



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118845776 A

(43) 申请公布日 2024. 10. 29

(21) 申请号 202410553767.0

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2016.10.26

A61K 31/4545 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/427 (2006.01)

62/251,026 2015.11.04 US

A61K 38/21 (2006.01)

62/297,740 2016.02.19 US

A61K 47/60 (2017.01)

62/321,623 2016.04.12 US

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201680073916.7 2016.10.26

(71) 申请人 艾格尔峰生物制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 大卫·A·克里 英格丽德·宋

杰弗里·S·格伦

(74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

专利代理人 李献忠 张华

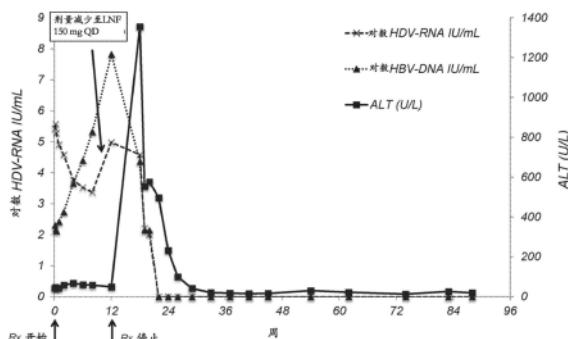
权利要求书2页 说明书52页 附图36页

(54) 发明名称

治疗丁型肝炎病毒感染

(57) 摘要

本发明提供了减少患者中丁型肝炎病毒(HDV)病毒载量的方法。在一些实施例中,该方法包括用洛那法尼-利托那韦共同疗法治疗患者。在一些实施例中,该方法包括用洛那法尼-干扰素 λ 共同疗法治疗患者。



1. 洛那法尼和利托那韦在制备用于减少在感染丁型肝炎病毒(HDV)的人类患者中的HDV病毒载量和副作用的单个单位口服剂型中的用途,其中在所述单个单位口服剂型中,该洛那法尼和利托那韦是以约1:2(w/w)或约1:4(w/w)比例存在,以及其中所述单位口服剂型包含25mg或50mg的量的洛那法尼以及50mg至100mg的量的利托那韦使得能以25mg BID或50mg BID的剂量口服给予所述洛那法尼以及以100mg至200mg的总每日剂量口服给予所述利托那韦。
2. 如权利要求1所述的用途,其中所述单个单位口服剂型包含100mg利托那韦。
3. 如权利要求1所述的用途,其中所述单个单位口服剂型包含50mg利托那韦。
4. 如权利要求1所述的用途,其中在治疗后,该HDV病毒载量保持低于所述检测水平持续至少一个月。
5. 如权利要求1至4中任一项所述的用途,其中还将干扰素给予至该患者。
6. 如权利要求5所述的用途,其中以120mcg QW或180mcg QW的剂量给予所述干扰素。
7. 如权利要求5所述的用途,其中所述干扰素是干扰素 α 或干扰素 λ 。
8. 如权利要求7所述的用途,其中所述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 λ -1a。
9. 如权利要求1至4中任一项所述的用途,其中使用洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗导致在开始治疗后24周时测量的所述患者的HDV病毒载量减少至少2对数。
10. 如权利要求1至4中任一项所述的用途,其中所述患者的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平至少比在开始治疗前的正常上限高两倍,以及其中使用洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗导致患者ALT水平的正常化。
11. 如权利要求1所述的用途,其中所述单位剂型包含25mg的量的洛那法尼以及50mg的量的利托那韦。
12. 如权利要求1所述的用途,其中所述单位剂型包含25mg的量的洛那法尼以及100mg的量的利托那韦。
13. 如权利要求1所述的用途,其中所述单位剂型包含洛那法尼和利托那韦的混合物、多颗粒配制品、或双层配制品。
14. 如权利要求1所述的用途,其中将所述单位剂型配制为胶囊或片剂。
15. 如权利要求1所述的用途,其中该洛那法尼和利托那韦之一或两者被配制用于立即释放。
16. 如权利要求1所述的用途,其中该洛那法尼和利托那韦之一或两者被配制用于控释。
17. 一种单位剂型,该单位剂型包含洛那法尼和利托那韦,其中该洛那法尼和利托那韦是以约1:2(w/w)或约1:4(w/w)比例存在,以及其中所述单位剂型包含约25mg或50mg的量的洛那法尼以及约50mg至约100mg的量的利托那韦,其中该单位剂型被配制用于口服给予。
18. 如权利要求17所述的单位剂型,该单位剂型包含25mg的量的洛那法尼以及50mg的量的利托那韦。
19. 如权利要求17所述的单位剂型,其包含25mg的量的洛那法尼以及100mg的量的利托那韦。
20. 如权利要求17-19中任一项所述的单位剂型,该单位剂型包含洛那法尼和利托那韦

的混合物、多颗粒配制品、或双层配制品。

21. 如权利要求17-19中任一项所述的单位剂型,其中将该单位剂型配制为胶囊或片剂。

22. 如权利要求17-19中任一项所述的单位剂型,其中该洛那法尼和利托那韦之一或两者被配制用于立即释放。

23. 如权利要求17-19中任一项所述的单位剂型,其中该洛那法尼和利托那韦之一或两者被配制用于控释。

治疗丁型肝炎病毒感染

本申请是申请号为201680073916.7,申请日为2016年10月26日,申请人为艾格尔峰生物制药有限公司,发明创造名称为“治疗丁型肝炎病毒感染”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0001] 本发明提供用于治疗丁型肝炎病毒(HDV)感染引起的病毒性肝炎的方法,并且因此涉及化学、药物化学、医学、分子生物学、和药理学领域。

