择正确的包衣重量。可在美国专利号US6,627,223中获得肠溶包衣多颗粒的实例。

[0148] 洛那法尼和/或利托那韦可混合(例如,掺和、混杂或在连续相中混合)一或多种延迟释放剂,和/或包含在(例如被胶囊包封入或被包覆于)一或多种迟释剂中。例如,所述延迟突释制剂可以是包含洛那法尼和/或利托那韦的一或多种胶囊的形式。在其它情况下,洛那法尼和/或利托那韦可以是用迟释剂包覆的多颗粒形式,例如颗粒,微粒(微珠)或纳米粒,。

[0149] 适于口服给药的药物制剂和单元制剂尤其对慢性病症治疗和其中患者自我施用所述药物的治疗是有用的。然而,如上面所指出的,在一些情况下(包括但不限于急性感染和致命病症,尤其是那些需要住院治疗的病症)静脉制剂是期望的,且本发明也提供这样的制剂。本发明提供药物配方,其中根据本发明可通过将洛那法尼和/或利托那韦溶于、悬浮或乳化于水性或非水性溶剂中(例如植物油或其它类似的油、合成的脂肪酸甘油酯、高级脂肪酸的酯或丙二醇),且需要时与常规添加剂(例如增溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂)一起,将洛那法尼和/或利托那韦配制成注射制剂。用于注射或静脉给药的单元制剂可包括在组合物中可包含在组合物中作为在无菌水、生理盐水或其它药学上可接受载体中的溶液。在本文中提供用于洛那法尼和/或利托那韦单元制剂的适当量的活性药物成分。

[0150] VI. 试剂盒和包装

[0151] 在治疗HDV患者中采用的洛那法尼、利托那韦和可选的一或多种GI调节剂可在药品包装中被递送至HDV患者。这样的包装目的是为患者提供改进的方便性和对治疗计划的依从性。通常该包装包括纸(纸板)或塑料。

[0152] 在一实施方式中,所述递送包装包括限定的治疗有效剂量的组合在单一单元制剂中或者作为独立单位剂量的洛那法尼和利托那韦。每一种药物的剂量(例如,以mg表示)以及所述单元制剂的形式(例如,片剂、胶囊、立即释放、延迟释放等)可以是本文所推荐的任意内容。

[0153] 在一种方法中,所述包装包括适于多日给药的多剂量药品,例如一周或一个月。在一优选的方法中,在多日包装中,用于每次施用(例如,用于QD给药的每日一次,用于BID给药的每日两次,等)的所述多剂量药品(例如片剂)与有待在不同的天数或不同时间施用的多剂量药品分开。

[0154] 在另一实施方式中,所述包装包括限定的治疗有效剂量的洛那法尼、利托那韦或洛那法尼和利托那韦的组合以及一或多种GI调节剂,它们被组合在单一包装内,但是被彼此分隔在所述包装内的独立隔室中。

[0155] VII. 干扰素联合治疗

[0156] 目前治疗HBV感染和/或HBV和HDV共同感染的医疗实践操作有时采用 α -干扰素或 γ -干扰素单独治疗(包括采用干扰素 α -2a或聚乙二醇化干扰素的治疗,包括(Roche上市销售的)Pegasys,或者(Merck上市销售的)PEG-Intron,或者采用 α -干扰素与核昔或核昔类似物(例如,阿德福韦(Hepsera[®]),恩替卡韦(Baraclude[®]),拉米夫定(Epivir-HBV[®], Heptovir[®], Heptodin[®]),替比夫定(Tyzeka[®]),替诺福韦(Viread[®]),和利巴韦林(例如Rebetol[®]或Copegus[®]))的联合治疗。根据本发明的所述方法,洛那法尼与这些标准治疗剂中的一种组合来治疗HDV感染(即,HBV和HDV共同感染)。在一实施方式中,洛那法尼与其它药剂(例如 α -干扰素和利托那韦)组合给药,洛那法尼剂量为100mg QD。在一实施方式中,本发明提供通过联合施用至少100mg洛那法尼QD或BID以及干扰素或利托那韦来治疗HDV感染的方法。

[0157] 因此,在一种方法中,接受洛那法尼(例如,洛那法尼与诸如利托那韦的促进剂的组合)的患者也接受干扰素(例如 α -干扰素)的治疗。在一些实施方式中,向所述患者施用洛那法尼和 α -干扰素,且洛那法尼剂量为至少约50mg BID或至少或约75mg BID或QD。在一些实施方式中,所述洛那法尼剂量为100mg BID。在一些实施方式中,洛那法尼和 α -干扰素的施用是同时进行的。在一些实施方式中,洛那法尼和 α -干扰素的施用是相继进行的。在一些实施方式中, α -干扰素是聚乙二醇化干扰素(在下文中为“Pegasys”)。因此,可以预期的是接受洛那法尼-利托那韦联合治疗的HDV-感染患者还可接受干扰素的治疗。

[0158] 洛那法尼与其它药剂(例如 α -干扰素和利托那韦(Norvir))的联合用药提供了以低剂量和/或减少的给药频率进行的有效治疗。因此,在一些情况下,向患者施用洛那法尼、利托那韦和 α -干扰素。在一些实施方式中,每周施用Pegasys。在一些实施方式中,以每周180微克的剂量施用聚乙二醇化干扰素(Pegasys)。在这些实施方式中,洛那法尼和干扰素的施用持续至少30天,通常至少约60或甚至90天或更长,包括6个月至一年或更长。在一种方法中,施用将持续约30天,更典型30或60天,且通常长达6个月、9个月和12个月。在一些实施方式中,在病毒水平降低至不可检测水平一段时间(例如1至3个月或更长时间)之后将停

止给药。

[0159] 干扰素

[0160] 基于通过其传导信号的受体类型，人类干扰素已被分成三种主要类型。在多种实施方式中，类型I-III中任一种的干扰素与洛那法尼联合施用，治疗HDV感染。所有类型I IFN结合特定的细胞表面受体复合物(被称为IFN- α 受体(IFNAR))，其由IFNAR1和IFNAR2链组成。在人类中存在的类型I干扰素是IFN- α ，IFN- β ，IFN- ϵ 和IFN- ω 。类型II IFN结合由IFNAR1和IFNAR2链组成的IFN- ω 受体(IFNAR)。人类的类型II干扰素是IFN- γ 。最近分类的类型III干扰素组由三种IFN- λ 分子组成，称为IFN- λ 1、IFN- λ 2和IFN- λ 3(也分别称为IL29、IL28A和IL28B)。这些IFN通过由IL10R2(也称为CRF2-4)和IFNLR1(也称为CRF2-12)组成的受体复合物传导信号。

[0161] 因此，本发明提供联合治疗方法，其中 α -干扰素或 γ -干扰素与洛那法尼组合使用。在本文中使用的术语“ α -干扰素”或“IFN- α ”以及“ λ -干扰素”或“IFN- λ ”是指相关的多肽家族，其抑制病毒复制和细胞增殖以及调节免疫应答。术语“IFN- α ”包括天然存在的IFN- α ；合成的IFN- α ；衍生的IFN- α (例如，聚乙二醇化的IFN- α ，糖基化的IFN- α 等)；以及天然存在的或合成的IFN- α 的类似物。术语“IFN- α ”还包括复合干扰素- α (consensus IFN- α)。因此，基本上任意的具有抗病毒特性的IFN- α 或IFN- λ (如上描述的天然存在的IFN- α)可用于本发明的组合治疗。

[0162] 用于本发明的合适的干扰素包括但不限于聚乙二醇化的IFN- α -2a，聚乙二醇化的IFN- α -2b，复合IFN和IFN- λ 。

[0163] 术语“IFN- α ”包括被衍生(例如，相对于天然存在的肽被化学修饰)成改变一些性质(例如血清半衰期)的IFN- α 衍生物。因此，术语“IFN- α ”包括被衍生具有聚乙二醇的IFN- α (“聚乙二醇化的IFN- α ”)等。聚乙二醇化的IFN- α 及制备其的方法描述于例如美国专利号US5,382,657、US5,951,974和US5,981,709中。聚乙二醇化的IFN- α 包括PEG和以上描述的IFN- α 分子任一种的偶联物，包括但不限于PEG与干扰素 α -2a的偶联物(Roferon, Hoffman La-Roche, Nutley, N.J.)、PEG与干扰素 α -2b的偶联物(Intron, Schering-Plough, Madison, N.J.)、PEG与干扰素 α -2c的偶联物(Berofor Alpha, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)、以及通过确定天然存在的干扰素- α 的共有序列来定义的复合干扰素(*Infergen*[®], InterMune, Inc., Brisbane, CA.)。

[0164] 因此，在本发明的联合治疗的一些实施方式中，已用一或多个聚乙二醇部分修饰了干扰素- α ，即，聚乙二醇化。聚乙二醇化的干扰素的两种形式，peginterferon α -2a(40kD)(Pegasys, Hoffmann-La Roche)和peginterferon α -2b(12kD)(PegIntron, Merck)可商购获得，它们在药代动力学、病毒动力学、耐受性概况以及因而给药剂量方面有所不同。

[0165] peginterferon α -2a(Pegasys)由共价连接至40kD分枝型聚乙二醇(PEG)的干扰素 α -2a(\sim 20kD)所组成。该PEG部分通过稳定的酰胺键连接至赖氨酸，从而在单一位点连接至所述干扰素 α 部分。peginterferon α -2a具有大约60,000道尔顿的分子量。peginterferon α -2a的生物活性衍生自其干扰素 α -2a部分，其影响抵抗一些病毒的适应性和固有的免疫应答。该 α 干扰素结合至并激活肝细胞上的人类型I干扰素受体，其激活多种细胞内信号转导通路，最终导致干扰素刺激基因的表达，产生一系列抗病毒效果(例如阻断病毒蛋白合成和诱导病毒RNA突变)。与天然干扰素 α -2a相比，peginterferon α -2a具有持续的吸收、延迟的

清除。peginterferona-2a用作为固定的每周剂量。peginterferona-2a具有在注射后相对恒定的吸收,且主要分布在所述血液和器官中。

[0166] peginterferona-2b (PegIntron) 由共价连接至12kD线性聚乙二醇(PEG)的干扰素 α -2b组成。该分子的平均分子量为约31300道尔顿。peginterferona-2b主要由单聚乙二醇化物质(一PEG分子连接至一干扰素分子)与仅少量二聚乙二醇化物质组成。已鉴定了在干扰素分子上具有十四个不同的PEG连接位点。peginterferona-2b的生物活性衍生自其干扰素 α -2b部分,其影响抵抗一些病毒的适应性和固有的免疫应答。该 α 干扰素结合至并激活肝细胞上的人类型1干扰素受体,其激活多种细胞内信号转导通路,最终导致干扰素刺激基因的表达,产生一系列抗病毒效果(例如阻断病毒蛋白合成和诱导病毒RNA突变)。与天然干扰素 α -2b相比,peginterferona-2b具有持续的吸收、延迟的清除以及延长的半衰期。peginterferona-2b用作为根据患者的体重的每周剂量。peginterferona-2b具有快速的吸收,且在体内较广泛的分布。

