

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療B型肝炎及D型肝炎感染之方法

METHODS FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS B AND
HEPATITIS D INFECTIONS

相關申請案之交叉引用

本申請案主張2012年8月30日申請之美國臨時申請案第61/695,040號及2012年9月21日申請之美國臨時申請案第61/703,816號之優先權，該等申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本說明書係關於用一種療法治療患有B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎病毒合併感染之個體的方法，該療法包含第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之免疫治療劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑自血液移除B型肝炎表面抗原且該第二醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

【先前技術】

B型肝炎病毒(HBV)在全球範圍內折磨4億名個體且估計每年由HBV感染引起之併發症可導致600,000例死亡。儘管已核可使用若干種抗病毒療法，但除了在小部分經歷治療之患者中外，該等療法均不能引起可提供持久感染控制之治療有效免疫反應。因此，顯然需要能夠在大部分接收治療之患者中引起HBV感染之持久免疫學控制之治療方案。

HBV感染引起產生兩種不同顆粒：1)HBV病毒本身(或戴恩顆粒(Dane particle))，其包括由HBV核心抗原蛋白質(HBcAg)組成且由B型

肝炎表面抗原(HBsAg)覆蓋之病毒殼且能夠使細胞再感染，及2)亞病毒顆粒(或SVP)，其為高密度脂蛋白樣粒子，其包含脂質、膽固醇、膽固醇酯及B型肝炎表面抗原(HBsAg)之非傳染性小型及中型形式。每產生一個病毒顆粒便有1,000-10,000個SVP釋放至血液中。因此，SVP(及其攜帶之HBsAg蛋白質)可表示血液中之絕大多數病毒蛋白質。受HBV感染之細胞亦分泌核前(pre-core)蛋白質之可溶性蛋白水解產物，稱為HBV e-抗原(HBeAg)。

D型肝炎病毒(HDV)使用HBsAg形成其病毒結構(Taylor, 2006, Virology, 344: 71-76)且因此，HDV感染僅存在於伴有HBV感染之個體中。儘管無症狀HBV攜帶者中之HDV合併感染及慢性HBV相關肝病在HBV感染率較低之國家中較低，但其在HBV感染率較高之國家中為受HBV感染之個體中之重要併發症且可增加肝病進程之速率使其成為暴發性肝炎。因此，HBV/HDV合併感染之個體中顯然更迫切地需要治療HBV感染之醫學方法。

現有的治療HBV之標準方法包括基於干擾素或胸腺素 $\alpha 1$ 之免疫療法及藉由抑制HBV聚合酶來抑制病毒產生。HBV聚合酶抑制劑可有效降低病毒產生，但在快速降低HBsAg方面作用極小或無作用或僅可在有限患者中在長期治療時緩慢降低HBsAg(如使用反丁烯二酸泰諾福韋(tenofovir disoproxil fumarate)之情形)。基於干擾素之免疫療法可實現病毒產生降低及HBsAg自血液之早期移除，但僅在小部分接受治療之個體中有效。HBsAg在血液中之公認作用為使抗HBsAg抗體螯合且使感染性病毒顆粒能夠逃避免疫偵測，此可能為HBV感染保持為慢性病狀之原因之一。此外，HBsAg、HBeAg及HBcAg均具有如下文論述之免疫抑制性且該等病毒蛋白質在任一種如上文所描述之現有HBV療法之投藥後在患者血液中之續存性(persistence)可能對阻止患者實現其HBV感染之免疫學控制具有顯著影響。

儘管三種一級HBV蛋白質(HBsAg、HBeAg及HBcAg)均具有免疫抑制性(參見下文)，但HBsAg包含受HBV感染之個體之循環中的絕大多數HBV蛋白質。此外，儘管HBeAg移除(經由血清轉化)或血清病毒血症降低與治療後對HBV感染之持續控制之發展無關，但在HBV感染中自血液移除血清HBsAg(及血清轉化)為公認的對治療之抗病毒反應之優良預後指示器，該抗病毒反應將引起治療後對HBV感染之控制(儘管此僅在小部分接收免疫療法之患者中發生)。因此，儘管減少所有三種主要HBV蛋白質(HBsAg、HBeAg及HBcAg)可引起抑制作用之最佳移除，但僅移除HBsAg本身可能即足以移除HBV感染個體中之大部分免疫功能之病毒抑制。

因此，在當前不存在任何可恢復大部分患者中之HBV之免疫學控制的治療方案情況下，需要提供能夠恢復大部分患者中之免疫學控制的針對HBV感染及HBV/HDV合併感染之有效療法。

【發明內容】

根據本說明書，現提供治療需要該治療之個體中之HBV感染或HBV/HDV合併感染之方法，該方法包含投與第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之免疫治療劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑自HBV感染之宿主的血液移除HBsAg且該第二醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

亦提供治療需要該治療之個體中之HBV感染或HBV/HDV合併感染之方法，該方法包含投與第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之免疫治療劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑抑制受感染細胞釋放HBsAg且該第二醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

亦提供治療需要該治療之個體中之HBV感染或HBV/HDV合併感染之方法，該方法包含投與第一醫藥學上可接受之藥劑之有效給藥方案及第二醫藥學上可接受之免疫治療劑之有效給藥方案，該第一醫藥

學上可接受之藥劑抑制受感染細胞釋放HBV亞病毒顆粒且該第二醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

亦提供治療需要該治療之個體中之HBV感染或HBV/HDV合併感染之方法，該方法包含投與第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之免疫治療劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑抑制受感染細胞中HBV亞病毒顆粒之形成且該第二醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

亦提供治療需要該治療之個體中之HBV感染或HBV/HDV合併感染之方法，該方法包含投與第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之免疫治療劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑抑制受感染細胞中HBsAg之合成或降低受感染細胞中HBsAg之細胞內濃度且該第二醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

亦提供治療需要該治療之個體中之HBV感染或HBV/HDV合併感染之方法，該方法包含在單一醫藥組合物中以組合形式投與如上文所描述之第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑或藉由相同投藥途徑在兩種不同醫藥組合物中給予如上文所描述之第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑。

亦提供治療需要該治療之個體中之HBV感染或HBV/HDV合併感染之方法，該方法包含同時投與患者如上文所描述之第一藥劑及第二藥劑(無論是否藉由相同或不同投藥途徑給予)。

根據本說明書，現提供第一醫藥學上可接受之藥劑與第二醫藥學上可接受之免疫治療劑之組合的用途，其係用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染，其中該第一醫藥學上可接受之藥劑自血液移除B型肝炎表面抗原且該第二醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

亦提供第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之免

疫治療劑之用途，其係用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染，其中該第一醫藥學上可接受之藥劑抑制受感染細胞釋放HBsAg且該第二醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

亦提供第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之免疫治療劑之用途，其係用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染，其中該第一醫藥學上可接受之藥劑抑制受感染細胞釋放HBV亞病毒顆粒且該第二醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

亦提供第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之免疫治療劑之用途，其係用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染，其中該第一醫藥學上可接受之藥劑抑制受感染細胞中形成HBV亞病毒顆粒且該第二醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

亦提供第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之免疫治療劑之用途，其係用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染，其中該第一醫藥學上可接受之藥劑抑制受感染細胞中HBsAg之合成或降低受感染細胞中HBsAg之細胞內濃度且該第二醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

亦提供第一醫藥學上可接受之藥劑與第二醫藥學上可接受之免疫治療劑之組合的用途，其係用於製造用以治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥劑，其中該第一醫藥學上可接受之藥劑自血液移除B型肝炎表面抗原且該第二醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

根據本說明書，現提供用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含有效劑量之第一醫藥學上可接受之藥劑及可實現有效給藥方案之第二醫藥學上可接受之免疫治療劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑自血液移除B型肝炎表面抗原且該第二

醫藥學上可接受之免疫治療劑刺激免疫功能。

在一個實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑抑制HBV亞病毒顆粒之形成。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑抑制HBV亞病毒顆粒之細胞內傳遞。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑抑制HBV亞病毒顆粒釋放至血液中。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑抑制受感染細胞釋放B型肝炎表面抗原。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑抑制HBsAg及/或另一種病毒蛋白質之合成。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑抑制脂蛋白元H之合成或功能。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為小分子。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為核酸聚合物，其包含長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，該硫代磷酸化寡核苷酸包含序列AC之重複。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為核酸聚合物，其包含長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，該硫代磷酸化寡核苷酸包含序列CA之重複。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為核酸聚合物，其包含長度為20-120個核酸之硫代磷酸化寡核苷酸，該硫代磷酸化寡核苷酸包含序列TG之重複。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為核酸聚合物，其包含長度為20-120個核酸之硫代磷酸化寡核苷酸，該硫代磷

酸化寡核苷酸包含序列GT之重複。

在另一實施例中，核酸聚合物進一步包含至少一個2'核糖修飾。

在另一實施例中，核酸聚合物進一步包含所有具有2'修飾之核糖。

在另一實施例中，核酸聚合物進一步包含至少一個2' O甲基核糖修飾。

在另該實施例中，核酸聚合物進一步包含所有具有2' O甲基修飾之核糖。

在另一實施例中，核酸聚合物進一步包含至少一個5'甲基胞嘧啶。

在另一實施例中，核酸聚合物進一步包含所有呈5'甲基胞嘧啶形式之胞嘧啶。

在另一實施例中，核酸聚合物進一步包含至少一個2'核糖修飾及至少一個5'甲基胞嘧啶。

在另一實施例中，核酸聚合物進一步包含所有具有2' O甲基修飾之核糖及所有呈5'甲基胞嘧啶形式之胞嘧啶。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為選自由SEQ ID NO: 1-10組成之群的寡核苷酸。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為寡核苷酸螯合複合物，其包含選自由SEQ ID NO: 1-10組成之群的寡核苷酸。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為由SEQ ID NO: 2組成之寡核苷酸。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為由SEQ

ID NO: 3組成之寡核苷酸。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為寡核苷酸螯合複合物，其包含選自由SEQ ID NO: 3組成之群的寡核苷酸。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為由SEQ ID NO: 10組成之寡核苷酸。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為寡核苷酸螯合複合物，其包含選自由SEQ ID NO: 10組成之群的寡核苷酸。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為反義寡核苷酸，其靶向任何HBV mRNA之任何部分。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為反義寡核苷酸，其靶向人類脂蛋白元H mRNA之任何部分。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為siRNA，其靶向任何HBV mRNA之任何部分。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為siRNA，其靶向人類脂蛋白元H mRNA之任何部分。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為shRNA，其靶向任何HBV mRNA或人類脂蛋白元H mRNA之任何部分。

在另一實施例中，將核酸聚合物、反義寡核苷酸或siRNA進一步調配為寡核苷酸螯合複合物。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為靶向B型肝炎表面抗原之寡核苷酸適體或Speigelmier。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為靶向脂蛋白元H之寡核苷酸適體或Speigelmier。