背景技术

[0002] 丁型肝炎病毒(HDV)引起最严重形式的病毒性肝炎,并且没有有效的医学疗法(参见Lau,1999,Hepatology[肝脏病学]30:546-549)。HDV总是表现为与乙型肝炎病毒(HBV)共同感染,并且共感染的患者比单独感染HBV的患者更可能死于病毒感染的并发症。

[0003] HDV大δ抗原蛋白包含CXXX盒,该CXXX盒通过异戊二烯基脂质法尼基转移酶(参见Glenn等人,1992,Science[科学]256:1331-1333,以及Otto和Casey,1996,J.Biol.Chem.[生物化学杂志]271:4569-4572)使其成为异戊烯化的底物(参见Zhang和Casey,1996,Annu.Rev.Biochem.[生物化学年鉴]65:241-269)。由法尼基转移酶(FTase)催化的蛋白质的法尼基化是处理多种蛋白质的必要步骤,并且通过将法尼基焦磷酸酯的法尼基基团转移到结构基序中的蛋白质的C端四肽上的半胱氨酸而发生,该结构基序有时被称为CAAX盒。法尼基化的蛋白质的另外的翻译后修饰,包括在CAAX盒的半胱氨酸残基处的蛋白水解切割和半胱氨酸羧基的甲基化,通常遵循法尼基化。分子遗传学实验表明,大δ抗原中异戊烯化位点的特定突变阻止其异戊二烯化和HDV颗粒形成(参见Glenn等人,1992,同上;还参见Glenn等人,1998J.Virol.[病毒学杂志]72(11):9303-9306;还参见Bordier等人,2002J.Virol.[病毒学杂志]76(20):10465-10472。仍然存在对治疗HDV感染的药物的持续需求。

发明内容

[0004] 在一方面,提供通过口服给予洛那法尼(lonafarnib)与CYP3A4抑制剂(例如,利托那韦或可比司他(cobicistat))的组合用于治疗丁型肝炎病毒(HDV)感染的方法。在一方面,提供通过口服给予约25mg BID或50mg BID的剂量的洛那法尼,与以100mg BID或100mg QD给予的利托那韦的组合用于治疗HDV感染的方法。在一方面,提供通过口服给予约25mg QD或BID、50mg QD或BID、或约75mg QD或BID剂量的洛那法尼,与以治疗有效剂量的QD或BID给予的利托那韦的组合用于治疗HDV感染的方法。在一些实施例中,提供通过口服给予约25mg QD或BID、50mg QD或BID、或约75mg QD或BID剂量的洛那法尼,与以治疗有效剂量的QD或BID给予的利托那韦的组合,以及进一步以治疗有效剂量的QW给予的干扰素(例如,非聚乙二醇化的或聚乙二醇化的干扰素α或干扰素λ)的组合用于治疗HDV感染的方法。

[0005] 在另一方面,提供减少人类患者中HDV病毒载量的方法。在一些实施例中,该方法包括用洛那法尼-利托那韦共同疗法治疗患者持续至少30天。在一些实施例中,该患者患有

慢性HDV感染。在一些实施例中,该方法包括用洛那法尼、利托那韦、和干扰素(例如,非聚乙二醇化的或聚乙二醇化的干扰素 α 或干扰素 λ)治疗患者持续至少30天。在一些实施例中,该方法包括用洛那法尼-利托那韦共同疗法治疗患者持续至少30天,其中在开始治疗之前,该患者具有至少 10^5 IU/mL血清的基线病毒载量,并且治疗导致病毒载量减少至小于 10^3 IU/mL血清。

[0006] 在一些实施例中,该方法包括以在50mg至150mg范围的每日剂量给予(例如,口服给予)洛那法尼。在一些实施例中,以50mg的每日剂量给予洛那法尼。在一些实施例中,以100mg的每日剂量给予洛那法尼。在一些实施例中,以25mg BID的剂量给予洛那法尼。在一些实施例中,以50mg QD的剂量给予洛那法尼。在一些实施例中,以50mg BID的剂量给予洛那法尼。在一些实施例中,以75mg QD的剂量给予洛那法尼。在一些实施例中,以75mg BID的剂量给予洛那法尼。

[0007] 在一些实施例中,将患者用洛那法尼-利托那韦共同疗法治疗持续至少60天。在一些实施例中,将患者用洛那法尼-利托那韦共同疗法治疗持续至少90天。在一些实施例中,将患者用洛那法尼-利托那韦共同疗法治疗持续至少一年。

[0008] 在一个实施例中,接受洛那法尼-利托那韦共同疗法的患者接受50mg/天至150mg/天的每日剂量、或50mg/天至100mg/天的每日剂量的洛那法尼,例如,25mg/天、50mg/天、75mg/天、或100mg/天,优选地其中洛那法尼的每次给予不超过75mg,例如25mg或50mg;以及100mg/天-200mg/天的每日剂量的利托那韦,优选地其中利托那韦的每次给予不超过100mg。

[0009] 在一个实施例中,患者可以接受75mg洛那法尼BID和100mg利托那韦BID。

[0010] 在一个实施例中,患者可以接受50mg洛那法尼BID和100mg利托那韦BID。

[0011] 在一个实施例中,患者可以接受25mg洛那法尼BID和100mg利托那韦BID。

[0012] 在一个实施例中,患者可以接受75mg洛那法尼BID和100mg利托那韦QD。

[0013] 在一个实施例中,患者接受100mg洛那法尼和200mg利托那韦的每日剂量。例如,患者可以接受50mg洛那法尼BID和100mg利托那韦BID。

[0014] 在一个实施例中,患者接受75mg洛那法尼和100mg利托那韦的每日剂量。例如,患者可以接受75mg洛那法尼QD和100mg利托那韦QD。

[0015] 在一个实施例中,患者接受50mg洛那法尼和100mg利托那韦的每日剂量。例如,患者可以接受50mg洛那法尼QD和100mg利托那韦QD。

[0016] 在一个实施例中,患者接受50mg洛那法尼和200mg利托那韦的每日剂量。例如,患者可以接受25mg洛那法尼BID和100mg利托那韦BID。

[0017] 在一些实施例中,在本文描述的治疗方法中,洛那法尼和利托那韦以单个单位剂型一起给予。在一些实施例中,单位剂型包含无定形洛那法尼。在一些实施例中,单位剂型包含洛那法尼(例如,无定形洛那法尼)、利托那韦、和共聚物。在一些实施例中,该共聚物是聚维酮。