[0167] 聚乙二醇化的IFN- α 多肽的PEG分子偶联至所述IFN- α 多肽的一或多个氨基酸侧链。在一实施方式中,所述聚乙二醇化的IFN- α 包含在仅一个氨基酸上的PEG部分。在另一实施方式中,所述聚乙二醇化的IFN- α 包含在两个或两个以上氨基酸上的PEG部分,例如所述IFN- α 包含连接至两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个或十四个不同的氨基酸残基的PEG部分。IFN- α 可通过氨基、巯基、羟基或羧基直接偶联至PEG(即,无需连接基团)。

[0168] 在HDV处理中已采用聚乙二醇化的干扰素作为单独治疗,尽管在治疗一年的那些患者中不超过四分之一清除HDV。本发明提供的联合治疗包括施用如本文提供的洛那法尼为直接抗病毒剂,以及诸如干扰素之类的免疫调节剂(可选地组合其它抗病毒药物)。示例的干扰素包括如上讨论的那些干扰素。在这些联合治疗的一个实施方式中,聚乙二醇化的干扰素 α -2a (Pegasys) 每周皮下(SQ) 施用,剂量为180微克(mcg) 或者135mcg (应用于对较高剂量产生负面反应的患者)。在这些联合治疗的另一实施方式中,聚乙二醇化的干扰素 α -2b (PegIntron) 每周给药,剂量为1.5mcg/kg/wk SQ。在这些方法的其它实施方式中,根据以下使用 α -干扰素:复合干扰素(Infergen),以9mcg至15mcg SQ施用,每日或每周三次;干扰素- α 2a重组体,以3MIU至9MIU SQ每周三次施用;干扰素- α 2b (Intron A) 重组体,以3MIU至25MIU SQ每周三次施用;以及聚乙二醇化的干扰素 λ (IL-28),以80mcg至240mcg SQ每周施用。

[0169] 术语“IFN- α ”还包括复合干扰素- α 。复合干扰素- α (也称为“CIFN”和“IFN-con”以及“复合干扰素”)包括但不限于在美国专利号US4,695,623和US4,897,471中公开的被指定为IFN-con1、IFN-con2和IFN-con3的氨基酸序列;以及通过确定天然存在的干扰素- α 的共有序列所限定的复合干扰素(例如, Infergen[®], Three Rivers Pharmaceuticals, Warrendale, PA)。IFN-con1是在所述Infergen[®] alfacon-1产品中的复合干扰素药剂。在本文中通过其商品名(Infergen[®])或其通用名(干扰素alfacon-1)提及所述Infergen[®]复合干扰素产品。可根据在前述专利中描述的或其它标准方法合成编码IFN-con的DNA序列。在一实施方式中,至少一种额外的治疗剂是CIFN。

[0170] 术语“IFN- λ ”包括IFN- λ 1、IFN- λ 2和IFN- λ 3。这些蛋白也分别被称为白介素-29

(IL-29)、IL-28A和IL-28B。这三种细胞因子共同地包括IFN的类型III亚群。基于多种原因,它们与类型I和类型II的IFN不同,包括:它们通过异二聚体受体复合物转导信号,而类型I或类型II的IFN使用不同的受体。虽然类型I IFN(IFN- α/β)和类型III IFN(IFN- λ)通过不同的受体复合物转导信号,但是它们在多种靶细胞中激活相同的细胞内信号传导通路以及多种相同的生物活性,包括抗病毒活性。可以任意治疗上合适的剂量,包括但不限于80、120或180mcg QW,施用干扰素- λ 。

[0171] 在本发明的联合治疗的多种实施方式中,采用包含IFN- α 和异源多肽的融合多肽。合适的IFN- α 融合多肽包括但不限于Albuferon-alphaTM(人白蛋白和IFN- α 的融合产物;Human Genome Sciences;参见,例如Osborn et al., 2002, J. Pharmacol. Exp. Therap. 303: 540–548)。还适合使用在本发明方法中的是IFN- α 的基因改组形式(gene-shuffled forms)。参见例如Masci et al., 2003, Curr. Oncol. Rep. 5:108–113.其它合适的干扰素包括Multiferon(Viragen), Medusa Interferon(Flamel Technology), Locteron(Octopus), 和Omega Interferon(Intarcia/Boehringer Ingelheim)。

[0172] 因此,在多种实施方式中,根据本发明,洛那法尼和干扰素联合给药,治疗HDV感染。在多种实施方式中,干扰素是聚乙二醇化的干扰素 α -2a或聚乙二醇化的干扰素 α -2b。洛那法尼/聚乙二醇化的干扰素 α -2a的合适剂量为100mg BID/180mcg QW。洛那法尼/聚乙二醇化的干扰素 α -2b的合适剂量为100mg BID/1.5mcg/kg患者体重QW。

[0173] VIII. 其它抗病毒治疗

[0174] 可以预见的是接受洛那法尼-利托那韦联合治疗的HDV感染患者还可接受其它抗病毒药剂(例如核苷和核苷类似物、用于治疗HBV感染的化合物和其它药剂)的治疗。

[0175] 核苷和核苷类似物

[0176] 在本文中描述的可用于与洛那法尼-利托那韦联合治疗组合施用的抗病毒核苷或核苷类似物包括例如阿德福韦(Hepsera[®]),恩替卡韦(Baraclude[®]),拉米夫定(Epivir-HBV[®], Heptovir[®], Heptodin[®]),替比夫定(Tyzeka[®]),替诺福韦(Viread[®]),和利巴韦林(例如Rebetol[®]或Copegus[®])。

[0177] 用于治疗HBV的化合物

[0178] 在本发明的多种联合治疗中,洛那法尼与针对HBV的抗病毒药物组合用于治疗HDV。抗HBV药物是目前被批准的除干扰素以外的药物,其抑制逆转录酶,且是核苷或核苷类似物。这些药物虽然有效抗HBV,但是由于它们没有降低HDV所需要来进行复制的HBsAg,因而它们不能有效抗HDV;然而,在应用于本发明所述的联合治疗时,可实现改善患者疗效。目前批准的抗HBV药物包括:干扰素 α (Intron A[®]),聚乙二醇化的干扰素(Pegasys[®]),拉米夫定(Epivir-HBV[®], Zeffix[®],或 Heptodin[®]),阿德福韦二匹伏酯(Hepsera[®]),恩替卡韦(Baraclude[®]),替比夫定(Tyzeka[®], Sebivo[®]),克拉夫定(Korea/Asia),替诺福韦(Viread[®])。Truvada[®]是替诺福韦和恩曲他滨的组合物,仍未获得批准,但是已在早期临床试验中显示有效降低HBV病毒滴度,以及在本发明所述联合治疗中是有用的。

[0179] 其它治疗化合物

[0180] 对根据本发明进行治疗的HDV-感染患者产生有益效果的可施用的其它治疗化合物包括核昔或核昔类似物;thiazolidine;蛋白酶抑制剂;聚合酶抑制剂;解旋酶抑制剂;C类 CpG Toll样受体7和/或9拮抗剂;两亲性螺旋干扰剂(*amphipathic helix disruptor*)或NS4B抑制剂;抑制素或其它HMG CoA还原酶抑制剂;免疫调节剂;抗炎药;第二异戊烯化抑制剂;亲环蛋白抑制剂;以及 α -葡糖昔酶抑制剂。

[0181] 其它治疗模式

[0182] 口服洛那法尼-利托那韦联合治疗可以是快速且完全清除HDV感染的治疗过程中的一个模式。因此,在本文中描述的所述治疗给药方案可以在其之前或之后进行补充疗法。

[0183] 举例而言,一些患者可能得益于初始IV输注洛那法尼,快速获得所述药物的高血水平,该水平可通过连续或定期IV输注一段时间(一至几天或可能一周)而得以维持,然后患者接受在本文中更具体描述的所述口服疗法。在这些实施方式中,对患者输注所述药物,获得与通过200mg BID给药(或较高剂量)获得的血清水平相关的治疗效果。在医师或其它医疗专业人员(例如在医院中)的照看下进行IV给药,以及进行预防性治疗,并监控以避免或减轻与在那些高剂量口服给药有关的AE,或者必要时停止IV给药。在其它实施方式中,提供将所述药物的治疗有效血液水平保持若干天或数周的所述药物的储库形式的皮下注射可用于获得与本文描述的用于口服治疗的那些相同的治疗有效结果。

[0184] IX. 可比司他用作为促进剂的用途

[0185] 虽然利托那韦是最广泛使用的CYP3A4抑制剂,但是本文描述的发现允许进行洛那法尼与CYP3A4抑制剂的联合治疗。在替代的方面,如在本文其它地方描述的,本发明提供其中药代动力学促进剂可比司他替代利托那韦与洛那法尼组合使用的实施方式。

[0186] 可比司他(由Gilead Sciences上市销售,商品名为Tybost[®])是CYP3A4的另一有效抑制剂。与利托那韦一样,其“增加”该酶的其它底物的血液水平,但是与利托那韦不同的是,其不具有抗病毒活性。此外,尽管它对负责分解一些药物的酶系统(CYP3A)具有显著的影响,但是它不影响可促成多种可能有害的药物相互作用的许多其它药物采用的其它酶系统。可比司他以其批准的或任意较低的剂量并组合任意剂量的洛那法尼且以本发明描述的给药频率有用地应用于本发明的所述联合治疗。

[0187] 在一方面,本发明构思了除了使用促进剂而不是利托那韦以外,使用本文描述的方法和组合物治疗HDV患者。在一实施方式中,所述促进剂是可比司他。在一些实施方式中,使用较低剂量的可比司他(例如50mg QD或50mg BID)。

[0188] 不受限制的,表4举例说明了用于洛那法尼-可比司他联合治疗的四种示例性给药计划(A-D)。可比司他以其批准的或任意较低的剂量并组合任意剂量的洛那法尼且以本发明描述的给药频率有用地应用于本发明的所述联合治疗。在替代的实施方式中,以较低的(例如75mg)和/或高频率(例如BID)的剂量施用可比司他。

[0189] 表4

[0190]

	A	B	C	D
洛那法尼给药剂量	75mg BID	50mg BID	50mg QD	75mg QD
可比司他给药剂量	150mg QD	150mg QD	150mg QD	150mg QD

[0191] 在另一实施方式中,以150mg每日一次施用可比司他(Tybost[®])。在一实施方式中,

可以100mg QD、100mg BID施用洛那法尼,且可选地如上文所描述的与干扰素联合用药。

[0192] X. 实施例

[0193] 实施例1.以BID施用100mg洛那法尼治疗HDV患者

[0194] 该实施例证实了洛那法尼在慢性HDV患者中减少HDVRNA水平的功效。根据以下治疗八个组1患者(均具有慢性HDV):具有慢性丁型肝炎(HDV)的六名患者(患者1、2、4、5、6和8)接受洛那法尼治疗,两名患者(患者3和7)施用安慰剂,持续28天。以100mg BID(口服给药)对在积极治疗组中的6名患者进行给药,持续28天。在洛那法尼积极治疗组中,HDV RNA水平从基线至最低点的平均变化是 $-0.74\log$ HDV RNA拷贝/mL,而在安慰剂组中,为 $-0.24\log$ HDV RNA拷贝/mL。