在另一實施例中，自血液移除B型肝炎表面抗原之藥劑為識別B型肝炎表面抗原之抗體或抗體片段。

在另一實施例中，刺激免疫功能之免疫治療劑包含一或多種選自由以下組成之群的化合物：

胸腺素 $\alpha 1$ ；

任何 α -干擾素或其聚乙二醇化衍生物；

任何 β -干擾素或其聚乙二醇化衍生物；

任何 γ -干擾素或其聚乙二醇化衍生物；

任何 λ -干擾素或其聚乙二醇化衍生物；

干擾素 α -2a或 α -2b或 α -N3；

干擾素 β -1a或 β -1b；

干擾素 γ -1b；

干擾素 $\lambda 1$ 或 $\lambda 2$ 或 $\lambda 3$ ；

聚乙二醇化干擾素 α -2a或 α -2b或 $\lambda 1$ 或 $\lambda 2$ ；

任何抗病毒細胞激素或其聚乙二醇化衍生物；

胸腺蛋白質A；

任何證實具有抗病毒活性或免疫刺激活性之多肽；

非CpG免疫刺激性寡核苷酸，包括IMO-2055或IMO-2125；

小分子鐸樣(Toll-like)受體(TLR)促效劑，包括GS-9620或ANA-773；及

任何抗病毒性或免疫刺激性激素，包括DHEA或其代謝物。

在另一實施例中，刺激免疫功能之免疫治療劑包含一或多種選自由以下組成之群的化合物：

免疫刺激性寡核苷酸，包括IMO-2055或IMO-2125；

小分子鐸樣受體(TLR)促效劑，包括GS-9620或ANA-773；及

任何抗病毒性或免疫刺激性激素，包括DHEA或其代謝物。

在另一實施例中，第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑係於同一種醫藥組合物內調配。

在另一實施例中，第一藥劑及第二藥劑係於單獨的醫藥組合物內調配。

在另一實施例中，第一藥劑及第二藥劑經調配以用於同時投藥。

在另一實施例中，第一藥劑及第二藥劑經調配以藉由不同途徑投藥。

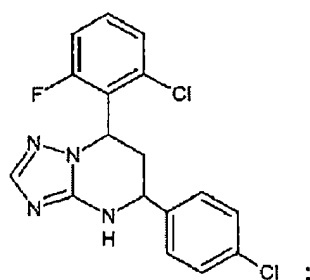
在另一實施例中，第一藥劑及第二藥劑經調配以使用以下方式中之一或多種投藥：口服攝取、噴霧吸入、皮下注射、肌肉內注射、腹膜內注射、靜脈內注射及靜脈內輸注。

在另一實施例中，自血液移除HBsAg之藥劑包含一或多種選自由以下組成之群的分子：

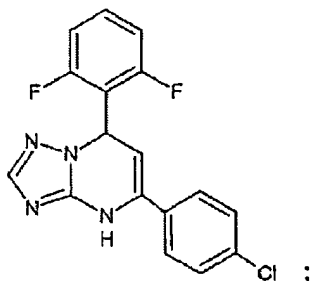
抗體或抗體片段，其結合於B型肝炎表面抗原；

以下三唑并嘧啶衍生物：

7-(2-氯-6-氟苯基)-5-(4-氯苯基)-4,5,6,7-四氫[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶



5-(4-氯苯基)-7-(2,6-二氟苯基)-4,7-二氫[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶



選自以下之寡核苷酸：

SEQ ID NO: 2；

SEQ ID NO: 3；

SEQ ID NO: 10 ;

SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 4-9 ;

選自以下之核酸聚合物：

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列AC之重複；

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列CA之重複；

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列TG之重複；及

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列GT之重複；

靶向任何HBV mRNA之任何部分之反義寡核苷酸；

靶向人類脂蛋白元H mRNA之任何部分之反義寡核苷酸；

靶向任何HBV mRNA之任何部分之siRNA；

靶向人類脂蛋白元H mRNA之任何部分之siRNA；

靶向任何HBV mRNA之任何部分之shRNA；

靶向人類脂蛋白元H mRNA之任何部分之shRNA；

靶向B型肝炎表面抗原之Speigelmier或適體；及

靶向人類脂蛋白元H之Speigelmier或適體；

且第二免疫治療劑包含一或多種來自由以下組成之群的分子：

胸腺素 α 1；

任何 α -干擾素或其聚乙二醇化衍生物；

任何 β -干擾素或其聚乙二醇化衍生物；

任何 γ -干擾素或其聚乙二醇化衍生物；

任何 λ -干擾素或其聚乙二醇化衍生物；

干擾素 α -2a或 α -2b或 α -N3；

干擾素 β -1a或 β -1b；

干擾素 γ -1b；

干擾素 λ 1或 λ 2或 λ 3；

聚乙二醇化干擾素 α -2a或 α -2b或 λ 1或 λ 2；

任何抗病毒細胞激素或其聚乙二醇化衍生物；

胸腺蛋白質A；

任何證實具有抗病毒活性或免疫刺激活性之多肽；

免疫刺激性寡核苷酸，包括IMO-2055或IMO-2125；

小分子鐸樣受體(TLR)促效劑，包括GS-9620或ANA-773；及

任何抗病毒性或免疫刺激性激素，包括DHEA或其代謝物。

在另一實施例中，以下寡核苷酸可進一步調配為寡核苷酸螯合複合物：

SEQ ID NO: 2；

SEQ ID NO: 3；

SEQ ID NO 10；

SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 4-9；

選自以下之核酸聚合物：

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列AC之重複；

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列CA之重複；

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列TG之重複；及

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列GT之重複；

靶向任何HBV mRNA之任何部分之反義寡核苷酸；

靶向人類脂蛋白元H mRNA之任何部分之反義寡核苷酸；

靶向任何HBV mRNA之任何部分之siRNA；及

靶向人類脂蛋白元H mRNA之任何部分之siRNA。

在另一實施例中，上述療法之用途或方法進一步包含同時投與或使用選自以下之第三醫藥學上可接受之藥劑：

反丁烯二酸泰諾福韋；

恩替卡韋(entecavir)；

汰比夫定(telbuvudine)；

阿德福韋酯(adeфовir dipivoxil)；及

拉美芙錠(lamivudine)。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 2且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含聚乙二醇化干擾素 α -2a。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含聚乙二醇化干擾素 α -2a。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 3且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含聚乙二醇化干擾素 α -2a。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或

用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含聚乙二醇化干擾素 α -2a。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 10且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含聚乙二醇化干擾素 α -2a。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含聚乙二醇化干擾素 α -2a。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 2且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含胸腺素 α 1。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含胸腺素 α 1。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑

包含SEQ ID NO: 3且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含胸腺素 $\alpha 1$ 。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含胸腺素 $\alpha 1$ 。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 10且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含胸腺素 $\alpha 1a$ 。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含胸腺素 $\alpha 1$ 。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 2且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含干擾素 $\alpha -2b$ 。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含干擾素 $\alpha -2b$ 。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受

之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 3且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含干擾素 α -2b。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含干擾素 α -2b。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 10且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含干擾素 α -2b。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者包含SEQ ID NO: 2之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者包含SEQ ID NO: 3之

第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 $\lambda 1$ 之第二醫藥學上可接受之藥劑。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 $\lambda 1$ 之第二醫藥學上可接受之藥劑。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者包含SEQ ID NO: 10之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 $\lambda 1$ 之第二醫藥學上可接受之藥劑。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含聚乙二醇化干擾素 $\lambda 1$ 。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 2且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含GS-9620。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含GS-9620。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受

之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 3且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含GS-9620。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含GS-9620。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 10且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含GS-9620。

亦提供治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之方法或用途，該方法或用途包含投與需要該治療之患者第一醫藥學上可接受之藥劑及第二醫藥學上可接受之藥劑，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物且該第二醫藥學上可接受之藥劑包含GS-9620。

【圖式簡單說明】

圖1說明兩種三唑并嘧啶衍生物，已證實該兩種三唑并嘧啶衍生物可阻斷產生HBV之細胞株HepG2.2.15釋放HBsAg，如Yu等人，2011, J. Med. Chem. 54: 5660-5670中所描述。圖1A描繪如本文中鑑別之引導化合物候選物 1a(PBHBV-001)且圖 1B描繪引導化合物候選物 3c(PBHBV-2-15)。

【實施方式】

HBsAg在HBV感染及HBV/HDV合併感染中起重要作用。除了作為病毒粒子形成之必要結構組分的作用外，HBsAg亦以亞病毒顆粒(SVP)形式大量釋放至受感染個體之血液中，該等亞病毒顆粒缺乏病

毒殼及基因組且似乎主要起到將HBsAg傳遞至血液中之作用。SVP以超過病毒分泌1,000-10,000倍自受感染細胞過量分泌，從而使SVP能夠有效螯合HBsAg抗體(抗HBs)，使得血液中之HBV或HDV病毒可逃避繼承免疫性之識別作用。儘管若干項研究亦表明HBsAg亦可起到直接阻斷對HBV感染之適應性及先天性免疫反應的作用(Cheng等人, 2005, *Journal of hepatology*, 43:4 65-471；Op den Brouw等人, 2009, *Immunology*, 126: 280-289；Vanlandschoot等人, 2002, *The Journal of general virology*, 83: 1281-1289；Wu等人, 2009, *Hepatology*, 49: 1132-1140；Xu等人, 2009, *Molecular immunology*, 46: 2640-2646)，但尚未研究或確定人類HBV感染及HBV/HDV合併感染中是否存在此功能性及其對免疫治療劑之活性之影響。亦已證實HBeAg及HBcAg具有免疫抑制性(Kanda等人, 2012 *J. Inf. Dis.* 206: 415-420；Lang等人, 2011 *J. Hepatol.* 55: 762-769；Gruffaz等人, 2013, *J. Hepatol.* 58 (增刊1), 第s155頁, 摘要378)。

除識別血液(如SVP)中過量HBsAg螯合抗HBs之活性外，HBsAg在一些活體外及活體內系統中阻斷細胞激素信號傳導之能力表明HBsAg之該等免疫抑制性亦可存在於人類個體中之HBV感染及HBV/HDV合併感染中。由於受感染患者之血液中之HBsAg大量過量，因此可能對許多對最佳免疫功能(適應性及先天性)重要的信號傳導機構造成有效損害。本文中呈現之新穎揭示內容首次進一步確定許多該等信號傳導機構亦可能為完全實現免疫治療劑之作用所必需的。該等揭示內容亦首次確定循環HBsAg在抑制免疫治療劑之作用中的重要作用。

本文中提供針對HBV感染及HBV/HDV合併感染之有效療法之說明，該療法由第一醫藥學上可接受之藥劑及免疫治療劑組成，其中該第一醫藥學上可接受之藥劑能夠自血液移除HBsAg且該免疫治療劑刺

激免疫功能。該組合療法與單獨使用免疫療法相比使循環抗HBsAg抗體能夠直接攻擊循環病毒及產生病毒之細胞且在不存在HBsAg之免疫抑制性時，引起免疫療法作用之顯著改良，從而又使更大比例之患者能夠實現其HBV感染之免疫控制。

本文中揭示新穎說明，其表明除先前描述之活體外阻斷細胞激素信號傳導之能力外，循環HBsAg除抑制針對HBV感染之宿主免疫反應外亦出人意料地直接抑制經認可之免疫療法治療HBV之功能。因此，組合能夠自血液移除HBsAg之第一藥劑及刺激免疫功能之第二藥劑的療法產生該兩種藥劑之間的新穎協同作用，其對恢復HBV感染之免疫控制具有顯著改良作用。

本文中呈現人類患者之資料，其表明自攜帶慢性HBV之患者之血液移除(使用核酸聚合物或NAP)HBsAg(及其他HBV抗原)可實現一定程度的免疫恢復，但在一大部分患者中，此免疫重新活化程度不足以產生持久控制。此資料明確教示任何其他引起受感染患者血液中HBsAg(或額外其他HBV蛋白質)之降低或移除的醫藥學上可接受之藥劑或方法預期均不能實現任何比NAP所實現之結果更好的治療結果。

本文中進一步呈現人類患者之資料，其首次證明HBV感染患者之血液中存在HBsAg可抑制免疫治療劑(例如胸腺素 $\alpha 1$ 或聚乙二醇化干擾素 α -2a)之生化活性。使用NAP REP 2139，在用胸腺素 $\alpha 1$ 或聚乙二醇化干擾素 α -2 α 治療之前移除HBV感染患者之血液中之HBsAg。在HBsAg陰性環境中，使用該兩種免疫治療劑中之任一者之治療引起顯著及意外的活化免疫反應之綜效(如藉由血液中抗HBsAg抗體之產量量測)，其與該等免疫治療劑以單藥療法使用時通常所觀測到之效果相比實質上更強且發生地顯著更快。最重要的是，自該等患者之血液移除HBsAg使大部分患者中發生該等顯著的對免疫療法之反應。任何類型之陽性免疫反應在經以單藥療法使用之免疫治療劑治療的患者中