[0018] 在一些实施例中,在本文描述的治疗方法中,将洛那法尼和利托那韦以与分离的单位剂型的大约相同的时间给予。

[0019] 在一些实施例中,在本文描述的治疗方法中,将洛那法尼和利托那韦以含有洛那法尼和利托那韦两者的液体配制品一起给予。

[0020] 在一个实施例中,患者接受50mg/天、75mg/天、或100mg/天的剂量的口服洛那法尼(BID或QD给予)和100mg/天的每日剂量的口服利托那韦(BID或QD给予),例如100mg/天,其中该治疗导致血清洛那法尼浓度大于2,000ng/mL,优选地大于4,000ng/mL,更优选地在约3,500ng/mL至约7,500ng/mL的范围内。

[0021] 在一个实施例中,患者以50mg/天、75mg/天、或100mg/天的每日剂量接受口服洛那法尼(BID或QD给予),任选地与加强剂一起,其中该治疗导致血清洛那法尼浓度大于2,000ng/mL,优选地大于4,000ng/mL,更优选地在约3,500ng/mL至约7,500ng/mL的范围内。

[0022] 在一些实施例中,在治疗之前,患者具有至少 10^4 HDV RNA拷贝/mL血清的基线病毒载量,并且治疗导致小于 10^2 HDV RNA拷贝/mL血清的病毒载量。在一些实施例中,在治疗之前,患者具有至少 10^7 HDV RNA拷贝/mL血清的基线病毒载量,并且治疗导致小于 10^5 HDV RNA拷贝/mL血清的病毒载量。

[0023] 在一些实施例中,其中治疗导致小于 10^2 HDV RNA拷贝/mL血清的病毒载量,患者接受洛那法尼-利托那韦共同疗法的另外的疗程持续30天,并且在另外的疗程之后病毒载量保持在小于 10^2 HDV RNA拷贝/mL血清。

[0024] 在一些实施例中,治疗进一步包含给予干扰素。在一些实施例中,该干扰素是干扰素 α 或干扰素 λ 。在一些实施例中,该干扰素是聚乙二醇化的干扰素。在一些实施例中,该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 λ -1a。

[0025] 在一些实施例中,在疗程中,将洛那法尼和利托那韦或相似的加强剂,任选地与干扰素组合,给予至患者,该疗程延长至少30天,更经常至少60天或至少90天,甚至更经常至少120天,有时持续至少150天,并且有时持续至少180天。在一些实施例中,在疗程中,将洛那法尼和利托那韦或相似的加强剂给予至患者,该疗程延长至少6个月、至少9个月、至少12个月、至少15个月、至少18个月、至少24个月、或更长。在一些实施例中,在病毒水平降低至低于3对数HDV RNA拷贝/mL(低于1,000拷贝/mL)或低于检测水平持续一段时间(如1个月至3个月或更长)之后,中断给药。

[0026] 在一些实施例中,本文披露的治疗方法导致HDV RNA水平低于1,000拷贝/mL血清或低于1,000IU/mL血清,并且在一些情况下可以保持在该低水平持续至少一个月。在一些实施例中,在确定HDV RNA水平低于阀值水平(例如,低于1,000拷贝/mL血清或低于1,000IU/mL血清)之后,继续洛那法尼-利托那韦共同疗法。

[0027] 在一些实施例中,本文披露的治疗方法导致HDV RNA水平低于100拷贝/mL血清或低于100IU/mL血清,并且在一些情况下可以保持在该低水平持续至少一个月。在一些实施例中,在确定HDV RNA水平低于阀值水平(例如,低于100拷贝/mL血清或低于100IU/mL血清)之后,继续洛那法尼-利托那韦共同疗法。

[0028] 在一些实施例中,本文披露的治疗方法导致HDV RNA水平低于检测水平,并且在一些情况下可以保持在该低水平持续至少一个月。在一些实施例中,在确定HDV RNA水平低于阀值水平(例如,低于检测水平)之后,继续洛那法尼-利托那韦共同疗法。

[0029] 在一些实施例中,在开始治疗之前,患者具有至少 10^5 HDV RNA拷贝/mL血清的基线病毒载量,并且治疗导致病毒载量减少至小于 10^2 HDV RNA拷贝/mL血清。

[0030] 在一些实施例中,在开始治疗之前,患者具有至少 10^5 IU/mL血清的基线病毒载量,并且治疗导致病毒载量减少至小于 10^2 IU/mL血清。

[0031] 在一些实施例中,在确定该患者具有小于 10^2 HDV RNA拷贝/mL血清(或可替代地,小于 10^2 IU/mL血清)的病毒载量之后,用洛那法尼-利托那韦共同疗法治疗继续持续至少30天。

[0032] 在一些实施例中,在开始治疗前,患者具有至少 10^7 HDV RNA拷贝/mL血清(或可替代地,小于 10^7 IU/mL血清)的基线病毒载量,并且治疗导致小于 10^5 HDV RNA拷贝/mL血清(或可替代地,小于 10^5 IU/mL血清)的病毒载量。