[0195] 患者4、5、6和8对治疗有反应,通过由在积极治疗期间定量血清HDV RNA水平从基线至最低点下降大于或等于 $0.5\log$ HDV RNA拷贝/mL所限定。参见表5(显示了在治疗期间和治疗后,每一患者的HDVRNA病毒载量的变化)和图1(显示了患者4、5和6的 \log HDV RNA拷贝/mL的时间历程)。患者4的HDV RNA水平从基线至所述治疗结束(EOT)时的变化是 $-1.34\log$ HDV RNA拷贝/mL。患者6的HDV RNA水平从基线至EOT时的变化是 $-1.41\log$ HDV RNA拷贝/mL。

[0196] 表5

[0197] 100mg BID洛那法尼单独治疗

[0198] 基线vs EOT on Rx vs Post

[0199]

	患者1	患者2	患者4	患者5	患者6	患者8	患者3	患者7
洛那法尼给药剂量(mg BID)	100	100	100	100	100	100	安慰剂	安慰剂
复合基线(log拷贝/mL)	7.33	8.08	7.77	8.59	8.78	7.19	7.29	8.33
log基线至EOT的变化	-0.20	-0.19	-1.34	-0.82	-1.41	-0.46	-0.29	-0.14
log基线至post-FU的变化	-0.10	+0.27	-0.16	-0.43	-1.63	+0.20	-0.10	-0.13

[0200] HDV RNA病毒载量与洛那法尼血浆浓度有关。

[0201] 图2举例说明了洛那法尼的血浆水平和病毒载量之间的相关性。具有较高的洛那法尼血浆水平的患者在治疗期间HDV RNA滴度较大下降。在治疗期间,血浆水平的范围是200ng/mL至1100ng/mL。

[0202] 治疗后病毒反弹

[0203] 在第28天停止洛那法尼治疗之后,患者4、5、和6显示了病毒反弹或者血清HDV RNA水平升高。在停止洛那法尼之后,患者4的HDV RNA水平升高 $1.71\log$ HDV RNA拷贝/mL。在停止洛那法尼之后,患者5的HDV RNA水平升高 $1.41\log$ HDV RNA拷贝/mL。在停止洛那法尼之后,患者6的HDV RNA水平升高。患者4、5和6显示了HDV RNA水平随后降低,起始于洛那法尼治疗停止之后约4-8周,这被认为归因于HDV RNA和HBV DNA之间的病毒对病毒动力学(virus to virus dynamics)。

[0204] 实施例2.以BID施用200mg和300mg洛那法尼治疗HDV患者

[0205] 以200mg BID或300mg BID的剂量治疗六名已知感染HDV的人类受试者,持续84天;这些受试者已被记录了基线HDV RNA病毒滴度的范围是 $5.81\log$ HDV RNA拷贝/mL至 $8.781\log$ HDV RNA拷贝/mL。

[0206] 28天治疗的效果

[0207] 在28天治疗结束时,在六名受试者中,对于200mg BID组,从基线至第28天病毒载

量的平均变化是 $-1.63\log$ 拷贝/mL,以及对于300mg BID组,为 $-2.00\log$ 拷贝/mL。参见表6和图3。

[0208] 表6

	300 mg BID 洛那法尼			200 mg BID 洛那法尼		
	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4	患者 5	患者 6
[0209]	HDV RNA 病毒载量基线 (\log 拷贝/mL)	5.8	7.7	7.66	8.78	6.06
	$\Delta \log$ 基线至第 28 天	-1.95	-1.97	-2.07	-1.85	-1.06
						-1.98

[0210] 第28天的结果证明了200mg BID和300mg BID给药计划具有比100mg BID给药计划优异的功效。然而,额外的功效是显著治疗效益所必需的。根据以BID施用200mg和300mg洛那法尼治疗HDV患者的结果,我们确定用于获得显著治疗效益的策略包括所述给药持续至少额外的30天或额外的60天或更长时间,并与促进剂联合用药。在一些实施方式中,促进剂单独或与干扰素组合使用可使患者能获得显著治疗效益,且利用的洛那法尼剂量较低(例如100mg QD或100mg BID)或者治疗持续时间较短(例如,30天)。

[0211] 56–84天治疗的效果

[0212] 在200mg BID和300mg BID给药持续56天(第29–56天可被称为第2个月)和84天(第57–84天可被称为第3个月)时,在所述六名患者中病毒载量的变化达到平稳阶段或者从第28天病毒载量水平升高。这种病毒载量上无变化或者升高归因于胃肠道对洛那法尼的耐受性差。这六名患者没有预防性接受GI调节剂来减轻胃肠道不适。由于GI不耐受,可能在第2个月和第3个月(从第29–84天)对200mg BID和300mg BID洛那法尼治疗的顺应性是差的。

[0213] 实施例3.用100mg BID洛那法尼和干扰素联合治疗HDV患者

[0214] 以100mg BID剂量的洛那法尼和每周180 μ g Pegasys (peg干扰素 α -2a)联合治疗三名已知感染HDV的人类受试者,持续56天(2个月);这些受试者已被记录了基线HDV RNA病毒滴度的范围是 $4.34\log$ HDV RNA拷贝/mL至 $5.15\log$ HDV RNA拷贝/mL,且ALT值的范围是155–174IU/L。

[0215] 在第28天结束时,所有三名患者的HDV RNA病毒滴度从基线下降,HDV-RNA下降的范围是从 $-1.04\log$ HDV RNA拷贝/mL至 $-2.00\log$ HDV RNA拷贝/mL,且所述三名患者的平均下降为 $-1.81\log$ HDV RNA拷贝/mL。在第56天结束时,所有三名患者的HDV RNA病毒滴度继续下降,在第56天平均病毒载量下降 $31\log$ 拷贝/mL。此外,所有三名患者的ALT值从基线下降直至第56天,在治疗停止之后继续下降,在三名患者中的两名患者中在治疗停止后4周正常化。ALT值正常上限估算为40U/L。

[0216] 对每位患者的HDV RNA病毒载量和ALT值的变化制表,列于下表7中。

[0217] 表7

[0218] 洛那法尼100mg BID+PEG IFN 180mcg QW

[0219]

患者	Log HDV RNA 拷贝/mL							ALT (U/L)* 第 1 天至第 28 天至 第 56 天至 Post Wk 4**
	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 28 天	变化	
1	5.15	5.28	4.98	4.32	4.04	3.64	-1.51	161→73→66→28
2	5.04	5.15	5.04	4.43	4.34	4.00	-1.04	174→144→69→55
3	4.34	4.15	4.04	4.04	2.34	2.34	-2.00	155→80→56→40

[0220] *正常的上限=40U/L

[0221] **Post Wk 4是指在治疗终止后第一周结束时

[0222] 这些病毒载量结果证明了与200mg BID洛那法尼给药方案相比可比较的功效,以及比100mg BID洛那法尼给药方案优异的功效,以及与200mg BID洛那法尼相比较低的第2级别不良事件。

[0223] 实施例4.用100mg BID洛那法尼和100mg QD利托那韦联合治疗HDV患者

[0224] 以100mg BID剂量的洛那法尼和100mg QD的利托那韦联合治疗三名已知感染HDV的人类受试者,持续8周,基本上如实施例1中另外描述的;这些受试者已被记录了基线HDV RNA病毒滴度的范围是5.14log HDV RNA拷贝/mL至6.83log HDV RNA拷贝/mL,且ALT值的范围是84-195U/L。

[0225] 在第4周结束时,所有三名患者的HDV RNA病毒滴度已从基线下降,HDV-RNA下降的范围是-1.71log HDV RNA拷贝/mL至至少-2.76log HDV RNA拷贝/mL,三名患者的平均下降为-2.21log HDV RNA拷贝/mL。在第8周结束时,所有三名患者的HDV RNA病毒滴度继续降低,其中患者2的病毒滴度是不可检测的。在第8周所有三名患者的平均病毒载量下降为-3.21log HDV-RNA。

[0226] 此外,所有三名受试者的ALT值从基线下降,范围是35-50U/L。ALT值的正常上限估算为40U/L。参见表8。

[0227] 对每位患者的HDV RNA病毒载量的变化制表,列于下表8中并显示于图5中。

[0228] 表8

[0229] 100mg洛那法尼BID+100mg利托那韦QD

[0230]

患者	基线	Log HDV RNA 拷贝/mL							ALT (U/L)* 基线至第 4 周至第 8 周
		第 1 周	第 2 周	第 4 周	第 5 周	第 6 周	第 8 周	变化	
1	6.34	4.96	4.40	4.63	4.48	4.18	3.97	-2.37	83→50→43
2	5.14	4.21	3.30	2.38	1.86	2.08	ND**	>-5	206→58→32
3	6.83	5.82	5.38	4.68	4.62	4.23	3.99	-2.84	72→35→43

[0231] *正常的上限=40U/L

[0232] **低于检测线。

[0233] 这些结果证明了与200mg BID和300mg BID洛那法尼单独治疗相比优异的功效,以及比100mg BID洛那法尼和每周180μg Pegasis(peg干扰素α-2a)的联合治疗优异的功效。此外,观察到相比于200mg BID洛那法尼,存在有较低的第2级别AE。参见表9。

[0234] 表9

级别	N=3				N=3				N=3				N=3			
	LNF 200 mg BID				LNF 300 mg BID				LNF 100 mg BID RTN 100 mg QD				LNF 100 mg BID PEG IFN 180 mcg QW			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
恶心		✓				✓			✓					✓		
腹泻		✓				✓			✓				✓			
疲劳		✓				✓			✓				✓			
体重下降 (Wt Loss)		✓				✓			✓				✓			
厌食		✓				✓			✓				✓			

[0235] [0236] 表10

[0237] 平均血清浓度(ng/mL)

	N=3		N=3		N=3		N=3	
	LNF 200 mg BID		LNF 300 mg BID		LNF 100 mg BID RTN 100 mg QD		LNF 100 mg BID Peg IFN 180 mcg QW	
第 7 天	2555		2994		2745		587	
第 14 天	2959		1548		2720		896	
第 21 天								
第 28 天	2771		1984		2741		572	
第 35 天					2860		1325	
第 42 天					3633			
第 56 天	1656		2032		3767		643	
第 84 天	443		977					

[0238] [0239] 实施例5.用洛那法尼和利托那韦治疗HDV患者

[0240] 该实施例描述了洛那法尼和利托那韦的联合治疗的抗-HDV效果。八名慢性HDV感染患者接受四种不同剂量组合的洛那法尼和利托那韦(口服给药)治疗,持续84天,给药方案概述于表10中。

[0241] 结果

[0242] 由于洛那法尼和利托那韦联合治疗导致的患者的HDV RNA水平从基线的变化总结于表11中。

[0243] 表11

[0244] 洛那法尼-利托那韦联合治疗

	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4	患者 5	患者 6	患者 7	患者 8
组	组 1		组 2		组 3	组 4		
洛那法尼给药剂量	100 mg BID			100 mg BID		100 mg QD		
利托那韦给药剂量	100 mg QD			50 mg BID		100 mg QD		
log VL 基线至最低点的变化	-2.32	-3.37	-2.37	-1.99	-2.05	-2.12	-1.45	-1.39