均為罕見的。

該等結果亦首次表明自HBV感染或HBV/HDV感染患者之血液移除HBsAg可在與通常所用治療方案相比更短的治療方案下對任何免疫治療劑在大部分或所有接收免疫療法之患者中引發更強的免疫反應之能力產生協同影響。該等結果現使任何熟習此項技術者清楚地認識到任何自HBV或HBV/HDV合併感染患者之血液移除HBsAg之方法或醫藥學上可接受之藥劑預期將對改良任何醫藥學上可接受之免疫治療劑之生化活性具有相同有益及協同作用。此免疫治療劑之活性改良將於當HBsAg之降低或移除係在免疫療法前實現或HBsAg之降低或移除係與免疫療法同時實現或HBsAg之降低或移除係在預先開始及持續之免疫療法後實現時實現。

用自血液移除HBsAg(藉由任何方法)之醫藥學上可接受之藥劑與刺激免疫功能之醫藥學上可接受之藥劑之組合治療患者之顯著協同抗病毒作用之識別表示新穎的用現有免疫療法獲得顯著改良之抗病毒反應的方法，其並未在本發明之前的技術中預測或教示。

術語寡核苷酸(ON)係指核糖核酸(RNA)及/或脫氧核糖核酸(DNA)之寡聚物或聚合物。此術語包括由經修飾之核鹼基(包括5'甲基胞嘧啶及4'硫尿嘧啶)、糖及共價核苷酸間(主結構)鍵聯組成之ON以及具有功能類似之非天然存在之部分的ON。該等經修飾或經取代之ON由於所需性質而可能優於原生形式，該等性質為諸如降低之免疫反應性、增強之細胞攝取、增強之對核酸目標之親和力(在反義ON、siRNA及shRNA情形中)及/或增加之對核酸酶介導之降解之穩定性。ON亦可為雙股。ON亦包括單股分子，諸如反義寡核苷酸、Speigelmeyer及適體，以及雙股分子，諸如小型干擾RNA(siRNA)或小型髮夾RNA(shRNA)。

ON可包括各種修飾，例如穩定化修飾，且因此可在磷酸二酯鍵

及/或糖上及/或鹼基上包括至少一種修飾。舉例而言，ON可包括(但不限於)一或多種修飾，或經完全修飾以含有所有具有所述修飾之鍵聯或糖或鹼基。經修飾之鍵聯可包括硫代磷酸鍵聯、二硫代磷酸鍵聯及/或甲基磷酸鍵聯。當經修飾之鍵聯有效時，ON可包括磷酸二酯鍵聯。其他有效修飾包括(但不限於)糖之2'位置處之修飾，包括2'-O-烷基修飾，諸如2'-O-甲基修飾、2' O-甲氧基乙基(2' MOE)、2'-胺基修飾、2'-鹵基修飾，諸如2'-氟；非環狀核苷酸類似物。此項技術中亦已知且可使用其他2'修飾，諸如鎖核酸(locked nucleic acid)。詳言之，ON在所有各處均具有經修飾之鍵聯或每一個鍵聯均經修飾，例如硫代磷酸化；具有3'-覆蓋物及/或5'-覆蓋物；包括末端3'-5'鍵聯；ON為由兩個或兩個以上由連接子接合之ON序列組成之連環體或包括由兩個或兩個以上由連接子接合之ON序列組成之連環體。鹼基修飾可包括胞嘧啶鹼基(5'甲基胞嘧啶或在核苷酸情形中，5'甲基胞苷)之5'甲基化及/或尿嘧啶鹼基(4'硫尿嘧啶或在核苷酸情形中，4'硫尿核苷)之4'硫基化。可將不同的化學上相容的經修飾之鍵聯組合，其中合成條件為化學上相容的，諸如使寡核苷酸具有硫代磷酸化鍵聯、2'核糖修飾(諸如2' O-甲基化)及經修飾之鹼基(諸如5'甲基胞嘧啶)。ON可進一步由所有該等不同修飾完全修飾(例如各鍵聯經硫代磷酸化、各核糖經2'修飾及各鹼基經修飾)。

在本申請案中，術語「核酸聚合物」或NAP意欲鑑別任何不含序列特定功能性(用核酸目標進行氫化或採用引起與特定蛋白質之結合的序列特定二級結構)之單股ON。NAP之生化活性不依賴於ON之鐸樣受體識別，與目標核酸之雜交或適體相互作用需要來源於所呈現之特定次序之核苷酸的特定二級/三級ON結構。NAP可包括如上文所描述之鹼基及/或鍵聯及/或糖修飾。例示性NAP化合物包括：

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列AC

之重複；

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列CA之重複；

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列TG之重複；

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列GT之重複；

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列UG之重複；

長度為20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列GU之重複；及

SEQ ID NO: 1-10。

ON螯合複合物為由二價或多價金屬陽離子以分子間方式連接之兩個或兩個以上ON。ON螯合複合物中和ON之固有螯合性，該固有螯合性會導致該等化合物之投藥相關副作用。ON螯合複合物之投藥為投與個體ON之方法，其中與未螯合之ON(其為以如在項技術中常用之鈉鹽形式投與之ON)有關之投藥相關副作用減少。該等副作用可包括靜脈內輸注情況下之顫抖、發熱及發冷，或皮下投藥情況下注射部位處之硬化、炎症及疼痛。此外，藉由將ON製備為螯合複合物，其藥物動力學性質可得到改良，從而與如國際申請公開案第WO 2012/021985號及美國申請公開案第2012/0046348號(其以全文引用的方式併入本文中)中所描述之未螯合之ON相比在類似給藥下提供增加之治療效能。在通常以鈉鹽形式使用時，ON螯合複合物之投藥不妨礙ON之生化活性。因此，本文中所描述之任何反義ON、siRNA或NAP均可在不影響其生化活性情況下製備為ON螯合複合物。

ON螯合複合物可含有不同的多價金屬陽離子，包括鈣、鎂、

鈷、鐵、錳、鋇、鎳、銅、鋅、鎘、汞及鉛。亦進一步證明該等多價金屬陽離子之螯合引起形成ON螯合複合物，其包含兩個或兩個以上由金屬陽離子連接之ON且在ON長度大於6個核苷酸及具有磷酸二酯或硫代磷酸化鍵聯之ON存在下發生。可視情況將ON之各鍵聯硫代磷酸化。螯合作用亦在含有核糖處之2'修飾(諸如2' O甲基)或含有經修飾之鹼基(5'甲基胞嘧啶或4-硫尿嘧啶)之ON情況下發生。該等2'修飾可存在於一或多個或所有核糖上且經修飾之鹼基可存在於一或多個鹼基上或全體存在於各鹼基上(亦即所有胞嘧啶均呈5'甲基胞嘧啶形式)。此外，ON螯合複合物可包含含有多個修飾之ON，諸如各鍵聯均經硫代磷酸化、各核糖經2'修飾及各鹼基經修飾。與ON螯合複合物形成相容之ON修飾進一步定義於上文中。此外，金屬陽離子之螯合作用不依賴於所存在之核苷酸之序列，但改為依賴於對所有ON共有之生理化學特徵。

儘管ON螯合複合物之形成可用任何二價金屬陽離子實現，但意欲用作藥物之ON螯合複合物應較佳僅含有鈣及/或鎂，但亦可含有微量的鐵、錳、銅或鋅且不應包括鈷、鋇、鎳、鎘、汞、鉛或任何其他此處未列舉之二價金屬。

ON可藉由序列依賴性或非序列依賴性的許多機制發揮其治療作用。序列依賴性機制為需要特定核酸序列來獲得活性之機制且其中活性係由所存在之核苷酸序列中之一或多個變化而降低。此特定序列可涵蓋整個長度之ON或僅其一部分(序列主結構)。序列依賴性ON之實例包括：

1. 單股或雙股反義ON(例如合成干擾RNA(siRNA)或小型髮夾RNA(shRNA))經設計以藉由反義ON與相關mRNA之目標部分中之序列之間的特定雜交來靶向相關信使RNA(mRNA)或微型RNA(miRNA)之特定區域。當將反義ON引入細胞中時，其引起mRNA上形成雙螺

旋區域或與miRNA一起形成雙螺旋區域，該miRNA藉由RNase H引導此特定mRNA或miRNA之降解。當將siRNA引入細胞中(或shRNA表現於細胞中)時，反義股(或導引股)併入RISC(RNA誘導之沉默複合物)中，該RISC使用與目標mRNA上之互補區域之導引股靶向之雜交藉由RISC之催化組分(稱為Argonaute)實現其裂解。

2.立體阻斷ON為單股反義ON，其與mRNA或未成熟之mRNA之特定部分互補，但其經工程改造(藉由各核糖含有2'修飾(已知可阻止RNase之作用的修飾)或藉由使用RNase H無法識別之經修飾之ON化學物質(諸如N-嗎啉基ON))以不活化RNase H。該等ON與其目標mRNA之雜交產生雙股部分，該雙股部分提供用於通常作用於RNA(諸如剪接蛋白質或核糖體)之蛋白質之立體障礙。該等ON可用於阻斷特定mRNA之轉譯或修飾特定mRNA之轉錄後剪接及成熟作用。

3.適體為具有能夠進行特定蛋白質相互作用之特定三維構形且不易於與宿主DNA或RNA相互作用之ON。適體亦可包括Spiegelmer，其使用L-核苷酸替代D-核苷酸以賦予ON較高的酶穩定性。

4.免疫刺激性ON含有特定修飾，該等特定修飾經由非CpG主結構介導之機制引起與鐸樣受體7、8及9之結合及其活化且能夠刺激免疫功能(Kandimalla等人, 2011. Cell. Immunol. 270: 126-134；Struthers等人, 2010. Cell. Immunol. 263: 105-113)。

在反義ON、siRNA或shRNA之設計中，該等分子之序列經設計以在以下準則內與特定RNA之所欲目標序列100%互補：

反義ON之長度為15-25個核苷酸且其含有與所欲目標序列100%互補之序列。

siRNA之導引股含有一個長度為19-21個核苷酸之寡核糖核苷酸，其與相關mRNA之靶向部分100%互補，且信使股(雙螺旋體中之

另一股)含有相同長度之核糖核苷酸序列，其與導引股100%互補。導引股及信使股亦在各股之3'末端上具有兩個額外脫氧胸腺嘧啶核苷酸。

shRNA分子係由表現載體(諸如基於質體或病毒(例如慢病毒或腺病毒)之表現構築體)產生，該表現載體產生長RNA，其包含一個相鄰寡核苷酸中之導引股及信使股之序列(如上文關於siRNA所描述，但其長度可為19-29個核苷酸)，但由經設計以形成髮夾之短的非互補寡核苷酸序列分離。RNA自此表現構築體之轉錄引起形成較短的髮夾RNA，其由剪切酶(dicer enzyme)加工且裝載於RISC上，如上文關於siRNA所描述。

在本說明書中，術語「抗病毒ON」係指任何反義ON、siRNA、shRNA或NAP，其借助於其特定生化活性(序列依賴性的或非序列依賴性的)而具有藉由免疫學或其他機制來直接或間接抑制病毒複製之一些態樣或直接或間接增強宿主清除病毒感染之能力的的能力。

在本發明中，術語「ON螯合複合物」係指由二價金屬陽離子以分子間方式連接之兩個或兩個以上ON於溶液中之複合物，如國際申請公開案第WO 2012/021985號及美國申請公開案第2012/0046348號(其以全文引用的方式併入本文中)中所描述。ON螯合複合物可用反義ON、siRNA或NAP形成。

在本發明中，術語「抗病毒ON螯合複合物」係指由多價金屬陽離子以分子間方式連接之兩個或兩個以上抗病毒ON於溶液中之複合物。

硫代磷酸化NAP為新型基於ON之廣譜抗病毒劑(Bernstein等人, 2008, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 52: 2727-2733; Cardin等人, 2009, Virology Journal, 6: 214; Guzman等人, 2007, Antiviral Therapy, 12: 1147-1156; Lee等人, 2008, Virology, 372: 107-117;