[0033] 在一些实施例中,本文披露的治疗方法包括以第一剂量给予洛那法尼,随后以第二剂量给予洛那法尼,其中该第二剂量低于该第一剂量。在一些实施例中,本文披露的治疗方法包括逐步上升的给药方案,该给药方法包括以第一剂量给予洛那法尼持续第一治疗期并然后以高于第一剂量的第二剂量给予洛那法尼持续第二治疗期。在一些实施例中,患者以25mg BID的第一剂量接受洛那法尼持续第一治疗期,随后以50mg BID的第二剂量接受洛那法尼持续第二治疗期。在一些实施例中,该治疗方法包括以第一剂量给予洛那法尼持续第一治疗期,并且如果在第一治疗期患者不经历不可接受的胃肠道副作用,然后以高于第一剂量的第二剂量给予洛那法尼持续第二治疗期;或者以第一剂量给予洛那法尼持续第一治疗期,并且如果在第一治疗期患者不经受不可接受的胃肠道副作用,然后以低于第一剂量的第二剂量给予洛那法尼持续第二治疗期。

[0034] 在另一方面,提供在被HDV或HBV感染的患者中用于诱导免疫再活化的方法。在一些实施例中,该方法包括以在50mg至150mg的范围的总每日剂量给予洛那法尼持续至少12周和/或直至观察到肝炎发作。在一些实施例中,肝炎发作伴随患者的HBV病毒载量的瞬时增加。在一些实施例中,该方法包括给予洛那法尼-利托那韦共同疗法,其中以100mg-200mg的总每日剂量给予利托那韦。随后免疫再活化,HDV病毒载量可以减少了至少2对数、减少了至少3对数、或减少至检测不到的水平。

[0035] 在一个实施例中,在被HDV和HBV感染的患者中诱导免疫再活化涉及以第一剂量给予洛那法尼,随后以第二剂量给予洛那法尼,其中该第二剂量低于该第一剂量。例如,在一些情况下,给予该第一剂量持续至少8周,并且给予该第二剂量持续至少2周,以及任选地至少4周。在一些情况下,洛那法尼的该第一剂量是50mg BID并且洛那法尼的该第二剂量是50mg QD。在一些情况下,将洛那法尼的该第一剂量和洛那法尼的该第二剂量与以100mg BID的剂量的利托那韦组合给予。

[0036] 在另一方面,如本文描述的,在从10周-24周的治疗之后停止洛那法尼-利托那韦共同疗法,并不向该患者给予洛那法尼-利托那韦共同疗法持续至少4周。在一些实施例中,在10周至14周的治疗之后停止洛那法尼-利托那韦共同疗法,或者在治疗的12周停止洛那法尼-利托那韦共同疗法。

[0037] 在一些实施例中,本文披露的治疗方法包括检测发生肝炎发作的步骤、和/或检测患者的乙型肝炎病毒(HBV)病毒载量的至少3对数的瞬时增加的步骤。在一些实施例中,肝炎发作特征在于血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)突然升高至超过200U/L的水平。在一些实施例中,肝炎发作特征在于血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)突然升高至超过800U/L的水平。在一些实施例中,疗法在肝炎发作的25周内(例如,在20周内或在12周内)中断。在一些实施例中,疗法在治疗的12周停止。在一些实施例中,在10周至14周的治疗之后停止疗法。在一些实施例中,其中在一段时间的治疗之后(例如,在从10-24周的治疗之后、在10-14周的治疗

之后、或在12周的治疗之后)停止疗法,不向该患者给予疗法(例如,洛那法尼-利托那韦共同疗法)持续至少4周,例如至少8周、至少12周、或更长。在一些实施例中,在检测发生肝炎发作之前和/或在检测瞬时增加之前停止疗法。

[0038] 在还另一方面,提供在被HBV和HDV感染的患者中用于减少HBV病毒载量的方法。在一些实施例中,该患者患有慢性HBV感染并且与开始治疗的基线水平相比,疗程导致患者的HBV病毒载量的减少。在一个方法中,该方法涉及以50mg至150mg的总每日剂量给予洛那法尼持续至少12周,以及任选地给予洛那法尼和利托那韦,并检测HBV病毒载量的至少1对数的减少。在一些情况下,治疗导致HBV病毒载量的至少2对数的减少。在一些情况下,该患者不是用抗病毒核苷酸或核苷酸类似物治疗。在一些实施例中,患者还通过给予干扰素治疗,该干扰素可以是聚乙二醇化的干扰素 λ ,并且将该干扰素以120mcg QW或180mcg QW的剂量给予。

[0039] 在还另一方面,提供减少患有慢性HDV感染的人类患者中丁型肝炎病毒(HDV)病毒载量的方法,其中该患者接受洛那法尼-干扰素共同疗法持续至少30天,其中该共同疗法包括口服给予在50mg至150mg的范围的总每日剂量的洛那法尼以及口服给予在120mcg至180mcg的范围的总每周剂量的干扰素 λ -1a。示例性洛那法尼剂量是25mg BID和50mg BID。在某些实施例中,该干扰素 λ -1a是聚乙二醇化的干扰素 λ -1a。

[0040] 在一方面,在开始口服给予洛那法尼和利托那韦前,将患者预防性地用至少一种、并且典型的至少两种GI改性剂(一种或多种止吐剂、止泻药、和抗酸剂)的组合治疗。