	患者 1	患者 2	患者 3	患者 4	患者 5	患者 6	患者 7	患者 8
[0246]	log VL 基线至第 28 天的变化	-2.32	-2.45	-2.37	-1.94	na	-2.01	-1.39
	log VL 基线至第 56 天的变化	-1.56	-2.23	-1.79	-1.20	-1.58	-1.61	-1.00
	log VL 基线至第 84 天的变化*	-1.47	-0.61	1.09	-0.62	-2.05	-2.00	0.21
	在第 4 周 LNF 血清浓度 (ng/mL)	3101	4827	3474	4580	无数据	1411	1198
	在第 8 周 LNF 血清浓度 (ng/mL)	1678	1484	3070	2969	1502	1662	1475
	在第 12 周 LNF 血清浓度 (ng/mL)	1243	0	2377	423	1337	1807	1727

[0247] *参见表11讨论在第7-12周的剂量减少

[0248] 在图6A.1、6A.2、6A.3中分别图示了显示直到第28天、第56天和第84天患者1-8中HDV RNA水平的变化(相对于归一化基线)的时间历程。在第28天后log病毒载量的平均变化是-1.89,在第56天后是-1.86,以及在第84天后是-1.62。在第4至6周之间达到最低点,此后VL达到平稳阶段或者在一些情况下略微升高。第4组可能已达到可饱和吸收点,表明较低洛那法尼剂量是优选的。

[0249] 第1组和第2组保持最高C_{min}。这两组施用BID洛那法尼(组1)或BID利托那韦(组2)。这表明了较高或更高频率的利托那韦给药剂量可能是有益的,例如BID。图10举例说明了利托那韦的QD给药(如在该图中显示的)提供了在2500-3500ng/mL范围内的LNF血清浓度。在患者中增加利托那韦给药为BID可获得较高的洛那法尼血清浓度,为>5000ng/mL。

[0250] 接受洛那法尼-利托那韦联合治疗的丁型肝炎患者中洛那法尼的血清水平的升高和HDV RNA的下降水平之间的相关性示例于患者2(图7)和患者8(图8)中。具有低于2000ng/mL的血清洛那法尼水平的患者(例如患者8)很可能具有较低的病毒载量下降(<1.51og HDV-RNA),相比于具有洛那法尼水平接近或大于5,000ng/mL的患者(>2log HDV-RNA)。

[0251] 副作用

[0252] 表12概括了在治疗的首个6周期间患者的不良事件,并且表明在该研究中75%的患者在第7-10周中需要至少一个剂量减少。剂量减少通常导致HDV RNA水平上升或达到平稳阶段。

[0253] 表12

[0254] 在经受副作用的患者中洛那法尼给药剂量的减少

患者	洛那法尼给药剂量的减少	在六周治疗历程中 LOWR2 患者的不良事件
[0255]	1 在“第 7 周”剂量从 100 mg BID 减少至 100 mg QD	腹泻和严重的疲劳
	2 在“第 7 周”剂量从 100 mg BID 减少至 50 mg (am) + 100 mg (pm)	腹泻、疲劳和无法忍受的厌食
	3 在“第 8 周”剂量从 100 mg BID 减少至 150 QD	一周内腹泻 2-3 回（每天 5-6 次），厌食，疲劳
	4 在“第 8 周”剂量从 100 mg BID 减少至 150 mg QD 在“第 10 周”剂量进一步从 150 mg QD 减少至 50 mg QD	严重厌食，口干，每周腹泻 2-3 天
	5 在“第 7 周”剂量从 100 mg QD 减少至 50 mg QD	每周腹泻 2 天，每天排便 3-4 次，厌食和呕吐，疲劳
	6 无剂量减少	恶心（中等），腹泻（很少）
	7 无剂量减少	连续腹泻（每天 7-8 次），厌食（中等）
	8 在“第 10 周”剂量从 150 mg QD 减少至 100 mg QD	每天腹泻 20 次，轻微厌食和恶心，严重疲劳

[0256] 由于副作用,8名患者中的6名患者(患者1、2、3、4、5、8)的洛那法尼剂量减少。剂量减少与病毒载量达到平稳阶段或上升有关。八名患者中有三名患者使用Lomotil和昂丹西隆(在第4周开始)。在这三名患者中,有两名患者不需要减少洛那法尼剂量。

[0257] 实施例6

[0258] 该预示实施例描述了通过施用洛那法尼50mg QD+利托那韦100mg QD治疗HDV感染。感染HDV的患者根据以下给药方案每日自我给药,持续90-180天:

[0259] 洛那法尼50mg QD

[0260] 利托那韦100mg QD。

[0261] 在治疗过程中,定期确定患者的洛那法尼血清水平和HDV病毒载量。在治疗90天后,患者病毒载量相对于基线减少。

[0262] 实施例7

[0263] 该预示实施例描述了通过施用洛那法尼50mg BID+利托那韦50mg BID治疗HDV感染。感染HDV的患者根据以下给药方案每日自我给药,持续90-180天:

[0264] 洛那法尼50mg BID

[0265] 利托那韦50mg BID

[0266] 昂丹西隆8mg BID

[0267] lomotil 5mg BID

[0268] 法莫替丁20mg BID。

[0269] 在治疗过程中,定期确定患者的洛那法尼血清水平和HDV病毒载量。在治疗90天后,患者病毒载量相对于基线减少。

[0270] 实施例8

[0271] 该预示实施例描述了通过施用洛那法尼75mg QD+利托那韦100mg QD治疗HDV感

染。感染HDV的患者根据以下给药方案每日自我给药,持续90-180天:

- [0272] 洛那法尼75mg QD
- [0273] 利托那韦100mg QD
- [0274] 昂丹西隆8mg BID
- [0275] lomotil 5mg BID
- [0276] 法莫替丁20mg BID。

[0277] 在治疗过程中,定期确定患者的洛那法尼血清水平和HDV病毒载量。在治疗90天后,患者病毒载量相对于基线减少。

[0278] 实施例9

[0279] 该预示实施例描述了通过施用洛那法尼75mg BID+利托那韦50BID治疗HDV感染。感染HDV的患者根据以下给药方案每日自我给药,持续90-180天:

- [0280] 洛那法尼75mg BID
- [0281] 利托那韦50mg BID
- [0282] 昂丹西隆8mg BID
- [0283] lomotil 5mg BID*
- [0284] 法莫替丁20mg BID
- [0285] 奥美拉唑20mg BID
- [0286] *剂量滴定(titrate to dose)

[0287] 在治疗过程中,定期确定患者的洛那法尼血清水平和HDV病毒载量。在治疗90天后,患者病毒载量相对于基线减少。

[0288] 在本说明书中引用的所有出版物和专利通过引用方式并入本文中,犹如每一单独出版物或专利被具体地单独地表明通过引用方式被并入,且通过引用合并入本文用于公开和描述与引用的出版物相关的所述方法和/或材料。

[0289] 应理解的是,虽然本发明已通过一些方面、实施方式和可选的特征进行具体的披露,但是本领域技术人员可对这些方面、实施方式和可选的特征采用修饰、改进和变化,且这样的修饰、改进和变化被认为是落入本公开内容的范围之内的。

[0290] 在本文中已广泛地概括地描述了本发明。落入该一般性公开内容之内的较窄的种类和亚属分组中的每一个也形成本发明的部分。此外,在本发明的特征或方面描述涉及马库什群组的情况下,本领域技术人员会认识到本发明因此也描述马库什群组的任意单独成员或亚组成员。