Matsumura等人, 2009, *Gastroenterology*, 137: 673-681; Vaillant等人, 2006, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50: 1393-1401以及美國專利8,008,269、8,008,270及8,067,385), 其亦阻斷受HBV感染之肝細胞形成及釋放SVP(參見實例I)。由於SVP組成攜帶HBV之患者之血液中>99.9%的HBsAg, 因此藉由NAP阻斷受感染之肝細胞形成及/或釋放SVP為高度有效的自受HBV感染之患者之血液移除HBsAg之方法。

如實例II中所描述, 藉由NAP自受感染之患者之血液移除HBsAg引起在治療期間免疫反應之部分恢復(其又自血液移除HBV e-抗原(HBeAg))及血液中病毒之含量之顯著降低, 但該等效果無法在治療停止後在大部分患者中保持。儘管免疫反應之此部分恢復(在無HBsAg及其他病毒抗原情況下)可在小部分患者中引起產生在治療停止後HBV感染之持久免疫控制, 但其不足以在大部分所治療之患者中在治療後實現此控制。因此, 藉由任何方法或使用任何其他具有類似作用之醫藥學上可接受之藥劑自血液僅移除HBsAg之方法將僅提供相同的中等程度之免疫恢復, 其將引起在有限比例之患者中產生治療後持久控制。

除NAP以外, 尚未公開揭示任何具有自受HBV感染之人類患者之血液快速移除HBsAg之能力的藥劑。然而, 除使用NAP外, 此項技術中亦熟知其他若干種預期可用於實現自血液移除HBsAg之方法。該等方法包括(但不限於)以下:

A. 使用小分子方法靶向HBsAg蛋白質或其他病毒或宿主因子中與SVP之形成有關的部分從而阻斷SVP形成、阻斷經由受感染細胞之分泌元件進行之SVP之轉運、阻斷受感染之肝細胞將SVP釋放至血液或通常阻斷受感染細胞釋放HBsAg。此方法中所使用之小分子可包括如Yu等人(2011, *J. Med. Chem.* 54: 5660-5670)中所描述之三唑并嘧啶衍生物且可包括如圖1中所描述之特定三唑并嘧啶衍生物, 已證實

其可阻斷產生HBV之細胞株釋放HBsAg。亦可使用其他靶向Apo H蛋白質之小分子，Apo H蛋白質可能對產生SVP為重要的(如加拿大申請案第2,746,981號中所描述)。

B. 使用基於反義ON(其包括反義寡核苷酸、siRNA或shRNA分子)之方法靶向特定mRNA且藉此催化其降解以抑制HBsAg(亦即用於產生HBsAg蛋白質之mRNA之降解)或其他與SVP之形成有關之病毒或宿主因子(包括如加拿大申請案第2,746,981中所描述之Apo H)之合成、經由受感染細胞之分泌元件進行之SVP之轉運或受感染之肝細胞將SVP釋放至血液中。該基於反義ON之方法亦可用於與對受感染之肝細胞中SVP之形成、細胞內傳遞或釋放重要的蛋白質之合成所需的病毒或宿主mRNA雜交且藉由上述機制引起該等mRNA降解。詳言之，在一些針對HBV之基於反義ON之方法中可尤其有利地使用單反義分子，諸如siRNA可經設計以藉由與HBV基因組上之單一區域雜交(其引起由HBV基因組產生之所有mRNA之降解且同時影響HBsAg、HBeAg及HBcAg合成)來阻礙所有由病毒基因組產生之HBV mRNA，如Fu等人(2008, *Acta Pharmacol. Sin.* 29: 1522-1528)中所描述。亦可使用兩個或兩個以上反義分子(呈單獨分子形式或呈由引入至受感染宿主中之單一表現載體產生之分子形式)，如Snyder等人(2008, *Antiviral Res.*, 80: 36-44)所描述。此項技術中已知的基於反義分子來抑制HBV蛋白質之合成之實例包括：

a. 經阿卓糖醇(Altritol)修飾之siRNA脂複合物(Hean等人, 2010, *Artificial DNA: PNA & XNA*, 1: 17-26)。

b. 一或多個siRNA序列(Xin等人, 2008, *World J. Gastroenterol.*, 14: 3849-3854；Zhe等人, 2005, *J. Zhejiang Univ. Sci.*, 6B: 236-241且評述於Chen等人, 2008, *Pharmaceutical Res.*, 25: 72-86中)。

c. 一或多個siRNA序列及多結合系統(ARC-520)，

<http://www.arrowheadresearch.com/press-releases/arrowhead-research-advances-arc-520-ind-enabling-studies-treatment-hepatitis-b-and> ;
http://www.arrowheadresearch.com/sites/default/files/press_releases/pdf/whitepaper-hbv-3-7-12.pdf 。

d. 經鎖核酸修飾之反義分子(Sum等人, 2011, Biochem. Biophys. Res. Comm., 409: 430-435)。

e. 一或多個shRNA(Zhang等人, 2010, BMC Microbiol. 10:214 ; Starkey等人, 2009, J. Gen Virol. 90: 115-126且評述於Chen等人, 2008, Pharmaceutical Res., 25: 72-86中)。

C. 使用基於ON之適體方法(包括經典適體或Spiegelmer)以靶向HBsAg、HBeAg或HBcAg蛋白質或循環過程存在之其他病毒或宿主因子(包括Apo H)之某些部分從而加速其自血液之移除。經典適體及Spiegelmer可進一步經聚乙二醇化(如Waters等人, 2011 Blood 117: 5514-5522及Wlotzka等人, 2002 Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 99: 8898-8902中所描述)以改良其穩定性及循環半衰期。

D. 使用基於抗體之方法直接靶向HBsAg且加速其自血液之移除。

如本文中所用術語「自血液移除HBsAg」意謂與預處理HBsAg血液濃度相比，血液中HBsAg濃度之任何統計顯著降低，如由Abbott Architect™定量HBsAg分析法量測。此血清HBsAg分析法為經認可之用於量測血液中之HBsAg含量之標準且批准用於人類患者中之診斷用途。

適用於本發明之ON之實例提供於表1中。

表1

適用於本發明之ON之實例。

ON類型	核酸類型	序列(5' - 3')	修飾
NAP	DNA	(AC) ₂₀ (SEQ ID NO: 2)	所有鍵聯PS
NAP	DNA	(CA) ₂₀ (SEQ ID NO: 1)	所有鍵聯PS
NAP	DNA	(A-5'MeC) ₂₀ (SEQ ID NO: 3)	所有鍵聯PS
NAP	DNA	(5'MeC-A) ₂₀ (SEQ ID NO: 4)	所有鍵聯PS
NAP	RNA	(2'OMeA-2'OMeC) ₂₀ (SEQ ID NO: 5)	所有鍵聯PS
NAP	RNA	(2'OMeC-2'OMeA) ₂₀ (SEQ ID NO: 6)	所有鍵聯PS
NAP	DNA	(TG) ₂₀ (SEQ ID NO: 7)	所有鍵聯PS
NAP	DNA	(GT) ₂₀ (SEQ ID NO: 8)	所有鍵聯PS
NAP	RNA	(2'OMe、5'MeC-2'OMeA) ₂₀ (SEQ ID NO: 9)	所有鍵聯PS
NAP	RNA	(2'OMeA-2'OMe、5'MeC) ₂₀ (SEQ ID NO: 10)	所有鍵聯PS
反義	DNA/RNA	序列與病毒或宿主mRNA(例如Apo H)或HBV mRNA 100%互補	所有鍵聯PS，可含有一部分RNA(具有2'核糖修飾或LNA)
siRNA	雙股RNA/DNA	含有與病毒或宿主mRNA(例如Apo H)或HBV mRNA 100%互補之序列	可含有具有2'核糖修飾之RNA，可含有PS
shRNA	由表現載體產生之雙股RNA	含有與病毒或宿主mRNA(例如Apo H)或HBV mRNA 100%互補之序列	RNA

PS = 硫代磷酸，2'OMe = 2' O甲基，5'MeC = 5'甲基胞嘧啶

可用於實現自血液移除HBsAg之上述各種醫藥學上可接受之藥劑之例示性有效給藥方案為：

對於所有引起HBV或apoH mRNA之降解的NAP及硫代磷酸化反義寡核苷酸，此項技術中已充分證實每週非經腸投藥100-500 mg化合物之常規用法可引起在肝臟中達到該等化合物之治療活性含量，如 Akdim等人，2010 Journal of the Americal College of Cardiology 55: 1611-1618關於以下實例中之NAP及引起肝臟特異性mRNA(關於脂蛋

白元B100)之降解之硫代磷酸化反義ON所描述。

為在肝臟中達到治療活性含量，通常囊封及投與siRNA以用於使人類患者之肝臟中PCSK9之mRNA降解之特定應用，如以下文獻中所描述：

http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDgQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.alnylam.com%2Fcapella%2Fwp-content%2Fuploads%2F2012%2F01%2FALNY-PCS-PhI-PrelimResutls-Jan2012.pdf&ei=ii6UUZnBLZbe4AO8roHoBA&usg=AFQjCNGiN3K7_fVEcY-_2F91nDuepwraZA&sig2=3ZAZvGQOJXQ1xU4W--Rb5w&bvm=bv.46471029,d.dmg&cad=rja

如上文所描述，囊封之siRNA可在0.015-0.20 mg/kg範圍內之非經腸劑量下實現人類患者之肝臟中之治療作用且預期能夠在每兩週一次或每月一次之給藥下提供長效作用。

shRNA尚未用於人類，但其在嚙齒動物中之活體內作用表明經設計以表現shRNA之表現載體在以與siRNA類似之濃度投與小鼠時，其有效性與siRNA相同(McAnuff等人, 2007. *Journal of Pharmaceutical Science* 96: 2922-2930)。因此預期在與用於siRNA之給藥方案類似之給藥方案下，投與shRNA(使用如上文所描述之基於病毒或基於膠囊之傳遞系統)可在肝臟中實現與siRNA類似的作用。

適體通常經聚乙二醇化以獲得改良之穩定性且可在每週100-600 µg/kg之非經腸劑量下具有治療有效性，如由Waters等人, 2011 *Blood* 117: 5514-5522描述。

Speiglemer亦通常經聚乙二醇化以獲得改良之循環半衰期且可在每隔一天給予>1.2 mg/kg之非經腸劑量下具有治療有效性，如由the 54th Annual ASH Meeting and Exposition, Atlanta, GA, U.S.A中之

Riecke等人, 2012 Abstract 2432描述。在結合於HBsAg或其他HBV蛋白質及加速自受HBV感染之患者之血液移除HBsAg或其他HBV蛋白質之情形中，由於HBV感染患者中之HBsAg濃度通常較高，因此可能需要更高的適體或Speiglemer劑量。

如上文所描述，用於治療HBV感染之免疫治療方法之功效有限。基於干擾素之單藥療法之侷限性之一為僅在極少數患者中實現自血液移除HBsAg(Moucari等人, 2009, Antiviral Ther., 14: 1183-1188；Reijnders等人, 2011, J. Hepatol., 54: 449-454)。此HBsAg移除可成為在該等少數所治療之患者中實現治療中及治療後對HBV DNA之持久控制的基礎(Moucari等人, 2009, Hepatology, 49: 1151-1157)。基於干擾素之療法之另一重要侷限性為在48週暴露時間後，其僅在極少數所治療之患者中引起中等抗HBs產量(<50 mIU/ml) (Reijnders等人, 2011, J. Hepatol., 54: 449-454；Harayiannis等人, 1990, J. Hepatol., 10: 350-352)。該等重要侷限性可能為在免疫療法後僅在有限數目之患者中奠定獲得持續病毒學反應之基礎的重要因素。

如上文所描述，HBsAg可阻斷對細胞激素介導之免疫功能刺激重要的信號傳導途徑。此項技術中已熟知許多不同類別之免疫治療劑利用若干公共信號轉導途徑實現免疫活化。本文中呈現之揭示內容進一步顯示免疫治療劑所用之許多(或大部分)該等信號轉導途徑亦可由HBsAg之作用阻斷。本文中之新穎揭示內容表明不同免疫療法之作用由HBsAg特定地抑制，且該等不同免疫療法(當在治療方案中提供時)之治療作用在HBsAg不存在下以協同方式改良。因此，自血液移除HBsAg又會造成對於多種不同免疫治療劑之最佳活性所需的信號傳導途徑之抑制減弱。因此，對預先移除血液中之HBsAg或在接受免疫療法同時主動移除血液中之HBsAg之患者施用免疫療法將可能對任何免疫療法之免疫刺激作用產生類似協同影響。