[0041] 在另一方面,将GI改性剂与洛那法尼和利托那韦在相同的时间给予,并且将洛那法尼作为迟释配制品给予,并且直至GI改性剂起作用后开始释放。

[0042] 在仍另一方面,提供包含洛那法尼和利托那韦的单位剂型。在一些实施例中,该单位剂型被配制用于口服给予。在一些实施例中,单位剂型包含约1:2(w/w)或约1:4(w/w)比例的洛那法尼和利托那韦,其中该单位剂型被配制用于口服给予。在一些实施例中,该单位剂型包含从约25mg至约100mg的量的洛那法尼以及从约50mg至约100mg的量的利托那韦。在一些实施例中,单位剂型包含无定形洛那法尼。在一些实施例中,单位剂型包含25mg无定形洛那法尼和100mg利托那韦。在一些实施例中,单位剂型包含50mg无定形洛那法尼和100mg利托那韦。在一些实施例中,该单位剂型包含洛那法尼和利托那韦的混合物、多颗粒配制品、或双层配制品。在一些实施例中,单位剂型进一步包含共聚物。在一些实施例中,该共聚物选自下组,该组由以下组成:羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、羟丙甲纤维素-乙酸酯-琥珀酸酯、及其混合物。在一些实施例中,该共聚物不是聚维酮。在一些实施例中,该共聚物是聚维酮。在一些实施例中,该聚维酮是聚维酮K30。在一些实施例中,将该单位剂型配制为胶囊或片剂。在一些实施例中,洛那法尼和利托那韦之一或两被配制用于立即释放。在一些实施例中,洛那法尼和利托那韦之一或两被配制用于控释。

[0043] 在另一方面,提供包含洛那法尼和利托那韦的液体配制品。在一些实施例中,该液体配制品包含1:4或1:2比例的洛那法尼和利托那韦。

[0044] 在仍另一方面,提供包含单位剂型的洛那法尼和利托那韦的药物包装。

[0045] 本发明的这些和其他方面和实施例在以下更详细地描述。

附图说明

- [0046] 图1.在用100mg洛那法尼BID治疗持续28天的患者中HDV RNA水平(拷贝/mL)的时程。参见实例1。
- [0047] 图2.在用100mg洛那法尼BID治疗持续28天的患者中,相对于洛那法尼的血清水平,HDV RNA病毒载量的变化。参见实例1。
- [0048] 图3.在用200mg BID或300mg BID的剂量的洛那法尼治疗持续28天时间的人类患者中的HDV RNA病毒滴度。参见实例2。
- [0049] 图4.用在实例3中描述的剂量的洛那法尼和干扰素(Pegasys)治疗的患者中HDV RNA病毒滴度的变化。
- [0050] 图5.在用100mg BID的剂量的洛那法尼和100mg QD的利托那韦治疗持续28天时间的患者中的HDV RNA病毒滴度。参见实例4。
- [0051] 图6A-C.HDV RNA病毒滴度的变化。图6A图解地说明用在实例5中描述的剂量的洛那法尼和利托那韦治疗持续28天时间的患者中HDV RNA病毒滴度从正常化基线的变化。图6B图解地说明用在实例5中描述的剂量的洛那法尼和利托那韦治疗持续56天时间的患者中HDV RNA病毒滴度的变化。图6C图解地说明用在实例5中描述的剂量的洛那法尼和利托那韦治疗持续84天时间的患者中HDV RNA病毒滴度的变化。
- [0052] 图7.在给予100mg洛那法尼BID和100mg利托那韦QD的患者中,在较高洛那法尼血清水平和HDV病毒载量之间的逆相关性。
- [0053] 图8.在给予150mg洛那法尼QD和100mg利托那韦QD的患者中,在较低洛那法尼血清水平与HDV病毒载量之间的减少的相关性。
- [0054] 图9.在给予100mg洛那法尼BID和100mg利托那韦QD的患者中,在洛那法尼血清浓度和病毒载量变化之间的相关性。
- [0055] 图10.在用洛那法尼和聚乙二醇化的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。
- [0056] 图11.在用洛那法尼和聚乙二醇化的干扰素治疗的患者中ALT值的变化。
- [0057] 图12.使用图中显示的和实例6中描述的组合、剂量、和方案,用洛那法尼、利托那韦和干扰素治疗的患者中HDV RNA病毒滴度的变化。
- [0058] 图13.使用图中显示的和实例7中描述的组合、剂量、和方案,用洛那法尼、利托那韦和干扰素治疗的患者中HDV RNA病毒滴度的变化。
- [0059] 图14.使用图中显示的和实例8中描述的组合、剂量、和方案,用洛那法尼、利托那韦和干扰素治疗的患者中HDV RNA病毒滴度的变化。
- [0060] 图15A-B.如实例12中描述的,在有或没有聚乙二醇化的干扰素- α 的情况下,用洛那法尼-利托那韦共疗法治疗的患者中HDV RNA病毒滴度的变化。(A)在4周之后测量HDV RNA病毒滴度的变化。(B)在8周之后测量HDV RNA病毒滴度的变化。
- [0061] 图16.如实例12中描述的,在有或没有聚乙二醇化的干扰素- α 的情况下,在用洛那法尼-利托那韦共疗法治疗的患者中在不同时间点的HDV RNA病毒滴度的变化。
- [0062] 图17.如实例12中描述的,在用50mg BID洛那法尼和100mg BID利托那韦治疗的患者中HDV RNA水平(拷贝/mL)的时程。
- [0063] 图18.如实例12中描述的,在用50mg BID洛那法尼、100mg BID利托那韦、和180mcg

QW聚乙二醇化的干扰素- α 治疗的患者中HDV RNA水平(拷贝/mL)的时程。

[0064] 图19.如实例12中描述的,在用25mg BID洛那法尼和100mg BID利托那韦治疗的患者中HDV RNA水平(拷贝/mL)的时程。

[0065] 图20.如实例12中描述的,在用25mg BID洛那法尼、100mg BID利托那韦、和180mcg QW聚乙二醇化的干扰素- α 治疗的患者中HDV RNA水平(拷贝/mL)的时程。