治疗的患者中 Log HDV-RNA 随时间的变化
洛那法尼 100mg BID
患者 4、5 和 6

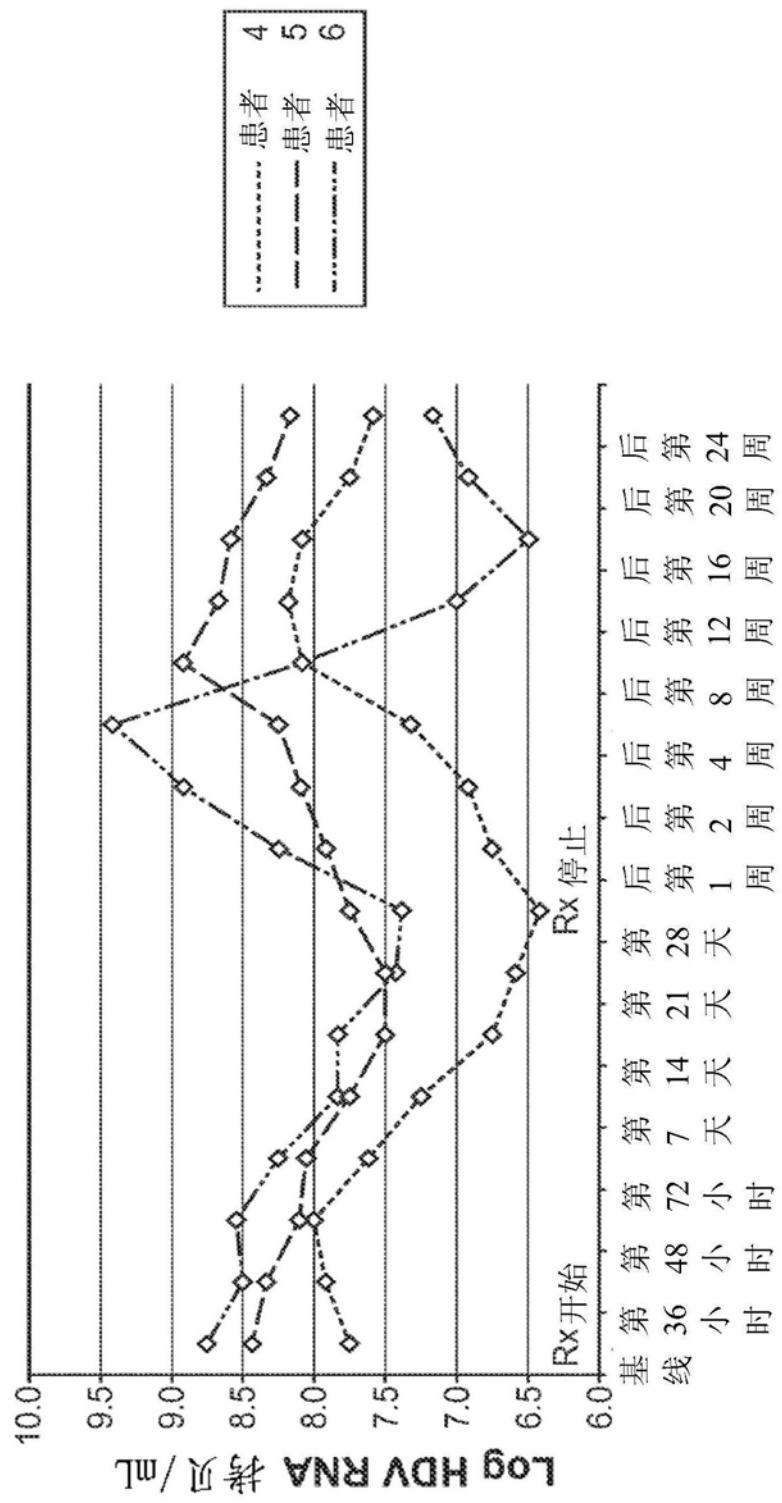


图1

随着洛那法尼血清浓度上升，HDV病毒载量下降

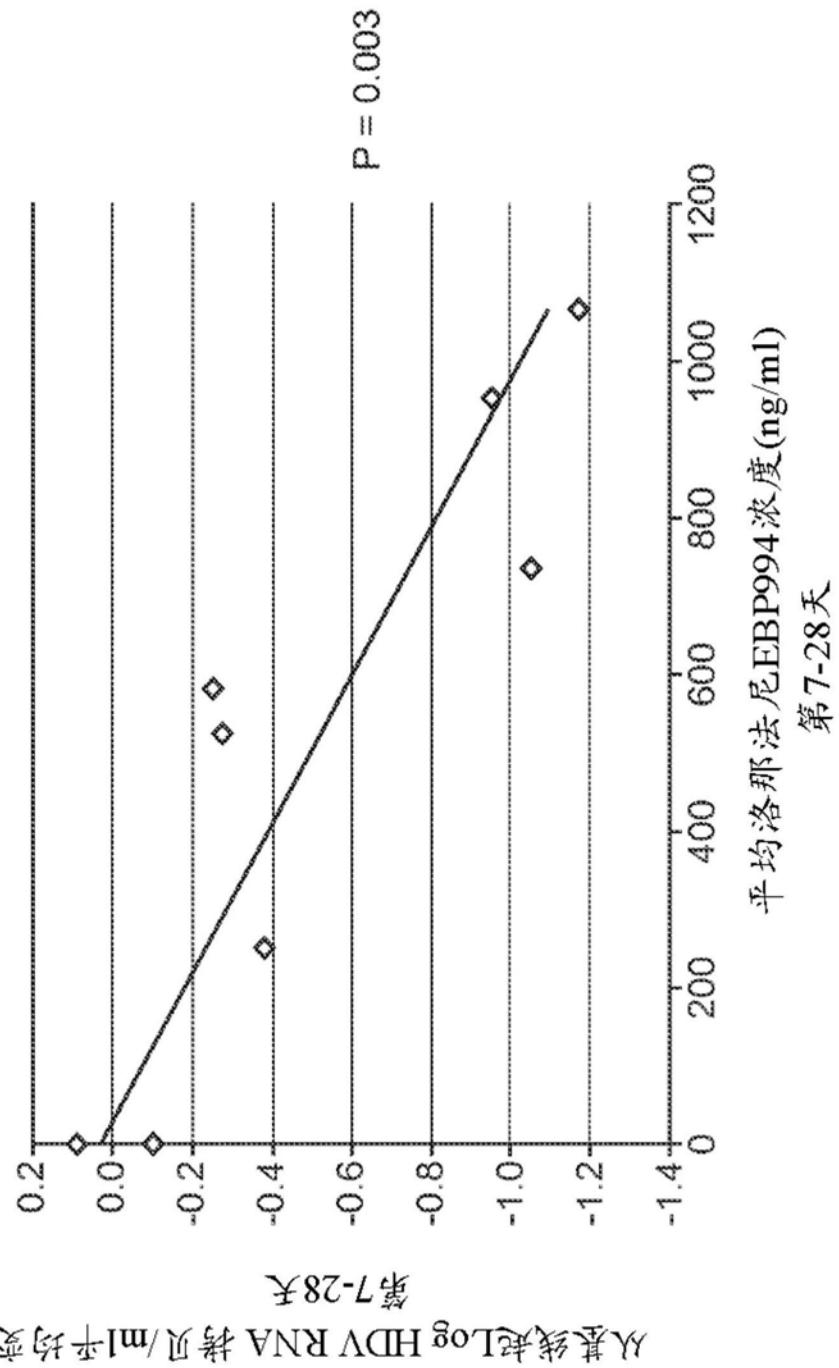


图2