在本發明中，術語免疫治療劑係指小分子或多肽或細胞激素或激素，藉由其特定生化活性而具有直接或間接增強宿主之免疫功能的能力。多肽可為天然衍生或重組。多肽可由天然存在之多肽之一部分重組衍生。多肽可經或可不經聚乙二醇化。

多肽之聚乙二醇化方法及聚乙二醇化與該等多肽之生化活性之相容性在此項技術中已熟知，且由聚乙二醇(PEG)之股連接至所述多肽之特定胺基酸殘基組成。聚乙二醇化之主要功能為增加多肽之循環壽命以及亦降低其免疫原性。該等特徵改良所述多肽之可耐受性且降低最佳治療作用所需之給藥頻率。此項技術中進一步已知可在不影響所述多肽之特定生化活性的情況下達成PEG殘基與多肽之連接。亦已知聚乙二醇化可提高所述多肽之水溶性，改良其調配容易性。在此項技術中已知聚乙二醇化多肽之多種實例且包括：Mircera™，紅血球生成素之聚乙二醇化形式；Neulasta™，人類粒細胞群落刺激因子之聚乙二醇化形式；Pegasys™，人類干擾素 α -2a之聚乙二醇化形式；Peg-intron™，人類干擾素 α -2b之聚乙二醇化形式；及聚乙二醇化干擾素 λ 1(其當前於臨床研發階段)。

此外，先前未證實在HBV蛋白質存在下具有有效免疫治療活性之免疫治療劑(例如在受感染患者、黑猩猩或細胞模型中)現可被證實在血液中之HBsAg經移除之情況下具有有效免疫治療活性且可進一步適於與任何自血液移除HBsAg之藥劑組合用於治療HBV。

任何免疫治療劑之抗病毒活性之說明均公認為其刺激免疫功能使得經刺激之免疫功能具有抗病毒作用之能力的間接量測。因此，任何具有抗病毒活性之免疫治療劑均具有刺激免疫功能之能力。

在大部分亞洲國家中，若干種免疫治療劑係當前批准用於治療病毒感染，其包括用於治療HBV及C型肝炎(HCV)之聚乙二醇化干擾素 α -2a(Pegasys™)、用於治療HBV及HCV之干擾素 α -2b(Intron-A™)及

用於治療HBV之胸腺素 $\alpha 1$ (Zadaxin™)。亦存在其他證明具有抗病毒活性之免疫治療劑，包括細胞激素干擾素 $\lambda 1$ 、 $\lambda 2$ 、 $\lambda 3$ 及 γ 以及TNF α (Friborg等人, 2013, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57: 1312-1322；Lau等人, 1991, *Hepatology* 14: 975-979；McClary等人, 2000. *Journal of Virology* 74: 2255-2264；Robek等人, 2005. *Journal of Virology* 79: 3851-3854)；聚乙二醇化干擾素 $\lambda 1$ (Muir等人, 2010, *Hepatology*, 52: 822-832)；及小分子鐸樣受體促效劑，例如GS-9620(當前由Gilead Sciences研發)、ANA-773(當前由Anadys研發)以及免疫刺激性寡核苷酸IMO-2055及IMO-2125(當前由Idera Pharmaceuticals研發)(Wu等人, 2007, *Hepatology*, 46: 1769-1778；Horscroft等人, 2012, *J. Antimicrob. Chemotherapy*, 67: 789-801；Lanford等人, 2013 *Gastroenterology* Feb 12 in press；www.natap.org/2010/AASLD/AASLD_39.htm)。此外，激素去氫表雄固酮(5-雄固烯-3 β -17-酮，DHEA)及許多其代謝物(包括雄固烯二醇(5-雄固烯-3 β -17 β -二醇， β AED)、雄固烯三醇(5-雄固烯-3 β -7 β -17 β 三醇 β AET))具有明顯的、充分確定的免疫刺激功能性及改良針對病毒感染之保護性疫苗反應之發展的能力且可提供針對許多活體內病毒感染之直接抗病毒活性(Araeno等人, 1993, *J. Inf. Dis.*, 167: 830-840；Danenberg等人, 1995, *Vaccine*, 13: 1445-1448；Khorram等人, 1997, *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 52: M1-M7；Loria及Padgett, 1998, *Rinsho Byori*, 46: 505-517；Loria, 2002, *Steroids*, 67: 953-966；Knoferl等人, 2003, *J. Appl. Physiol.*, 95: 529-535；Oberbeck等人, 2007, *Inten. Car Med.*, 33: 2207-2213；Burdnick等人, 2009, *Int. Immunopharmacol.*, 9: 1342-1346；Hazeldine等人, 2010, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 120: 127-136；Schmitz等人, 2013, *Med. Chem.*, 2月15日，印刷前的電子出版物)。

如本發明及HBV感染情形中所描述之免疫功能之刺激之量測指標可最簡單地藉由(但不限於)接受免疫療法之患者中產生之游離抗HBsAg抗體之含量的變化來量測。一種全球認可之評估慢性HBV感染患者之血清中之游離抗HBsAg抗體之含量的方法為使用 Abbott Architect™定量抗HBsAg抗體測試且HBV感染患者中出現抗HBsAg抗體或抗HBsAg抗體產量增加為該等接受免疫療法或HBV聚合酶抑制療法之患者中之免疫反應之經認可之替代性量測指標。

存在其他經認可之免疫功能量測指標，其可用於監測在如上文所描述之組合療法存在下免疫功能之改良。該等量測指標可包括干擾素反應基因之轉錄活性增加或血液中HBV特異性CD4+或CD8+ T細胞之含量增加或血液中各種細胞激素(諸如IL2)之含量增加(Liang等人, 2011. Virology Journal 8: 69)。

使用針對HBV之疫苗接種(通常使用HBsAg作為抗原)為充分認可之用於有效預防HBV感染之方法且為全世界採用之用於預防HBV感染傳播之方法。然而，即使當疫苗組合兩種不同HBV抗原(諸如HBsAg及HBcAg)時，針對HBV抗原之疫苗接種在治療過程中仍僅具有中等至可忽略不計的作用(Mahtab等人, 2013. J. Hepatol. 58 (增刊1) abstract 760)。根據本文中提供之揭示內容，此微弱作用可歸因於該等患者之血液中HBsAg之循環含量且因此自血液移除HBsAg可極大地改良疫苗刺激新的針對HBsAg(或針對其他HBV蛋白質)之抗體之產生的能力。

因此存在多種已知能夠刺激免疫功能之免疫治療劑，其可在自血液移除HBsAg之前、在自血液移除HBsAg期間或在自血液移除HBsAg之後投與時產生效用，該等免疫治療劑包括(但不限於)：

胸腺素 $\alpha 1$ ；

任何 α -干擾素或其聚乙二醇化衍生物；

任何 β -干擾素或其聚乙二醇化衍生物；

任何 γ -干擾素或其聚乙二醇化衍生物；

任何 λ -干擾素或其聚乙二醇化衍生物；

干擾素 α -2a或 α -2b或 α -N3；

干擾素 β -1a或 β -1b；

干擾素 γ -1b；

干擾素 λ 1或 λ 2或 λ 3；

聚乙二醇化干擾素 α -2a或 α -2b或 λ 1或 λ 2；

胸腺蛋白質A；

任何抗病毒細胞激素或其聚乙二醇化衍生物；

任何證實具有抗病毒活性或免疫刺激活性之多肽；

免疫刺激性寡核苷酸，諸如IMO-2125及IMO-2055；

靶向任何HBV抗原之疫苗；

小分子鐳樣受體促效劑，諸如GS-9620及ANA-773；及

任何證實具有抗病毒活性或免疫刺激活性之激素，諸如DHEA或其代謝物。

用於實現免疫功能刺激之免疫治療劑之例示性有效給藥方案可包括：

在Pegasys™情況下每週投與90-180 μ g(根據藥品說明書)；

在Zadaxin™情況下每週投與1.6 mg(根據藥品說明書)；

在Intron-A™情況下每週投與 1×10^7 U(根據藥品說明書)；

在聚乙二醇化干擾素 λ 1情況下每週投與1.5-3.0 μ g/kg，如Muir等人, 2010, Hepatology, 52: 822-832中所描述；

任何細胞激素或免疫治療肽(無論是否經聚乙二醇化)之週劑量均與上文所描述類似；

非CpG免疫刺激性寡核苷酸IMO-2125之週劑量為0.16-0.48毫克/

公斤/週，如以下文獻中所描述：

<http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CEsQFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.idealpharma.com%2Fdevelopment%2FIMO-2125-AASLD-10312010.pdf&ei=WTiUUfnxHdWp4AO9vYGoBw&usg=AFQjCNENcwjLWM1B2r8Gf0JmWPRaeh-Xbw&sig2=kyENERyNTYmQoADWGoPluQ&bvm=bv.46471029,d.dmg&cad=rja>

根據此項技術中之習知實踐之通常禁止之疫苗之劑量及特定用於HBV疫苗Energix-B™、Recombivax-HB™之劑量。

因此，由本文中呈現之揭示內容，預期上述任一種能夠實現患者血液中HBsAg之移除的方法或藥劑在與宿主免疫功能刺激(由任一種上述免疫治療劑實現)組合時將對HBV感染或HBV/HDV合併感染患者中免疫功能之復原產生協同作用。除實現能夠更好地進行治療後持續感染控制之免疫功能之恢復外，亦預期該綜效可降低一種或兩種藥劑之劑量且甚至降低藥劑在大部分患者中產生治療有效性免疫反應所需之治療持續時間。實例III說明當在藉由NAP REP 2139移除HBsAg後用胸腺素 $\alpha 1$ 或聚乙二醇化干擾素 α -2a進行附加療法時所產生的對免疫恢復之協同作用。

在可自血液移除HBsAg之藥劑與免疫治療劑組合之情形中，移除任何量的HBsAg均可提供免疫療法之活性之協同改良且即使未完全移除HBsAg，但特定免疫治療劑之分劑量即可產生與免疫治療劑相當或甚至由於免疫治療劑的免疫刺激活性。因此，將任何引起自血液移除HBsAg之藥劑與任何免疫治療劑組合將對兩種藥劑之作用產生協同作用，其可改良治療後抗病毒反應(宿主免疫學控制)之持久性且亦可能與將任一種藥劑以單藥療法使用時相比，僅需更少的劑量的兩種藥劑

即可實現類似的或甚至更好的作用。

因此，根據本文中呈現之揭示內容，可用引起血液中之HBsAg減少或清除的醫藥學上可接受之藥劑與第二醫藥學上可接受之免疫治療劑之組合有效地治療患有HBV感染或HBV/HDV合併感染之個體。

在同一種醫藥組合物中投與兩種醫藥學上可接受之藥劑或同時或在不同時間在單獨的醫藥組合物中投與兩種醫藥學上可接受之藥劑亦可為有效的。

藉由相同或不同投藥途徑投與醫藥學上可接受之藥劑亦可為有效的。

為在個體中產生可能達到的最好的抗病毒反應，可能必須向上述組合療法中添加HBV聚合酶抑制劑，諸如(但不限於)：反丁烯二酸泰諾福韋、恩替卡韋、汰比夫定、阿德福韋酯或拉美芙錠。該等抗病毒藥物可防止HBV中雙股病毒基因組之複製及降低血液中HBV病毒之濃度。