[0066] 图21.如实例12中描述的,在治疗的12周ALT值的变化。

[0067] 图22.如实例14中描述的,经24周的治疗,洛那法尼/利托那韦共同疗法的剂量调整方案。不显示利托那韦调整。

[0068] 图23.使用图中显示的和实例14中描述的组合、剂量、和方案,用洛那法尼和利托那韦治疗的患者中HDV RNA病毒滴度的变化。

[0069] 图24.如实例14中描述的,在用洛那法尼/利托那韦共同疗法治疗的患者中HDV RNA水平(拷贝/mL)和ALT水平(U/L)的时程。

[0070] 图25.如实例14中描述的,在治疗的24周ALT值的变化。

[0071] 图26.如实例15中描述的,用200mg BID洛那法尼治疗的患者A-001-5中的治疗后ALT发作显示在ALT发作和HDV RNA和HBV DNA抑制后的HDV-RNA阴性和ALT正常化。在图26-30中,HDV测定的定量限(LOQ)为3.2对数IU/mL,而HBV测定的LOQ为2对数IU/mL。因此,对于HDV,绘制为>0对数和<3.2对数的测量值应该被认为是指示浓度大于零IU/mL且小于3.2对数IU/mL的HDV的存在,但不表示在此范围内的精确量。同样,对于HBV,绘制为>0对数和<2对数的测量值应该被认为是指示浓度大于零IU/mL且小于2对数IU/mL的HBV的存在,但不表示在该范围内的精确量。

[0072] 图27.如实例15中描述的,用300mg BID洛那法尼治疗的患者A-001-1中的治疗后ALT发作显示在ALT发作和HDV RNA和HBV DNA抑制后的HDV-RNA阴性和ALT正常化。

[0073] 图28.如在实例15中描述的,在用100mg BID洛那法尼与50mg BID利托那韦组合持续约10周,随后用洛那法尼(150mg QD)和利托那韦(50mg BID)持续2周治疗的患者A-002-3中治疗后的ALT发作显示在ALT发作后HDV-RNA阴性和ALT正常化,和HDV RNA与HBV DNA平行下降。

[0074] 图29.如实例15中描述,在用75mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦组合持续第1-12周、50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦持续第13-24周、以及聚乙二醇化的干扰素 α 持续第16-24周治疗的患者A-002-14中治疗后ALT发作显示出ALT发作后HDV-RNA和ALT下降,和HDV RNA与HBV DNA的抑制。

[0075] 图30.如实例15中描述的,在用50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦组合治疗的患者A-002-23中治疗后ALT发作显示在ALT发作后HDV-RNA下降和ALT正常化,和HDV RNA与HBV DNA的抑制。

[0076] 图31.如实例16中描述的制备的,1:1:2(w/w)、1:2:3(w/w)、和1:1:5(w/w)比例的利托那韦-洛那法尼-聚维酮组合物的特征性粉末X射线衍射(XRPD)图像。

[0077] 图32A-B.热重量分析(TGA)。(A)如实例16中描述制备的,利托那韦-聚维酮(1:1)和利托那韦-洛那法尼-聚维酮(1:1:2)、(1:2:3)、和(1:1:5)共沉淀物的特征性粉末TGA热谱图。(B)如实例16中描述制备的,将利托那韦-洛那法尼-聚维酮(1:1:2)与利托那韦-洛那法尼-HPMC(1:1:2)共沉淀物进行比较的特征性粉末TGA热谱图。

具体实施方式

[0078] 为了方便读者,将本发明的具体实施方式分成多个部分。如将对于本领域技术人员清楚的是,在阅读本披露时,本文描述和展示的单独实施例的每个具有离散的组成部分和特征,这些组成部分和特征可以在不偏离本披露的范围或精神的情况下易于与任何其他一些实施例(无论在本披露的相同或不同部分描述的)的特征分离或组合。可以按照所叙述的事件的顺序或按照逻辑上可行的任何其他顺序来进行任何叙述的方法。除非另外说明,本披露的实施例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、药理学等的技术,这些技术是在本领域的技术之内。此类技术在文献中得到充分解释。本披露不限于所描述的特定实施例,并且实际上本发明的实施例当然可以不同于本文所描述的实施例。

I. 定义

[0079] 因为本发明的范围将仅由所附权利要求书限定,所以本文所使用的术语仅是出于描述具体实施例的目的,而不旨在是限制性的。除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员通常所理解的意义相同的意义。在本说明书和以下权利要求书中,将参考应定义为具有下列含义的大量术语,除非明显是相反的意图。在一些情况下,为了清楚和/或为了便于参考而在本文中定义了具有通常理解的含义的术语,并且在本文中包括这些定义不应被解释为表示与本领域中通常理解的术语的定义之间的实质性差异。

[0080] 虽然类似或等效于本文描述的那些方法和材料的任何方法和材料也可以用于本发明的实践或测试,但现在描述优选的方法、装置和材料。本文引证的所有技术以及专利出版物通过引用以其全部内容并入本文。本文没有任何内容应解释为承认本发明无权由于先前发明而早于这些披露内容。

[0081] 所有数字表达,例如pH、温度、时间、浓度和分子量(包括范围)都是近似值,其视情况而定以0.1或1.0的增量变化(+)或(-)。应当理解的是,尽管不总是明确陈述,在所有数字表达前面加上术语“约”。

[0082] 一般使用 \log_{10} 单位表示HDV水平,遵循病毒学的正常惯例。HDV RNA水平能以“RNA拷贝/mL”或“国际单位(IU)/mL”为单位表示。参见Chudy等人,2013,合作研究以建立基于核酸扩增技术(NAT)的测定丁型肝炎病毒RNA的世界卫生组织国际标准(Collaborative Study to establish a World Health Organization International standard for hepatitis D virus RNA for nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays)。WHO生物标准化专家委员会WHO/BS/2013.2227。这两个单位在本说明书中使用。如本文所用,出于书面描述或基础的目的,应将“HDV RNA拷贝/mL”(不包括与临床试验结果有关的讨论,例如如实例中所呈现的)的列举读作“HDV RNA拷贝/mL或HDVIU/mL。”在列举每mL的HDV RNA拷贝的特定数量的情况下,出于书面描述和支持的目的,可以应用1.2的乘数将HDV RNA拷贝/mL的量转换为IU/mL的量。例如,“120HDV RNA拷贝/mL”应该被读作“120拷贝/mL或100IU/mL。”