基于洛那法尼单独治疗给药的Log HDV RNA变化

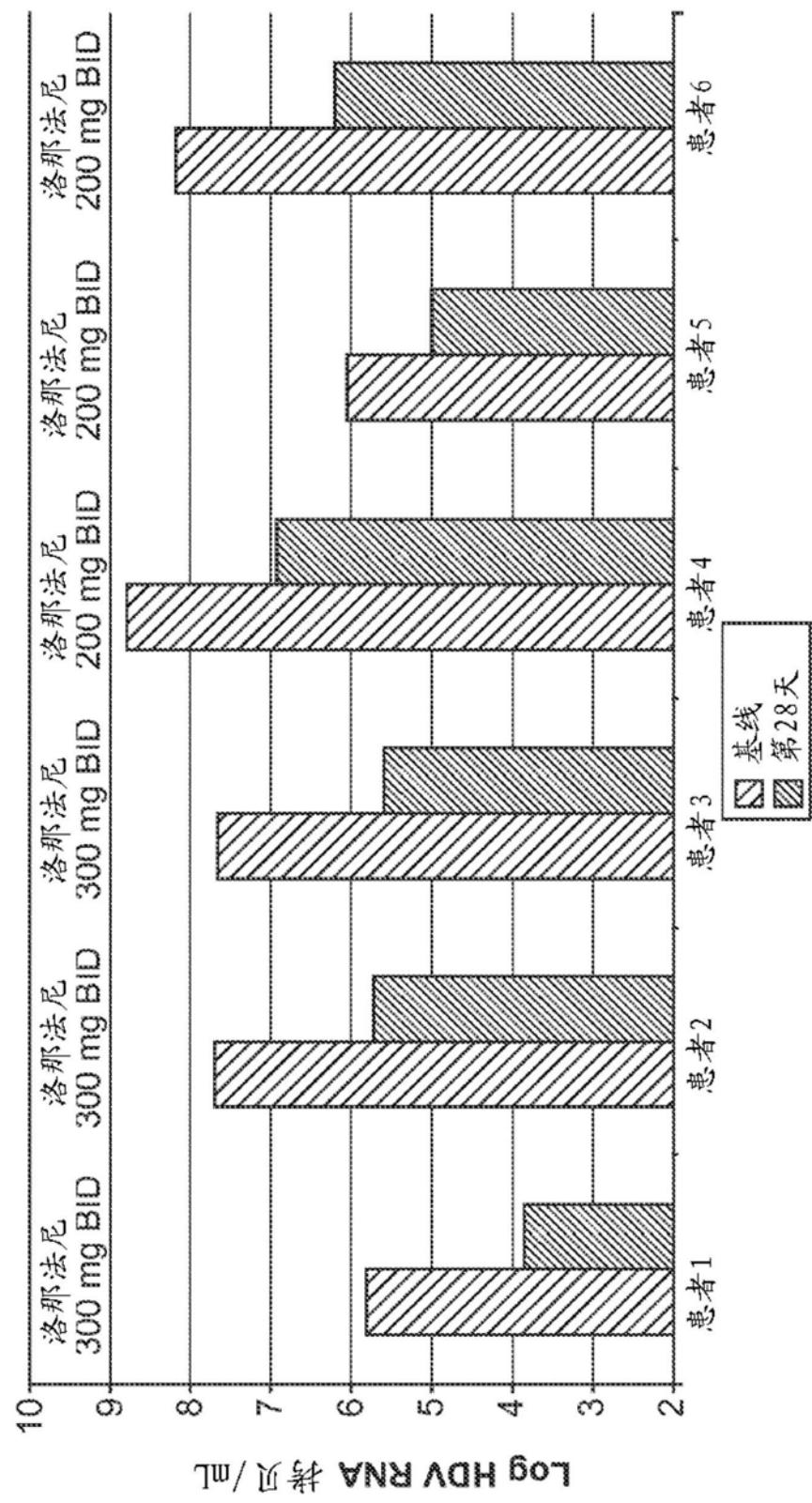


图3

基于洛那法尼和聚乙二醇干扰素联合给药的Log HDV-RNA的变化

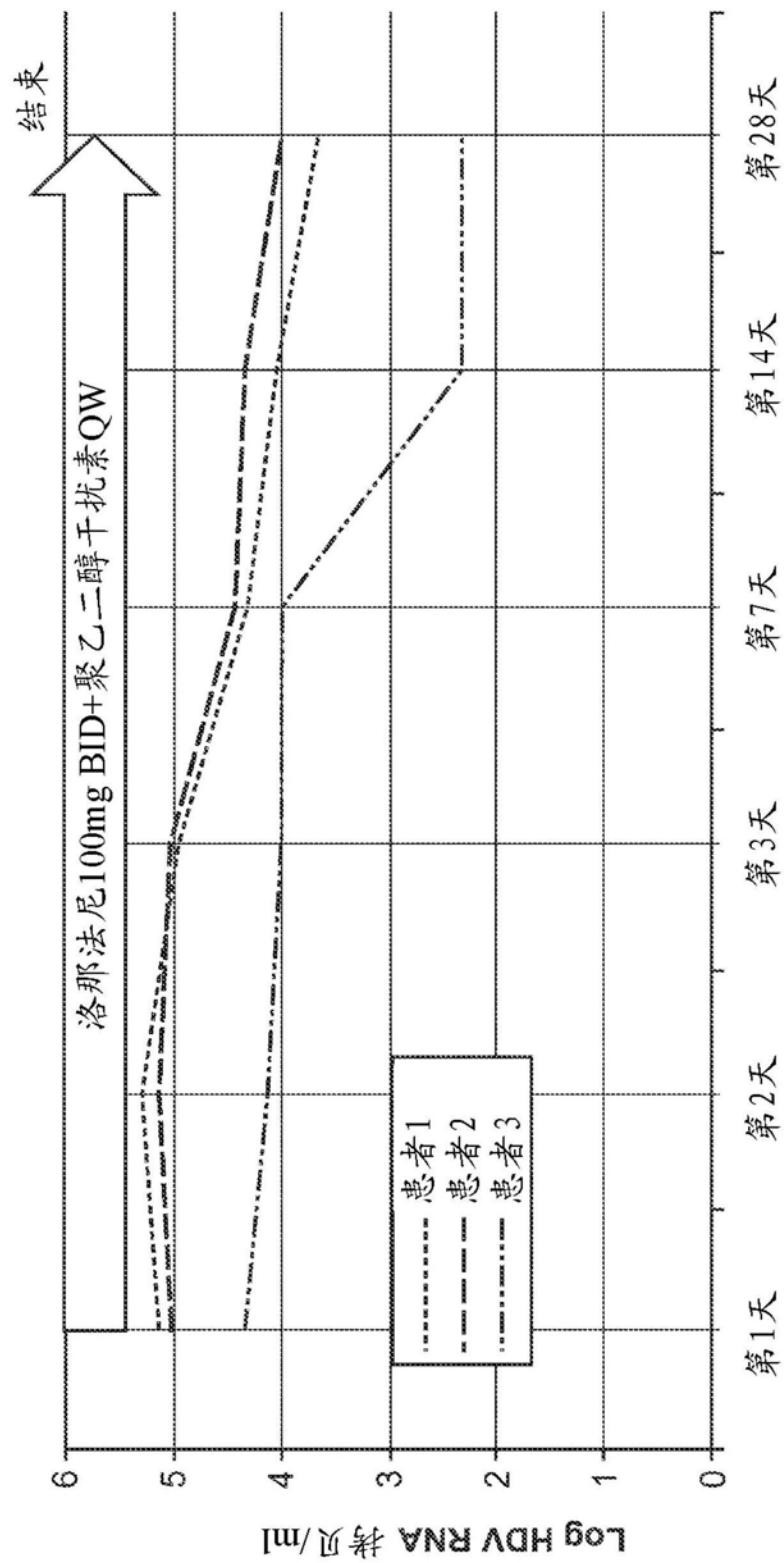
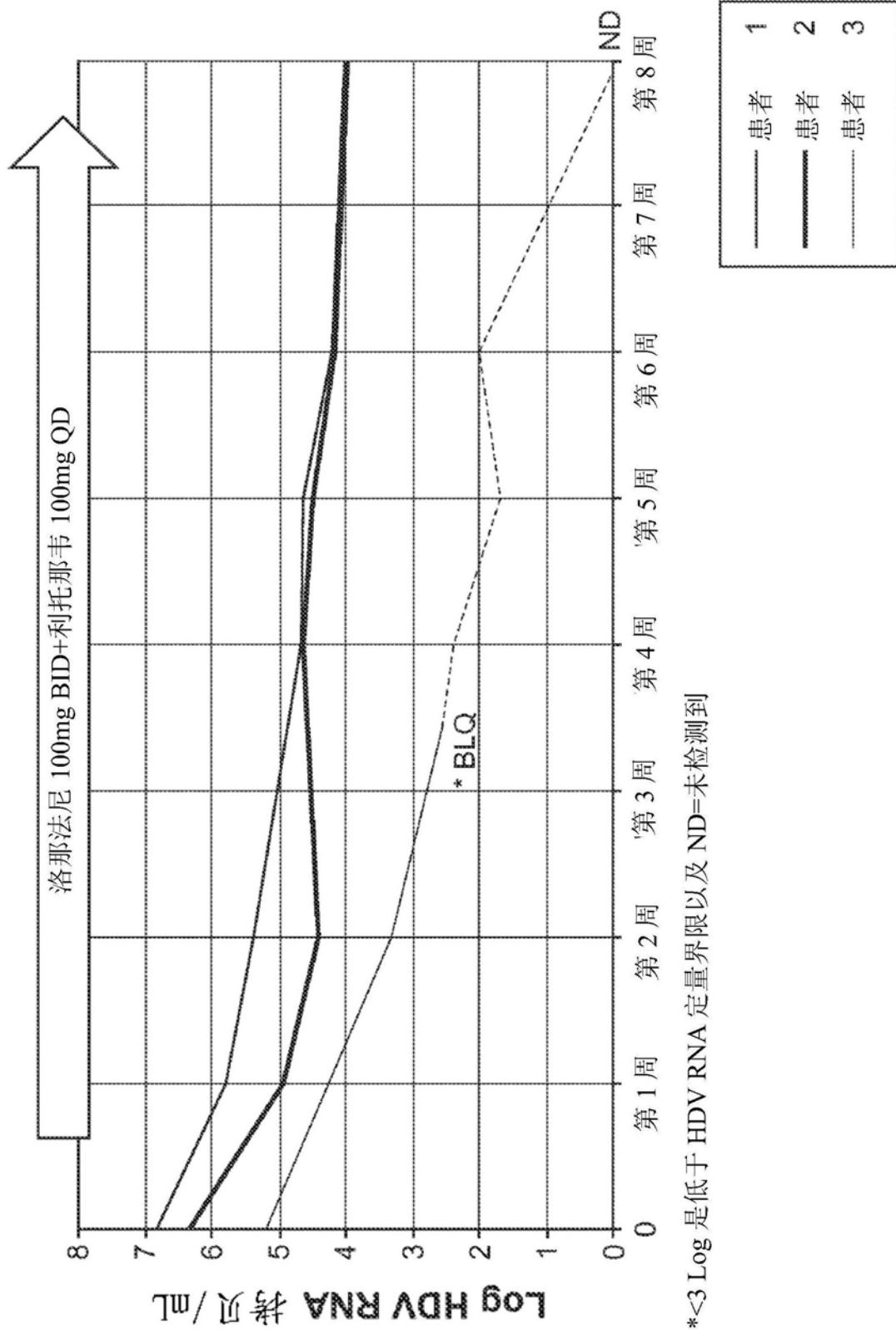