本文中所描述之組合物可藉由任何合適方法投與，例如經口投藥，諸如以錠劑、膠囊、粒劑或散劑形式；舌下投藥；頰內投藥；非經腸投藥，諸如藉由皮下投藥、靜脈內投藥、肌肉內投藥或注射或輸注技術(例如以無菌可注射水溶液或非水溶液或懸浮液形式)；藉由吸入投藥；局部投藥，諸如以乳膏劑或軟膏劑形式；或直腸投藥，諸如以栓劑或灌腸劑形式；以含有無毒、醫藥學上可接受之媒劑或稀釋劑之劑量單元調配物形式投藥。本發明之組合物可例如以適用於立即釋放或持續釋放之形式投與。立即釋放或持續釋放可藉由使用合適醫藥組合物或尤其在持續釋放情況下，藉由使用諸如皮下植入劑或滲透泵之裝置實現。因此，上述組合物可適合於藉由以下途徑中之任一種投藥：口服攝取、吸入、皮下注射、肌肉內注射、腹膜內注射、靜脈內注射或輸注，或局部投與。

藉由參考以下實例可更容易地理解本發明。

實例I

NAP抑制HBsAg傳遞離開細胞

已證實HBsAg可阻斷針對HBV感染之免疫反應之多種態樣(Cheng等人, 2005, J. Hepatology, 43: 465-471 ; Moucari等人, Hepatology 49: 1151-1157 ; Vanlandschoot等人, 2002, J. Gen. Virol. 83: 1281-1289 ; Woltman等人, 2011, PloS One 6: e15324 ; Wu等人, 2009, Hepatology 49: 1132-1140及Xu等人, 2009, Mol. Immunology 46: 2640-2646)。因此，消除循環HBsAg可能為恢復慢性B型肝炎感染患者中之免疫活性之重要因素。一種消除循環中之HBsAg之有效方法為阻止受感染細胞中亞病毒顆粒(SVP)之形成及/或釋放(SVP為將HBsAg輸送至血液之主要載體)。可藉由表現HBsAg蛋白質(sHBsAg)之較小形式(其為SVP中特別富含之形式)來在BHK-21細胞中活體外模型化SVP之形態發生及細胞內傳遞。此模型系統被視為HBV SVP之形態發生及傳遞之替代性模型(Patient等人, 2007, J. Virology 81: 3842-3851)。由於血清HBsAg在實現HBV感染之慢性中之重要作用，此模型中化合物之功效表明其針對HBV之抗病毒活性。

在表現sHBsAg之BHK-21細胞中測試多種NAP化合物，包括完全簡併型硫代磷酸化NAP REP 2006及REP 2107；非硫代磷酸化、完全2' O甲基化簡併型NAP(REP 2086)；以及由聚AC序列組成之NAP：REP 2055(SEQ ID NO: 2)及REP 2148(SEQ ID NO: 3)。使用電致孔將該等NAP同時引入BHK-21細胞中以作為用於sHBsAg表現之模板RNA。藉由以免疫螢光顯微術觀察BHK-21細胞內HBsAg蛋白質之位置來評估BHK模型系統中之活性。藉由穿透式電子顯微鏡觀察核周隙中SVP之形成。若HBsAg被限制於核周隙中且被阻止傳遞至細胞周邊(分泌)或若SVP之形成被阻止，則認為化合物具有活性。各種NAP化合物之活

性概述於以下表2中。

表2

各種NAP對BHK-21細胞中HBsAg傳遞之影響

NAP	核周隙中保留之HBsAg	傳遞至細胞周邊之HBsAg	SVP形成
對照(不存在NAP)	-	++++	++++
REP 2006	++++	-	-
REP 2107	+++	+	-
REP 2086	-	++++	++++
REP 2055 (SEQ ID NO: 2)	++++	-	未檢驗
REP 2148 (SEQ ID NO: 3)	++++	-	未檢驗

- = 未觀測到影響

+至++++ = 觀測到微小至全面影響

用REP 2006及REP 2107處理表現sHBsAg之BHK-21細胞之結果表明，NAP能夠以非序列依賴性方式阻斷SVP形成及sHBsAg傳遞。在REP 2086下缺乏活性表明NAP之該等活性嚴格依賴於硫代磷酸化作用之存在。此外，此能力在2'核糖修飾(REP 2107中)及鹼基修飾(在REP 2148情況下，5'甲基胞嘧啶)存在下得以保留。此外，已知REP 2107、REP 2055完全缺乏任何免疫刺激活性且其活性與REP 2006相當。又，所定義之聚AC之序列(REP 2055及REP 2148)之活性與簡併序列(REP 2006及REP 2107)相當。

該等結果表明，在簡併序列及含有交替的嘌呤/嘧啶核苷酸(諸如AC(且因此亦包括CA)以及諸如TG及GT或UG及GU)之重複且視情況包含2'核糖修飾及/或鹼基修飾之序列之情形中，根據如美國專利8,008,269B2、8,008,270B2及8,067,385B2中所描述之NAP之非序列依賴性特性，預期NAP將能夠阻斷受感染細胞中SVP(寡核苷酸長度為20-120個核苷酸)之形成及細胞內傳遞及分泌。

實例II

自受HBV感染之患者之血液清除HBsAg對移除其他HBV蛋白質及免疫恢復之影響

用NAP REP 2055(亦稱為REP 9AC，SEQ ID NO: 2)治療慢性HBV感染患者以自其血液移除HBsAg。使用Abbott Architect™定量HBsAg測試來監測REP 2055投藥(通常每週給藥400 mg)對血液中HBsAg含量之影響且呈現於表3中。

表3

NAP REP 2055治療對慢性HBV感染患者之血液中HBsAg含量之影響。

患者	治療前 HBsAg (IU/ml)	治療結束 HBsAg (IU/ml)
1	934	0.14
2	1885.4	0.38
3	384.1	0.00
4	126465.07	0.03
5	158180	0.00
6	36996	7.00
7	4672.5	43.7

自血液移除HBsAg可引起免疫恢復，如由循環HBeAg之額外減少(在兩名患者中藉由Abbott Architect™定量HBeAg測試量測-參見表4)、出現游離抗HBsAg抗體(如由Abbott Architect™定量測試量測-參見表5)及血液中HBV病毒減少(HBV DNA，如由Roche Cobas™定量測試量測-參見表6)證明。儘管在所有患者中均觀測到循環HBV病毒減少，但其減少程度不同。此外，在治療時在大部分該等患者中所偵測之游離抗HBsAg抗體效價之程度至多為中等，且在大多數情況下不及在健康的未經感染之成年人之HBsAg疫苗接種情況下所觀測到的血液中之抗HBsAg抗體效價。

表4

HBsAg清除對HBeAg清除之影響。

患者	治療前 HBeAg (IU/ml*)	治療中 HBeAg (IU/ml*)
1	1181.29	7.63
2	78.25	8.211

*使用Abbott Architect™定量分析法量測

表5

HBsAg清除對慢性HBV感染患者中之游離抗HBsAg抗體偵測之影響。

患者	治療前 抗HBsAg* (mIU/ml)	治療結束 抗HBsAg* (mIU/ml)
1	0	13.2
2	1	22.8
3	5.68	277
4	3	5.39
5	4.99	385.7
6	1	19.7
7	2	19.2

*使用Abbott Architect™定量分析法量測

表6

HBsAg清除對血液中HBV病毒(HBV DNA)含量之影響

患者	治療前 HBV DNA* (複本/毫升血清)	治療結束 HBV DNA* (複本/毫升血清)
1	2×10^6	<500
2	1.4×10^7	1.39×10^4
3	4.5×10^7	<116
4	1.9×10^{12}	3.1×10^6
5	7.9×10^{11}	<116
6	4.8×10^{11}	372
7	1.8×10^7	3.5×10^6

*使用Roche Cobas™分析法量測

對該等患者停止REP 2055治療引起已清除血清HBV蛋白質之7名患者中的5名患者中病毒血症之最終長期反彈(血液中重新出現HBsAg、血液中抗HBsAg抗體減少或消失及HBV DNA上升至治療前含量)。因此，當在無任何伴隨免疫療法存在下停止治療時，預期使用NAP或任何其他引起自血液移除HBsAg(及其他HBV抗原)之藥劑進行治療將經歷類似的病毒活性反彈。

實例III

使用NAP螯合複合物及兩種不同免疫療法之組合療法，用於治療人類慢性B型肝炎患者

REP 2139-Ca為NAP REP 2139(SEQ ID NO: 10)之鈣螯合複合物，其係在生理鹽水中使用每100 mg寡核苷酸存在30 mg CaCl_2 之比率製備。將REP 2139製備為鈣螯合複合物係為了改良ON投藥之可耐受性(參見國際申請公開案第WO2012/021985號及美國申請公開案第2012/0046348號)且不妨礙其特異性抗病毒活性。REP 2139-Ca(通常每週投與500 mg劑量)以與REP 2055相同之方式經由相同作用機制清除血液中之HBsAg(且接著清除HBeAg)及受HBV感染之患者中之HBV病毒粒子(HBV DNA)(分別參見表3、4及6對比表7、8及9)，且因此亦表明含有2'核糖修飾及經修飾之鹼基之NAP(例如REP 2139)可起到減少血液中之HBsAg的作用且製備為螯合複合物(例如REP 2139-Ca)之ON可用於減少或清除血液中之HBsAg。

表7

慢性HBV感染患者中REP 2139-Ca單藥療法對血清HBsAg之影響。

患者	血清HBsAg (mIU/ml)*	
	治療前	REP 2139-Ca
1	70050	0.19
2	13400	0
3	3654.3	0.34
4	47689.7	180.44
5	107659	32.15
6	58937.87	9.91
7	17988	29.21
8	125000	0.01
9	1288.56	0.02

*使用Abbott Architect™定量HBsAg分析法量測

表8

REP 2139-Ca誘導之HBsAg清除對血清HBeAg含量之影響。

患者	血清HBeAg (指數*)	
	治療前	REP 2139-Ca
1	1.488	0.38
2	556.27	0.34
3	662.09	1.62
4	1100.43	0.31
5	1815.75	1.11
6	561.96	0.32

7	15.27	18.27
8	1767.85	0.40
9	101.73	19.35

* < 1 = 未偵測到，≥ 1 = 高傳染性狀態

表9

慢性HBV感染患者中REP 2139-Ca單藥療法對血清HBV DNA(病毒粒子)之影響。

患者	血清HBV (複本/毫升)*	
	治療前	REP 2139-Ca
1	9.89×10 ^{8**}	791
2	1.66×10 ⁸	1680
3	2.01×10 ⁸	3643
4	1.28×10 ⁸	9060
5	9.89×10 ⁸	2.52×10 ⁶
6	8.71×10 ⁸	558
7	7.1×10 ⁵	1.94×10 ⁴
8	9.89×10 ⁸	552
9	9.9×10 ⁶	3250

*使用Roche Cobas™分析法量測

**定量上限

如實例II中所描述，NAP療法(或任何可清除HBsAg之療法)之侷限性在於，儘管在NAP療法期間患者之當前抗HBs產量「足以」清除病毒，但在NAP治療停止後，大部分患者中之此抗體產量(及由HBsAg引起之免疫抑制之移除)不足以提供HBV感染之完全控制。當以單藥療法使用時，REP 2139介導之血液中之HBsAg清除實現與REP 2055相同的血液中抗HBsAg抗體之全體含量(參見表5及表10[單藥療法結束])，且因此當治療停止時，顯然預期將產生與NAP REP 2055之情況(參見以上實例II)相同的較弱的免疫控制保持。單藥療法中使用之NAP之結果表明，即使在不存在該等HBV蛋白質的情況下，免疫系統針對HBV感染重新產生完全勝任免疫反應之能力依然存在潛在(且先前未認識到的)缺陷，其可能由慢性暴露於引起持久免疫損害之HBsAg、HBeAg及HBcAg引起，該免疫損害甚至在該等抗原自血液中