[0083] 在本领域中通常使用IU惯例描述HBV DNA水平(参见Saldanha等人,2001,An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification

techniques VoxSanguinis[建立用于乙型肝炎病毒DNA核酸扩增技术VoxSanguinis的世界卫生组织国际标准的国际合作研究]80(1)63-71)。

[0084] 遵循病毒学的正常惯例,HDV RNA水平的变化可以表示为“对数减少”。例如,病毒载量的1对数减少(即,-11log) (例如,从7对数至6对数)是10倍减少,并且病毒载量的2对数减少(及,-21log) (例如,从7对数至5对数)是100倍减少。从7对数RNA拷贝/mL至6对数RNA拷贝/mL的减少相当于从7对数IU/mL至6对数IU/mL的减少。HBV DNA水平的变化可使用相同的术语描述。

[0085] 单数形式“一个/一种(a/an)”和“该(the)”包括复数个指示物,除非上下文中另外明确指明。因此,例如,提及的“化合物”包括多种化合物。

[0086] 术语“给予”是指将本披露的化合物、组合物、或药剂引入宿主(如人类)中。给予药剂的一个优选的途径是口服给予。其他途径是静脉给予和皮下给予。

[0087] “止泻剂”可以是两种类型之一:使粪便变稠的那些和减缓肠痉挛的那些。增稠混合物(如车前草)吸收水分。这有助于增加粪便的体积并使其更结实。通过作用于大肠的肌间神经丛中的 μ 阿片受体,抗痉挛止泻剂产品可减缓肠道痉挛。通过减少肌间神经丛的活动,其进而降低肠壁的纵向和环形平滑肌的紧张度,物质停留在肠内的时间量增加,允许更多的水从粪便物质中吸收。抗痉挛还可减少结肠团块运动并抑制胃结肠反射。

[0088] 术语“抗酸剂”是指减少胃酸分泌或降低胃酸分泌的作用的药剂,并且包括H2受体拮抗剂和质子泵抑制剂。

[0089] 除非另有说明或从上下文明显可见,术语“基线”是指在疗程之前进行的测量(例如,病毒载量、患者状况、ALT水平的测量)。

[0090] 术语“BID”(每天两次)、“QD”(每天一次)、“QW”(每周一次)等具有其在药物领域的一般含义。

[0091] 术语“包含”旨在表示化合物、组合物和方法包括所列举的元素,但不排除其他。当用于定义化合物、组合物和方法时,“基本上由……组成”应意指排除将显著影响要求保护的发明的基本和新颖特征的其他元素。“由……组成”应意指排除权利要求中未指定的任何元素、步骤或成分。由这些过渡术语各自所定义的实施例在本发明的范围内。

[0092] 术语“疗程(course of treatment和course of therapy)”在本文中可互换使用,并且是指在患者被诊断后(例如被HDV感染并且需要医学干预)进行的医疗干预。医学干预包括但不限于,典型地,对于HDV感染的患者给予药物持续一段时间(持续至少一次并且通常为若干个月或很多月或甚至数年)。

[0093] 术语“GI不耐受”是指单独的腹泻、恶心和呕吐中的任何一种,或其组合。

[0094] 术语“肝炎发作”、“ALT发作”和“免疫再活化”可互换使用并且是指肝炎患者中血清丙氨酸转氨酶(ALT)突然升高至超过基线ALT两倍的水平。在一些实施例中,肝炎发作的特征在于血清ALT突然升高至超过正常上限(ULN)五倍的水平。在一些情况下,血清ALT水平是200U/L或较高。参见Liaw,Journal of Gastroenterology and Hepatology[胃肠病学和肝病学杂志],2003,18:246-252。测量血清ALT水平的方法是本领域已知的。参见例如,J.Clin.Chem.Clin.Biochem.[临床生物化学与营养学杂志],1986,24:481-495。在一些实施例中,肝炎发作可以指示在接受用洛那法尼的治疗的HDV患者中的治疗功效。

[0095] 术语,人类血清或血浆样品的“HDV RNA病毒载量”或“病毒载量”是指在在给定量

的人类血清或血浆样品中HDV RNA的量。通常通过定量实时逆转录聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 测定检测HDV RNA。在此类测定中,在测定过程中产生的信号量与样品中HDV RNA的量成比例。将来自测试样品的信号与量化的丁型肝炎RNA标准品的稀释系列的信号进行比较,并且计算基因组拷贝的拷贝数。参见例如,Kodani等人,2013,J.Virol.Methods[病毒学方法杂志],193(2),531;Karatayli等人,2014,J.Clin.Virol[临床病毒学杂志],60(1),11。可将HDV RNA病毒载量以RNA拷贝/mL血清(或血浆)或使用国际单位(IU)/mL血清(血浆)进行报告(参见Chudy等人,2013,同上)。可商购的测定可从ARUP实验室(ARUP Laboratories)(盐湖城,犹他州)获得。已经报道ARUP HDV RNA测定的检测限为31IU/mL。耶拿分析仪器股份公司(Analytik Jena AG)(德国)提供**RoboGene®**HDV RNA定量试剂盒2.0,该试剂盒通过CE-IVD认证,并附有WHO标准参考文献,以评定对抗病毒治疗的应答。已经报道**RoboGene®**测定的检测限为6IU/mL。除非另有说明或从上下文中显而易见,提及的没有特定单位的“病毒载量”(例如,“小于100的病毒载量”)是指HDV RNA/mL血清的拷贝。除非另有规定,提及的否则低于检测水平意指低于6IU/mL。