图4

基于洛那法尼和利托那韦联合给药的 Log HDV-RNA 的变化



*<3 Log 是低于 HDV RNA 定量界限以及 ND=未检测到

图5

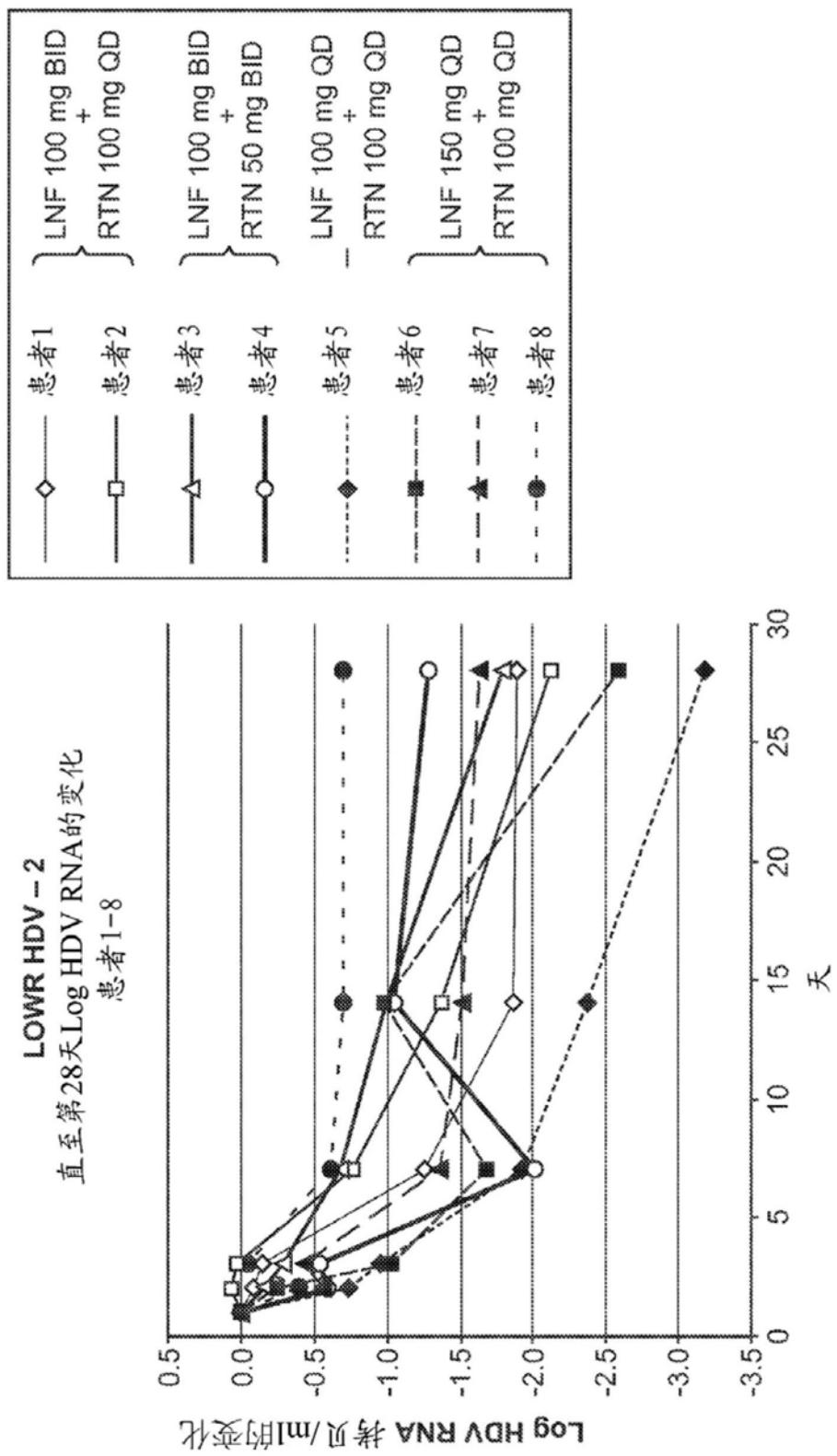


图6A

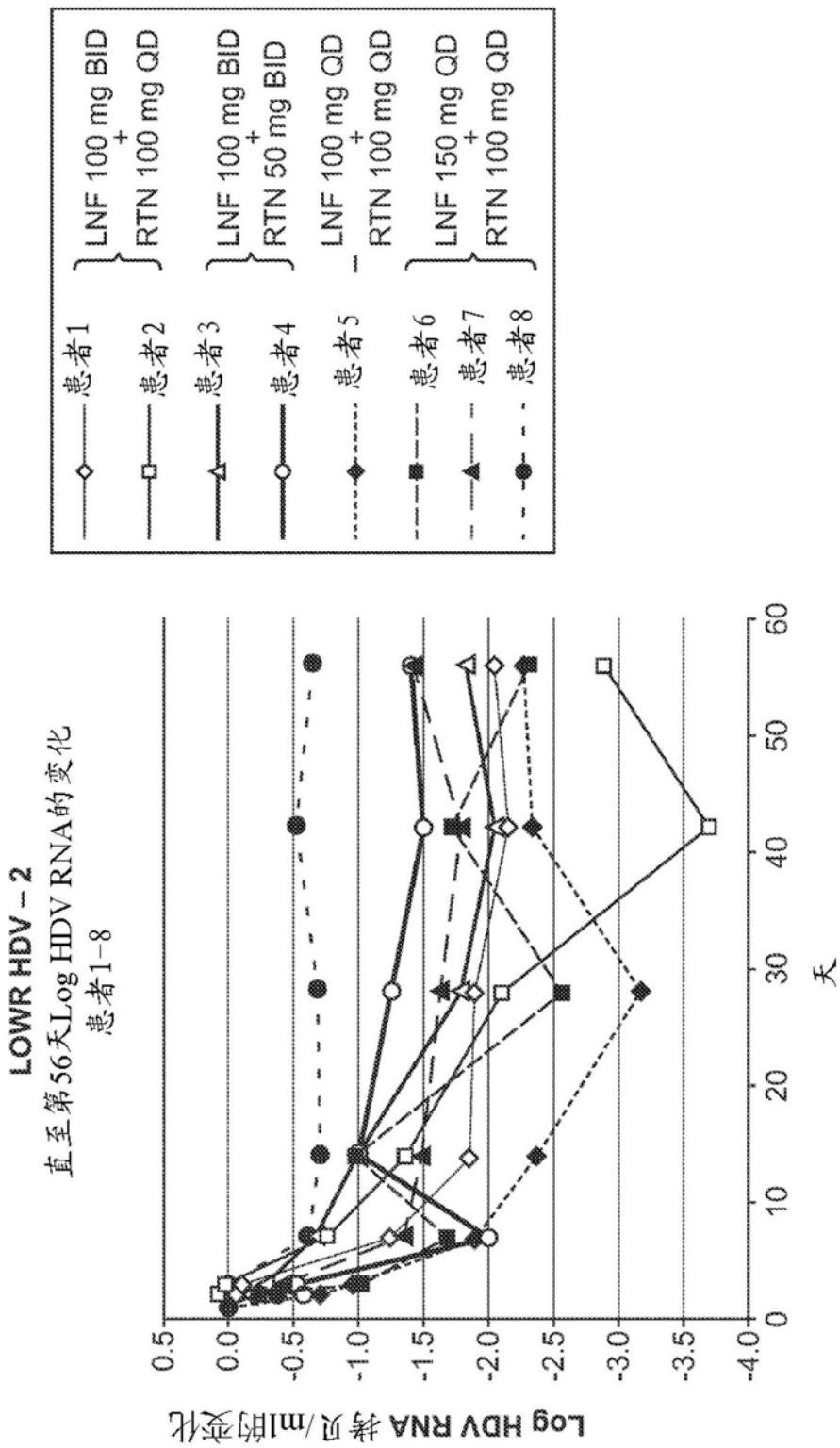


图6B

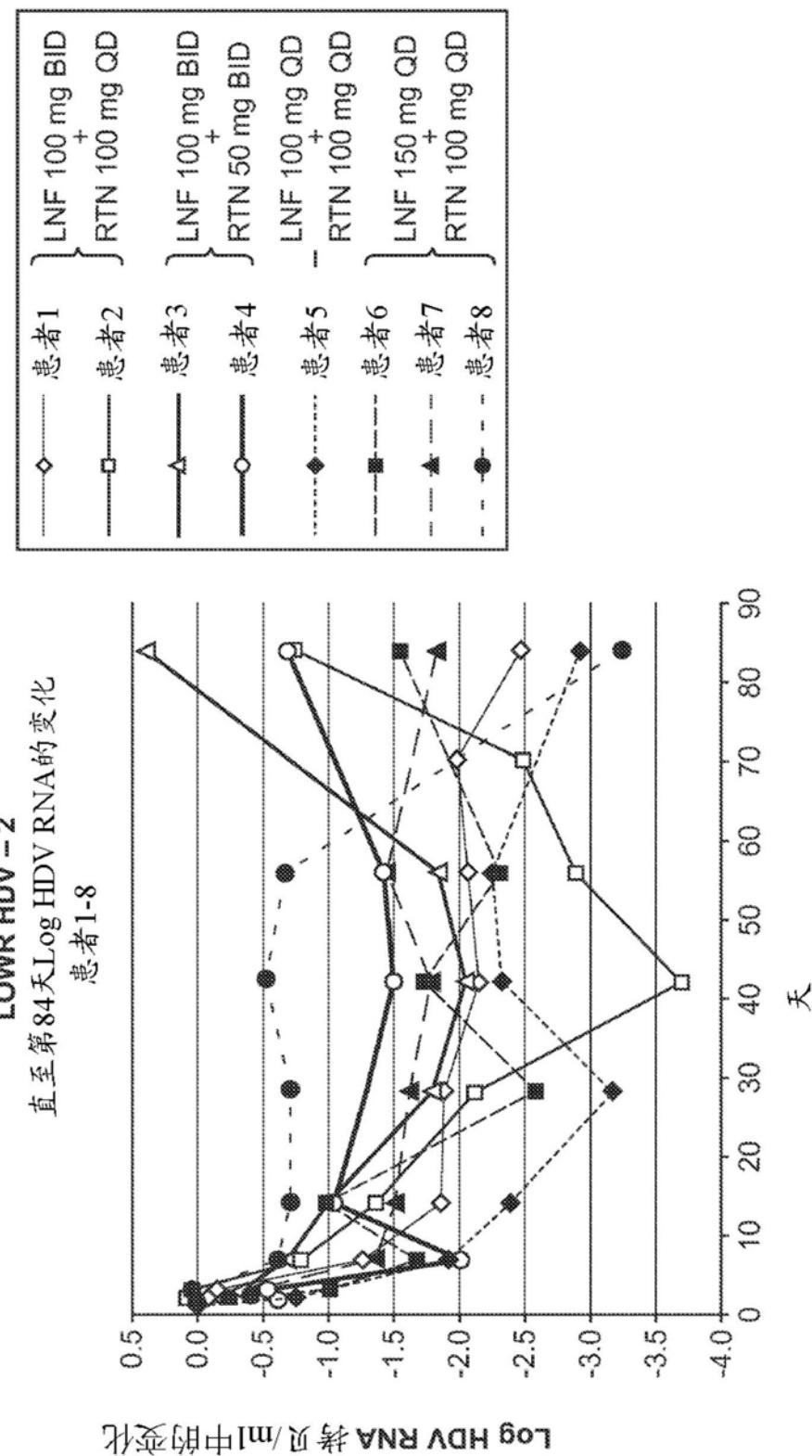


图6C