清除後仍在受HBV感染之個體中持續。

為檢驗NAP治療(其自血液移除HBsAg)是否可與免疫療法(刺激免疫功能)產生協同作用，在接受REP 2139-Ca單藥療法時血清HBV蛋白質已清除或減少之患者亦接受胸腺素 α 1(Zadaxin™-每週兩次以皮下注射形式給予1.6 mg)或聚乙二醇化干擾素 α -2a(Pegasys™-每週一次以皮下注射形式給予90-180 μ g)作為持續性REP 2139-Ca投藥之附加療法。聚乙二醇化干擾素 α -2a係由Roche Inc.(Basel, Switzerland)以商標Pegasys™出售且批准用於治療慢性HBV感染。胸腺素 α 1係由SciClone Pharmaceuticals(Foster City, California, U.S.A.)以商標Zadaxin™出售且亦批准用於治療慢性HBV感染。

基於干擾素之單藥療法在48週治療後通常僅在極小比例的患者(<10%)之血液中產生中等含量(<50 mIU/ml)之抗HBsAg抗體(Reijnders等人, 2011, J. Hepatol., 54: 449-454 ; Harayiannis等人, 1990, J. Hepatol., 10: 350-352)，且胸腺素 α 1之抗病毒作用類似地很有限(Yang等人, 2008, Antiviral Res. 77: 136-141)。然而，當在已實現自血液移除HBsAg之後將胸腺素 α 1或聚乙二醇化干擾素 α -2a添加至REP 2139-Ca治療中時，在所有患者中均實現抗HBsAg抗體含量之顯著增加，其遠超過在單獨NAP介導之HBsAg清除情況下所觀測到的或關於單獨免疫療法所報導之抗HBsAg含量(參見表10)。此外，對於抗HBsAg抗體含量增加之此種顯著協同作用僅在使用免疫療法與REP 2139-Ca組合治療13週時便可實現(與對於該等免疫療法通常規定之48週方案相比)，且亦在Pegasys劑量(90 μ g)僅為規定用於HBV治療之劑量之一半的兩名患者中發生。此外，此協同反應在9/9(100%)名患者中發生。在自血液移除HBV蛋白質之後在附加免疫療法下觀測到的抗HBsAg產生之顯著重新活化僅為不存在HBsAg情況下免疫療法之經協同改良之功能之一種直接量測指標。基於該等結果，可預測其他免疫刺激領域

(諸如T細胞介導之免疫性及先天免疫，其亦可能為實現HBV感染之完全免疫控制所需)中之經協同改良之效能。

表10

用REP 2139-Ca及胸腺素 α 1或聚乙二醇化干擾素 α -2a組合治療之後對於抗HBsAg產生之協同作用

組合給予之免疫治療劑	患者	血清抗HBsAg抗體(mIU/ml)*	
		REP 2139-Ca (單藥療法結束)	REP 2139-Ca+附加免疫療法**
胸腺素 α 1	1	19.36	987.03
	2	365	1302
	3	44.64	1108
聚乙二醇化干擾素 α -2a	4***	5.36	381.57
	5***	2.12	288.85
	6	1.64	798.22
	7	19.69	223.29
	8	42.07	242.31
	9	42.61	499.05

*使用Abbott Architect™定量抗HBsAg ELISA量測

**在用REP 2139-Ca單藥療法實現HBsAg減少後進行13週連續免疫療法(附加)

***該兩名患者接受90 μ g Pegasys/週

表10中呈現之結果表明血清HBsAg之清除對胸腺素 α 1或聚乙二醇化干擾素 α -2a刺激免疫功能之能力具有顯著協同作用，此作用為此項技術中未預測到的。與以單藥療法使用時所需之時間相比，所有患者均在顯著更短的免疫療法之療程中獲得抗HBsAg抗體之極高效價(且因此可能獲得更有效的整體免疫刺激)，且以單藥療法使用時所實現之抗HBsAg抗體之效價顯著更低且甚至僅在小部分患者中有效。在表10中，所有清除血清HBsAg之患者均對免疫療法產生強烈反應。在許多情況下，僅在6-10週免疫療法後即可偵測到抗HBsAg產量顯著增加。該等對宿主免疫性之刺激之協同作用在8/9名患者中引起HBV感染之治療後控制且明確表明當在不存在循環HBsAg情況下給予免疫療

法時，大部分HBV感染患者中具有重新產生勝任免疫反應(competent immune response)之協同作用。

該等結果表明任何可減少或清除血液中之HBsAg的醫藥學上可接受之藥劑在與免疫治療劑組合投與時均將對慢性HBV患者中之免疫功能(諸如(但不限於)抗HBsAg抗體產生)之刺激具有有益及協同作用。實例III明確表明自血液移除HBsAg可以協同方式改良免疫療法引起強烈的宿主衍生型抗病毒免疫反應之能力且明確表明僅接受免疫療法之患者之血液中的持續循環HBsAg對免疫療法之活性具有顯著抑制作用且可能成為所接收之免疫療法實現治療後感染之持續免疫控制之效能較弱的基礎。實例III亦明確表明對免疫功能恢復之協同作用在所有患者(誰均顯著更快地實現血液中之抗HBsAg含量)中發生且其程度遠大於在單獨免疫療法下所觀測之程度，且在所有情況下均超過在健康的、未感染HBsAg之接種個體中通常觀測到的抗HBsAg抗體之含量。該等作用甚至可在較低劑量之免疫療法(90 µg Pegasys/週)下實現，其中已知該等較低劑量之免疫療法在以單藥療法使用時並非最佳。在單獨移除HBV蛋白質或單獨免疫療法下很少觀測到抗HBsAg抗體之該等強保護性含量。

本發明中用NAP實現之血清HBsAg之移除係作為使用任何其他經設計以自血液減少或清除HBsAg(或其他HBV抗原)之藥劑可獲得的最佳作用(與其作用機制無關)之範例。因此，在使用NAP以及免疫治療劑Pegasys™及Zadaxin™時觀測到的自血液移除HBsAg與免疫功能刺激之間的綜效向任何熟習此項技術者明確表明現能夠可靠地預測可使用任何能夠減少或清除血液中之HBsAg的藥劑(與該藥劑之化學性質或作用機制無關)獲得相同的與免疫療法之協同作用。因此，本文中之揭示內容提供明確及新穎的教示，其說明使用NAP與Zadaxin™或Pegasys™之組合獲得的受HBV感染之患者中對免疫刺激之協同作用

可藉由任何能夠減少或清除血液中之HBsAg之藥劑或方法與任何第二種能夠刺激免疫功能之藥劑的組合實現。預期使用REP 2139-Ca及胸腺素 α 1或聚乙二醇化干擾素 α -2a證明之協同作用亦可在如本發明中所述之藥劑之其他組合下發生，其中第一藥劑能夠減少或清除血液中之HBsAg且第二藥劑能夠刺激免疫功能。此外，可預計呈組合形式之兩種或兩種以上能夠減少或清除血液中之HBsAg的不同藥劑與兩種或兩種以上不同免疫治療劑之組合亦可具有類似的或更優良的作用。

儘管僅自血液移除HBsAg即可提供大部分的對免疫療法之協同作用，但由於HBeAg及HBcAg之固有免疫抑制性質，額外清除HBeAg及HBcAg亦可或多或少地有助於協同作用。因此，自血液額外清除HBeAg及HBcAg(亦使用NAP實現之作用)可提供最小的效能優點，但該最小的效能優點在不進行HBsAg清除時效果極小或無效。

自血液移除或清除HBsAg對習知免疫療法之作用之顯著影響亦可顯著地改良在治療過程中投與之針對HBV抗原之疫苗之作用。由本文中之揭示內容，熟習此項技術者將合理地設想在受HBV感染之個體中，循環HBsAg可抑制完全增強型疫苗反應且進一步設想當在無HBsAg或HBsAg含量降低情況下投藥時疫苗反應將極大改良。

實例IV

在人類慢性B型肝炎患者之治療開始時使用REP 2139-Ca/Pegasys™組合療法

在一群新的受HBV感染之患者中，在治療開始時便開始投與REP 2139-Ca(每週一次500 mg)及Pegasys™(每週180 μ g)以觀測是否可在治療方案中更早地獲得在實例III中觀測到的協同作用。在該三名患者，觀測到血清HBsAg之快速及顯著減少以及游離抗HBsAg抗體效價之快速提高(參見表11)。

表11

在治療開始時便組合之REP 2139-Ca及Pegasys™之綜效

患者	血清HBsAg (U/ml*)		血清抗HBsAg (mIU/ml*)	
	治療前	第9週治療	治療前	治療中
1	2510.66	0.17	0.48	123.75 (第17週)
2	4789.73	0.02	0.4	521.57 (第15週)
3	3338.24	0.05	0.8	646.42 (第11週)

*如使用Abbott Architect™平台量測

實例IV之結果表明當在治療開始便投與NAP及Pegasys™時，可在治療期間極早地獲得同時組合自血液移除HBsAg與免疫療法之綜效。此外，此結果及實例III中之結果表明當在自血液移除HBsAg後添加免疫療法時或當在自血液移除HBsAg期間添加免疫療法時(亦即在治療開始時)可獲得免疫療法作用之顯著改良。

儘管實例II、III及IV係在HBV單一感染患者中進行，但鑒於HBsAg在HBV/HDV合併感染中之HDV病毒形成及免疫抑制中所起的重要及充分確定的作用，該等實例明確教示本發明所述之概念應適用於HBV單菌性感染及HBV/HDV合併感染。

上述說明意欲僅為例示性，且熟習此項技術者將認識到可在不偏離如隨附申請專利範圍所界定之本發明之範疇情況下對所述實施例作出改變。熟習此項技術者顯然可根據本發明之說明作出屬於如隨附申請專利範圍所界定之本發明之範疇內的其他修改。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 加拿大喬雷普利可公司
安德魯 維隆
米歇爾 巴茲涅

<120> 用於治療B型肝炎及D型肝炎感染之方法

<130> 05016051-38TW

<150> US 61/695,040
<151> 2012-08-30

<150> US 61/703,816
<151> 2012-09-21

<160> 10

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 完全硫代磷酸化

<400> 1
cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca 40

<210> 2
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> REP 2055，完全硫代磷酸化

<400> 2
acacacacac acacacacac acacacacac acacacacac 40

<210> 3
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> REP 2148，完全硫代磷酸化，C = 5'甲基胞嘧啶

<400> 3
acacacacac acacacacac acacacacac acacacacac 40

<210> 4
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 完全硫代磷酸化，C = 5'甲基胞嘧啶

<400> 4
cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca 40

<210> 5
<211> 40
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 完全硫代磷酸化，完全2' O甲基核糖

<400> 5 acacacacac acacacacac acacacacac acacacacac	40
<210> 6 <211> 40 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 完全硫代磷酸化，完全2' O甲基核糖	
<400> 6 cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca	40
<210> 7 <211> 40 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> REP 2133，完全硫代磷酸化	
<400> 7 tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg	40
<210> 8 <211> 40 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 完全硫代磷酸化	
<400> 8 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt	40
<210> 9 <211> 40 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> 完全硫代磷酸化，完全2' O甲基核糖， 各胞嘧啶均經5'甲基化	
<400> 9 cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca	40
<210> 10 <211> 40 <212> RNA <213> 人工序列	
<220> <223> REP 2139，完全硫代磷酸化，完全2' O甲基核糖， 各胞嘧啶均經5'甲基化	
<400> 10 acacacacac acacacacac acacacacac acacacacac	40



發明摘要

※ 申請案號： 102117614

※ 申請日： 102.5.17

A61K 31/7088 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

※IPC 分類： A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

【發明名稱】

用於治療B型肝炎及D型肝炎感染之方法

METHODS FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS B AND
HEPATITIS D INFECTIONS

【中文】

本發明揭示一種治療HBV感染或HBV/HDV合併感染之方法，該方法包含投與需要治療之個體自血液移除B型肝炎表面抗原之第一醫藥學上可接受之藥劑及刺激免疫功能之第二醫藥學上可接受之藥劑。

【英文】

It is disclosed a method for the treatment of HBV infection or HBV/HDV co-infection, the method comprising administering to a subject in need of treatment a first pharmaceutically acceptable agent that removes the hepatitis B surface antigen from the blood and a second pharmaceutically acceptable agent which stimulates immune function.