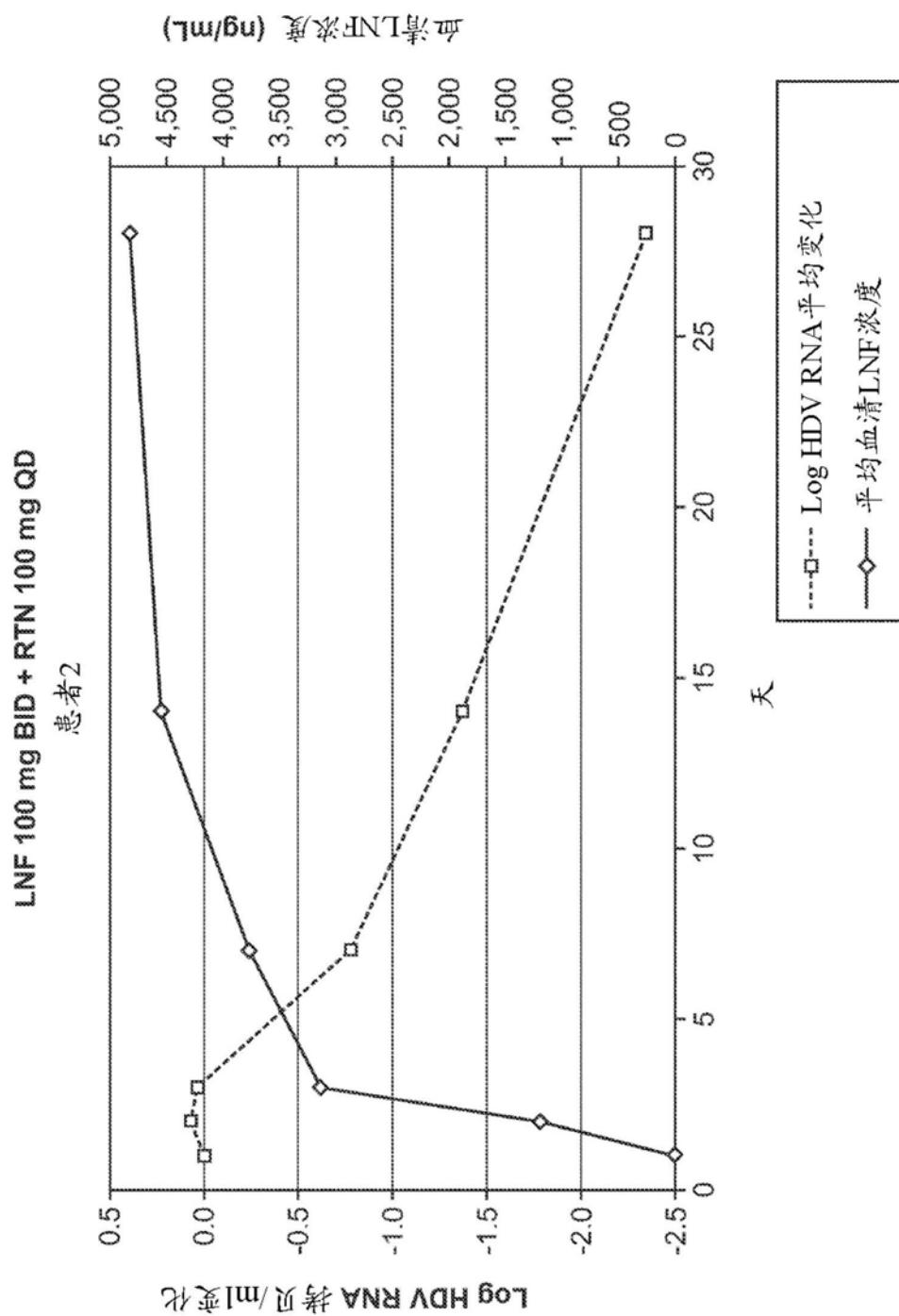


图7

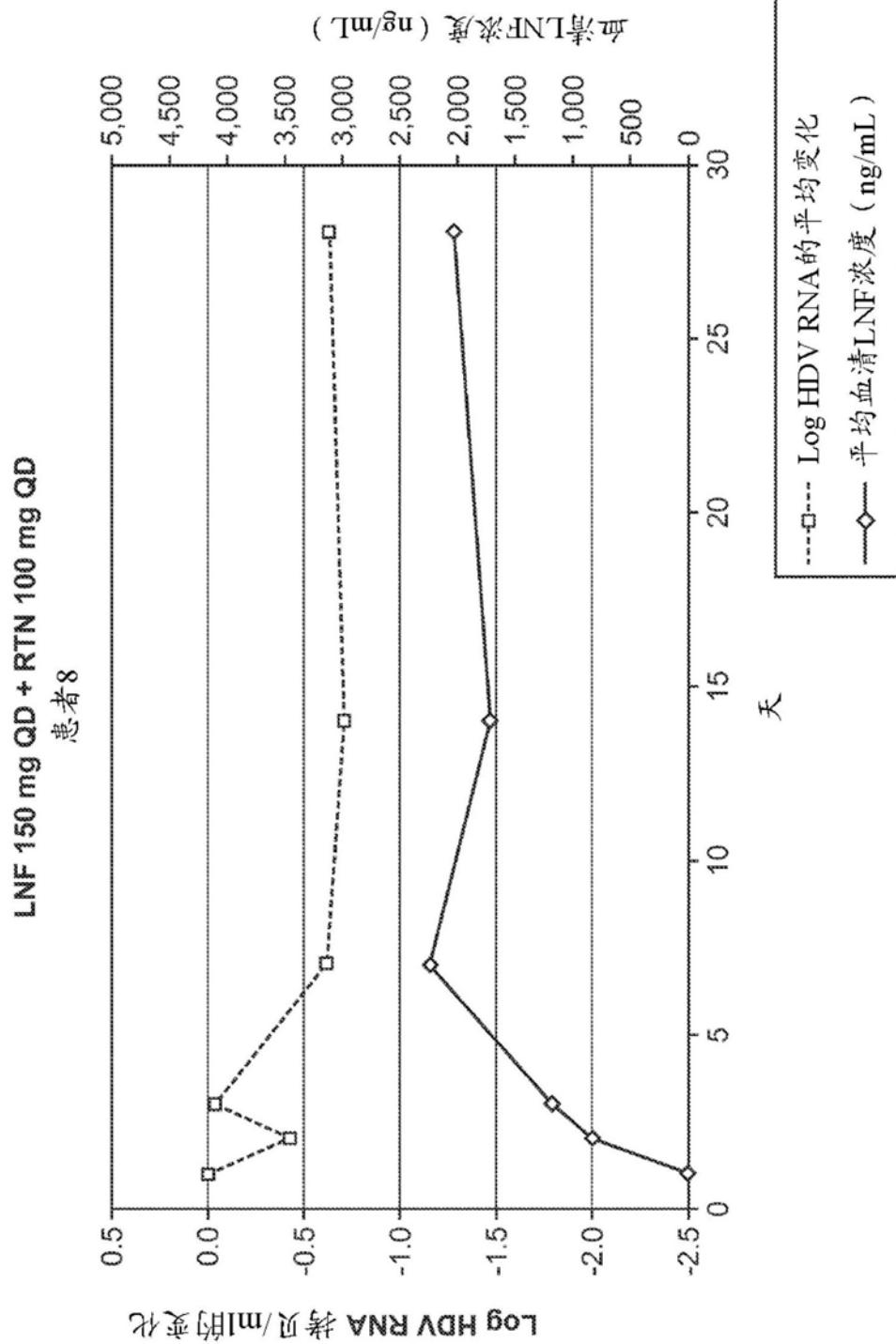


图8

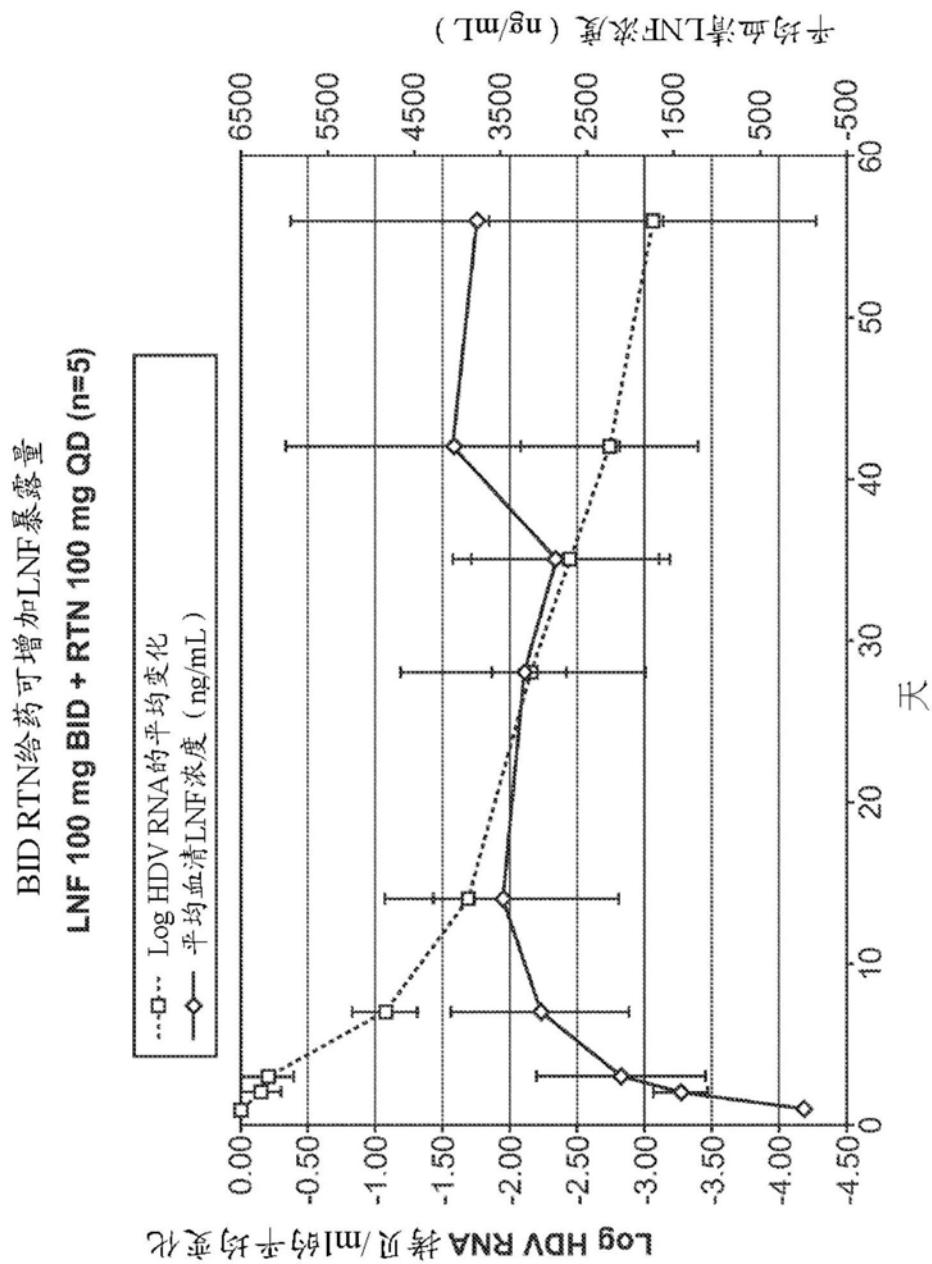


图9

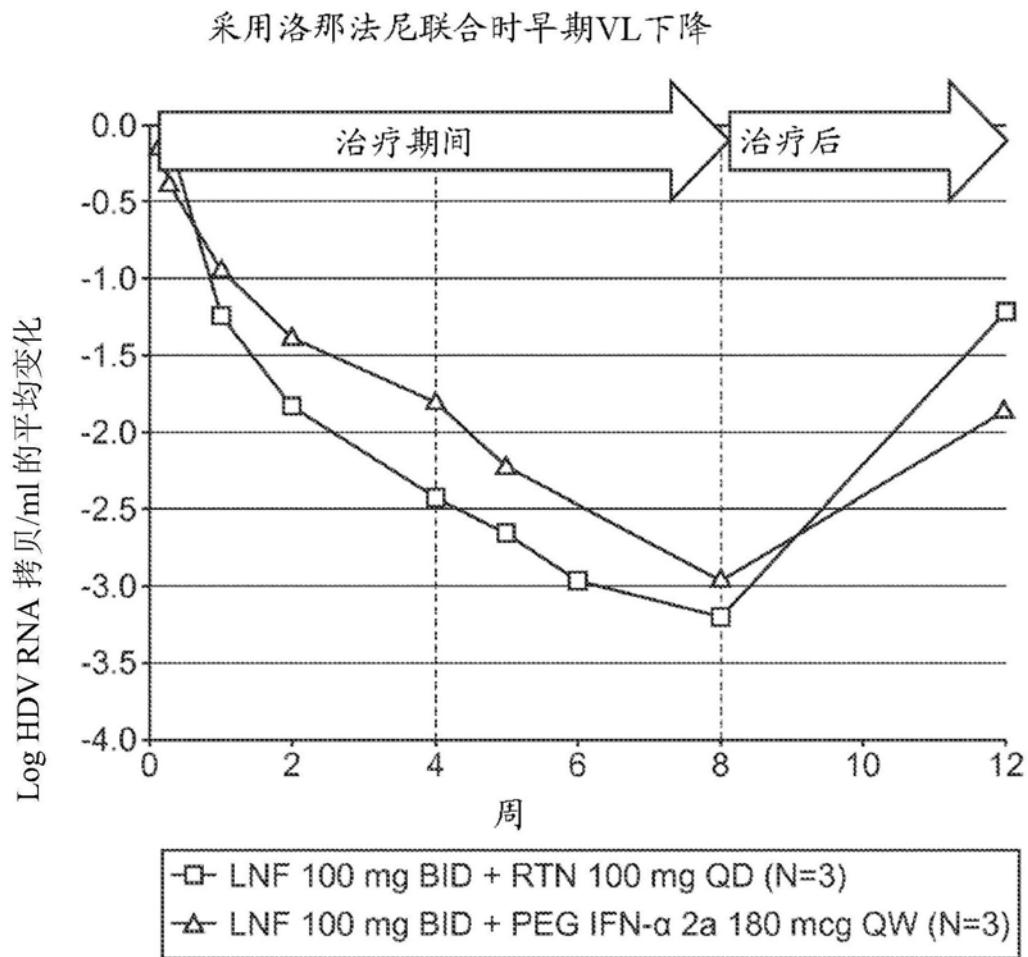


图10

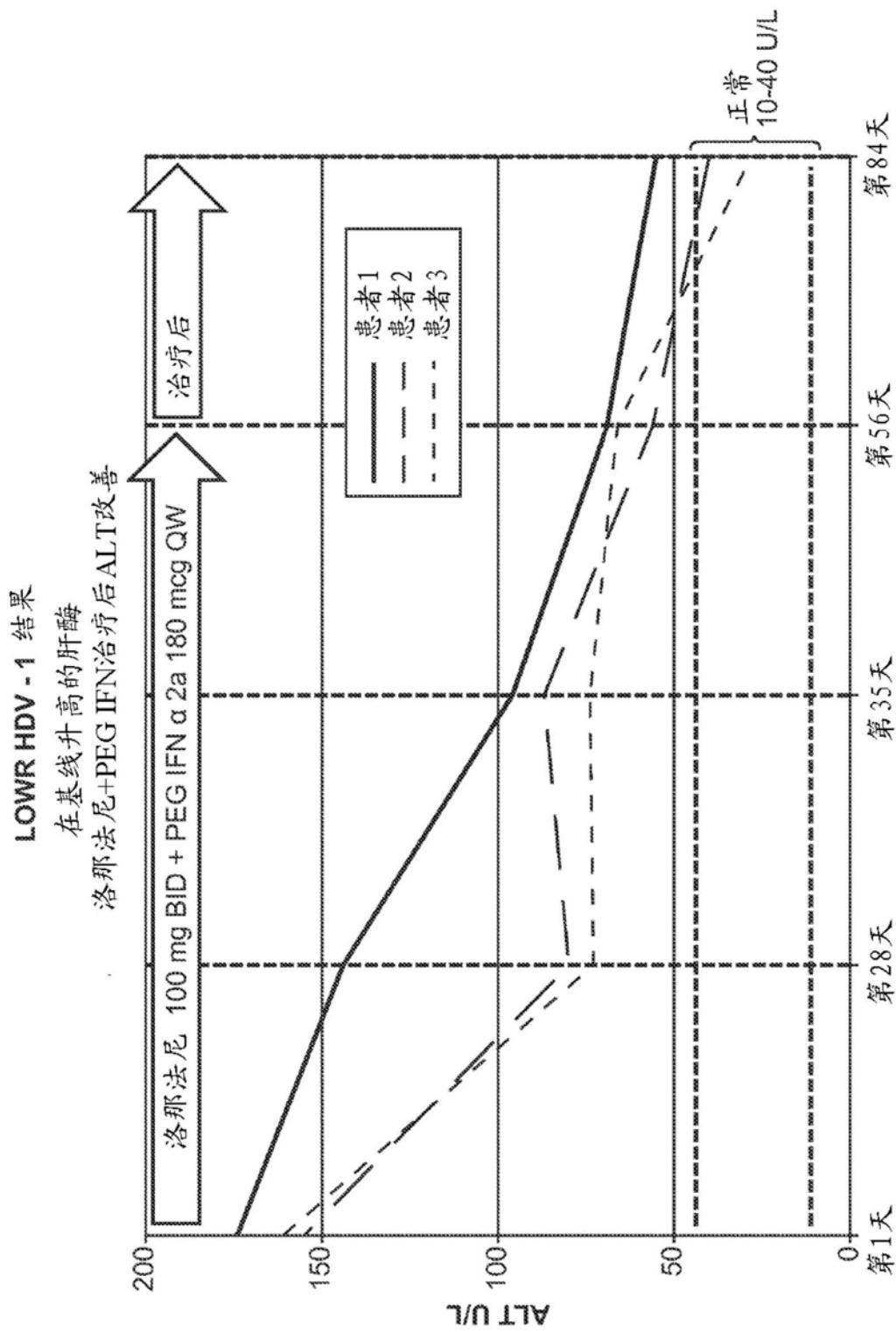


图 11