申請專利範圍

1. 一種第一醫藥學上可接受之藥劑與第二醫藥學上可接受之藥劑於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物之用途，該第一醫藥學上可接受之藥劑包含一或多種選自由以下組成之群之分子：

選自以下之寡核苷酸：

SEQ ID NO: 2；

SEQ ID NO: 3；

SEQ ID NO 10；

SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 4至9；

選自以下之核酸聚合物：

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列AC之重複；

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列CA之重複；

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列TG之重複；及

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列GT之重複；

催化用於產生HBsAg蛋白質之mRNA之降解的反義寡核苷酸；

催化用於產生HBsAg蛋白質之mRNA之降解的siRNA；

催化用於產生HBsAg蛋白質之mRNA之降解的shRNA；及

該第二醫藥學上可接受之藥劑包含一或多種由以下組成之群之分子：

胸腺素 $\alpha 1$ ；

α -干擾素或聚乙二醇化 α -干擾素；

β -干擾素或聚乙二醇化 β -干擾素；

γ -干擾素或聚乙二醇化 γ -干擾素；

λ -干擾素或聚乙二醇化 λ -干擾素；

干擾素 α -2a或 α -2b或 α -N3；

干擾素 β -1a或 β -1b；

干擾素 γ -1b；

干擾素 $\lambda 1$ 或 $\lambda 2$ 或 $\lambda 3$ ；

聚乙二醇化干擾素 α -2a或 α -2b或 $\lambda 1$ 或 $\lambda 2$ ；及

GS-9620。

2. 如請求項1之用途，其中該核酸聚合物進一步包含至少一個2'核糖修飾。
3. 如請求項1之用途，其中該核酸聚合物進一步包含所有核糖具有2'修飾。
4. 如請求項1之用途，其中該核酸聚合物進一步包含至少一個2' O甲基核糖修飾。
5. 如請求項1之用途，其中該核酸聚合物進一步包含所有核糖具有2' O甲基修飾。
6. 如請求項1之用途，其中該核酸聚合物進一步包含至少一個5'甲基胞嘧啶。
7. 如請求項1之用途，其中該核酸聚合物進一步包含所有胞嘧啶以5'甲基胞嘧啶存在。
8. 如請求項1之用途，其中該核酸聚合物進一步包含至少一個2'核糖修飾及至少一個5'甲基胞嘧啶。
9. 如請求項1之用途，其中該核酸聚合物進一步包含所有核糖具有

2' O甲基修飾及所有胞嘧啶以5'甲基胞嘧啶存在。

10. 如請求項1之用途，其中以下寡核苷酸進一步調配為寡核苷酸螯合複合物：

SEQ ID NO: 2；

SEQ ID NO: 3；

SEQ ID NO 10；

SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 4至9；

選自以下之核酸聚合物：

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列AC之重複；

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列CA之重複；

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列TG之重複；及

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列GT之重複；

催化用於產生HBsAg蛋白質之mRNA之降解的反義寡核苷酸；及
催化用於產生HBsAg蛋白質之mRNA之降解的siRNA。

11. 如請求項1之用途，其中該第一醫藥學上可接受之藥劑及該第二醫藥學上可接受之藥劑係調配於同一種醫藥組合物內。
12. 如請求項1之用途，其中該第一藥劑及該第二藥劑係調配於各別醫藥組合物內。
13. 如請求項1之用途，其中該第一藥劑及該第二藥劑經調配用於同時投藥。
14. 如請求項1之用途，其中該第一藥劑及該第二藥劑經調配用於藉由不同途徑投藥。

15. 如請求項1之用途，其中該第一藥劑及該第二藥劑經調配以使用一或多種以下投藥：口服攝取、噴霧吸入、皮下注射、肌肉內注射、腹膜內注射、靜脈內注射及靜脈內輸注。
16. 如請求項1之用途，其中該藥物進一步包含第三醫藥學上可接受之藥劑，其包含一或多種選自以下之化合物：
反丁烯二酸泰諾福韋(tenofovir disoproxil fumarate)；
恩替卡韋(entecavir)；
汰比夫定(telbuvudine)；
阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)；及
拉美芙錠(lamivudine)。
17. 一種包含SEQ ID NO: 2之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含聚乙二醇化干擾素 α -2a之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
18. 一種包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含聚乙二醇化干擾素 α -2a之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
19. 一種包含SEQ ID NO: 3之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含聚乙二醇化干擾素 α -2a之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
20. 一種包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含聚乙二醇化干擾素 α -2a之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。

21. 一種包含SEQ ID NO: 10之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 α -2a之第二醫藥學上可接受之藥劑的用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
22. 一種包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含聚乙二醇化干擾素 α -2a之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
23. 一種包含SEQ ID NO: 2之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含胸腺素 α 1之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
24. 一種包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含胸腺素 α 1之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
25. 一種包含SEQ ID NO: 3之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含胸腺素 α 1之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
26. 一種包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含胸腺素 α 1之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
27. 一種包含SEQ ID NO: 10之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含胸腺素 α 1之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
28. 一種包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上

可接受之藥劑與包含胸腺素 $\alpha 1$ 之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。

29. 一種包含SEQ ID NO: 2之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
30. 一種SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
31. 一種包含SEQ ID NO: 3之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
32. 一種包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
33. 一種包含SEQ ID NO: 10之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
34. 一種包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
35. 一種包含SEQ ID NO: 2之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含聚乙二醇化干擾素 $\lambda 1$ 之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於

製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。

36. 一種包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
37. 一種包含SEQ ID NO: 3之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
38. 一種包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
39. 一種包含SEQ ID NO: 10之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
40. 一種包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
41. 一種包含SEQ ID NO: 2之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含GS-9620之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
42. 一種包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可

接受之藥劑與包含GS-9620之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。

43. 一種包含SEQ ID NO: 3之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含GS-9620之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
44. 一種包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含GS-9620之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
45. 一種包含SEQ ID NO: 10之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含GS-9620之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
46. 一種包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑與包含GS-9620之第二醫藥學上可接受之藥劑之用途，其係用於製備用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之藥物。
47. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含第一醫藥學上可接受之藥劑，其包含一或多種選自由以下組成之群之分子：

選自以下之寡核苷酸：

SEQ ID NO: 2；

SEQ ID NO: 3；

SEQ ID NO 10；

SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 4至9；

選自以下之核酸聚合物：

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列AC之重複；

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列CA之重複；

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列TG之重複；及

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列GT之重複；

催化用於產生HBsAg蛋白質之mRNA之降解的反義寡核苷酸；

催化用於產生HBsAg蛋白質之mRNA之降解的siRNA；及

催化用於產生HBsAg蛋白質之mRNA之降解的shRNA；

及第二醫藥學上可接受之藥劑，其包含一或多種由以下組成之群之分子：

胸腺素 $\alpha 1$ ；

α -干擾素或聚乙二醇化 α -干擾素；

β -干擾素或聚乙二醇化 β -干擾素；

γ -干擾素或聚乙二醇化 γ -干擾素；

λ -干擾素或聚乙二醇化 λ -干擾素；

干擾素 α -2a或 α -2b或 α -N3；

干擾素 β -1a或 β -1b；

干擾素 γ -1b；

干擾素 λ 1或 λ 2或 λ 3；

聚乙二醇化干擾素 α -2a或 α -2b或 λ 1或 λ 2；及

GS-9620。

48. 如請求項47之組合物，其中該核酸聚合物進一步包含至少一個2'

- 核糖修飾。
49. 如請求項47之組合物，其中該核酸聚合物進一步包含所有核糖具有2'修飾。
50. 如請求項47之組合物，其中該核酸聚合物進一步包含至少一個2' O甲基核糖修飾。
51. 如請求項47之組合物，其中該核酸聚合物進一步包含所有核糖具有2' O甲基修飾。
52. 如請求項47之組合物，其中該核酸聚合物進一步包含至少一個5' 甲基胞嘧啶。
53. 如請求項47之組合物，其中該核酸聚合物進一步包含所有胞嘧啶以5'甲基胞嘧啶存在。
54. 如請求項47之組合物，其中該核酸聚合物進一步包含至少一個2' 核糖修飾及至少一個5'甲基胞嘧啶。
55. 如請求項47之組合物，其中該核酸聚合物進一步包含所有核糖具有2' O甲基修飾及所有胞嘧啶以5'甲基胞嘧啶存在。
56. 如請求項47之組合物，其中以下寡核苷酸進一步調配為寡核苷酸螯合複合物：

SEQ ID NO: 2；

SEQ ID NO: 3；

SEQ ID NO 10；

SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 4至9；

選自以下之核酸聚合物：

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列AC之重複；

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列CA之重複；

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列TG之重複；及

長度20-120個核苷酸之硫代磷酸化寡核苷酸，其包含序列GT之重複；

催化用於產生HBsAg蛋白質之mRNA之降解的反義寡核苷酸；

催化用於產生HBsAg蛋白質之mRNA之降解的siRNA。

57. 如請求項47之組合物，其中該第一醫藥學上可接受之藥劑及該第二醫藥學上可接受之藥劑係調配於同一種醫藥組合物內。

58. 如請求項47之組合物，其中該第一藥劑及該第二藥劑係調配於各別醫藥組合物內。

59. 如請求項47之組合物，其中該第一藥劑及該第二藥劑經調配用於同時投藥。

60. 如請求項47之組合物，其中該第一藥劑及該第二藥劑經調配用於藉由不同途徑投藥。

61. 如請求項47之組合物，其中該第一藥劑及該第二藥劑經調配以使用一或多種以下投藥：口服攝取、噴霧吸入、皮下注射、肌肉內注射、腹膜內注射、靜脈內注射及靜脈內輸注。

62. 如請求項47之組合物，其進一步包含第三醫藥學上可接受之藥劑，其包含一或多種選自以下之化合物：

反丁烯二酸泰諾福韋；

恩替卡韋；

汰比夫定；

阿德福韋酯；及

拉美芙錠。

63. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 2之第一醫藥學上可接受之

藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 α -2a之第二醫藥學上可接受之藥劑。

64. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 α -2a之第二醫藥學上可接受之藥劑。
65. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 3之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 α -2a之第二醫藥學上可接受之藥劑。
66. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 α -2a之第二醫藥學上可接受之藥劑。
67. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 10之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 α -2a之第二醫藥學上可接受之藥劑。
68. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 α -2a之第二醫藥學上可接受之藥劑。
69. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 2之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含胸腺素 α 1之第二醫藥學上可接受之藥劑。
70. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合

物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含胸腺素 $\alpha 1$ 之第二醫藥學上可接受之藥劑。

71. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 3之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含胸腺素 $\alpha 1$ 之第二醫藥學上可接受之藥劑。
72. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含胸腺素 $\alpha 1$ 之第二醫藥學上可接受之藥劑。
73. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 10之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含胸腺素 $\alpha 1$ 之第二醫藥學上可接受之藥劑。
74. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含胸腺素 $\alpha 1$ 之第二醫藥學上可接受之藥劑。
75. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 2之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑。
76. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑。
77. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 3之第一醫藥學上可接受之

藥劑及包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑。

78. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑。
79. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 10之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑。
80. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含干擾素 α -2b之第二醫藥學上可接受之藥劑。
81. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 2之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑。
82. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑。
83. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 3之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑。
84. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑。

85. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 10之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑。
86. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含聚乙二醇化干擾素 λ 1之第二醫藥學上可接受之藥劑。
87. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 2之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含GS-9620之第二醫藥學上可接受之藥劑。
88. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 2之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含GS-9620之第二醫藥學上可接受之藥劑。
89. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 3之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含GS-9620之第二醫藥學上可接受之藥劑。
90. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 3之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含GS-9620之第二醫藥學上可接受之藥劑。
91. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 10之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含GS-9620之第二醫藥學上可接受之藥劑。
92. 一種用於治療B型肝炎感染或B型肝炎/D型肝炎合併感染之組合

物，該組合物包含：包含SEQ ID NO: 10之寡核苷酸螯合複合物之第一醫藥學上可接受之藥劑及包含GS-9620之第二醫藥學上可接受之藥劑。