[0096] 关于人类(宿主)的术语“HDV感染”是指宿主患有HDV感染的事实。典型地,HDV感染的人类宿主将具有如下的HDV RNA的病毒载量:至少约2对数HDV RNA拷贝/mL的宿主血清或血浆或者 10^2 拷贝的HDV-RNA/mL的宿主血清或血浆,通常至少约3对数HDV RNA拷贝/mL的宿主血清或血浆或者 10^3 拷贝的HDV-RNA/mL的宿主血清或血浆,以及通常特别地,对于没有任何疗法的患者,至少约4对数HDV RNA拷贝/mL的宿主血清或血浆或者 10^4 拷贝的HDV-RNA/mL的宿主血清或血浆,如约4对数HDV RNA拷贝/mL的宿主血清或血浆至8对数HDV RNA拷贝/mL的宿主血清或血浆或者 10^4 - 10^8 拷贝的HDV-RNA/mL的宿主血清或血浆。如本文使用的,关于人类宿主的术语“慢性HDV感染”是指如通过阳性HDV抗体(Ab)测试和/或经由qRT-PCR可检测到的HDV RNA记录的,已经在人类宿主中持续至少6个月的HDV感染。HDV的诊断和发病机理描述于例如Wedemeyer等人,Nat.Rev.Gastroenterol.Hepatol[自然评论:胃肠病学与肝脏病学],2010,7:31-40中。

[0097] 术语“HBV感染”是指乙型肝炎(HBV)感染。本领域普通技术人员将认识到,HDV感染只能发生在也感染HBV的个体中。因此,患有HDV感染的人类宿主也将患有HBV感染。HBV感染的诊断可以基于HBV血清学标志物(如乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎核心IgM抗体(抗HBc IgM))的存在和/或HBV DNA的存在。本领域描述了检测和定量HBV血清学标志物以及HBV DNA的方法。参见例如,Liu等人,2015,World J Gastroenterol[世界胃肠病学杂志]21:11954-11963。在一些实施例中,患有HDV感染和HBV感染的人类宿主将具有如下的HBV病毒载量:至少约2对数HBV DNA拷贝/mL的宿主血清或血浆或者 10^2 拷贝的HBV-DNA/mL的宿主血清或血浆,通常至少约3对数HBV DNA拷贝/mL的宿主血清或血浆或者 10^3 拷贝的HBV-DNA/mL的宿主血清或血浆,或至少约4对数HBV DNA拷贝/mL的宿主血清或血浆或者 10^4 拷贝的HBV-DNA/mL的宿主血清或血浆。

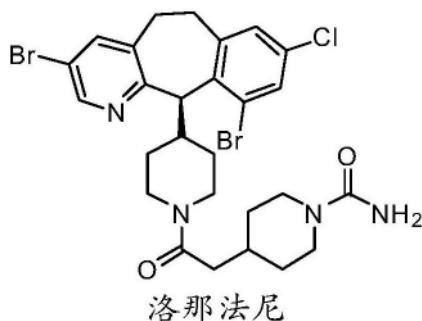
[0098] 术语人类血清或血浆样品的“HBV病毒载量”是指在给定量的人类血清或血浆样品中的人类HBV DNA的拷贝的数量。可以使用实时PCR检测和定量HBV DNA。用于定量HBV DNA的商业测定是可获得的。在美国,雅培公司(Abbott)提供实时HBV测定,该实时HBV测定是用于定量人类血清或血浆中的HBV DNA的体外PCR测定。用于HBV的基于实时PCR检测的CE认证的试剂盒是从耶拿分析仪器股份公司(Analytik Jena),德国(**RoboGene®**HBV DNA定量试

剂盒2.0)可商购的。

[0099] “H2受体拮抗剂”是用于阻断组胺对胃内的壁细胞(特别是组胺H2受体)的作用的一类药物,减少由这些细胞产生酸。H2拮抗剂用于治疗消化不良。

[0100] “5-HT3拮抗剂”是作为5-HT3受体的受体拮抗剂的一类药物,其是在呕吐中所涉及的若干个关键位点(包括迷走神经传入、孤束核(STN)和最后区(area postrema)本身)中发现的5-羟色胺受体的亚型。5-HT3受体拮抗剂通过抑制5-羟色胺与5-HT3受体的结合来抑制呕吐和恶心。

[0101] 术语“洛那法尼”或“LNF”或“EBP994”,也称为商品名Sarasar(先灵药业有限公司(Schering))是指具有以下显示的结构的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[1,2b]吡啶-11基]-哌啶基]-2-氧代乙基]-1-哌啶甲酰胺)(也鉴定为Sch-66336或SCH 66336):



[0102] 洛那法尼是具有大约200°C的熔点的结晶固体,并且不吸湿。其分子量是638.7。在固体状态,化合物是热稳定的。在溶液中,它在中性pH下稳定,但会在酸性或碱性条件下水解。它是一种难溶于水的三环化合物,当以结晶形式配制时其导致动物体内生物利用度低和不稳定。为改进口服生物利用度而在配制品开发方面投入相当大的努力。除药物物质外,适用于胶囊给予的洛那法尼药物配制品含有聚维酮、洛沙姆188、交联羧甲基纤维素钠、二氧化硅和硬脂酸镁。用药物:聚维酮(1:1)共沉淀配制产品以实现最佳的生物利用度。这些是通常在市场销售的产品中使用的安全且经过充分测试的赋形剂。

[0103] 当HDV RNA/mL血清或血浆的量低于所使用测定(即,qRT-PCR测定)的检测限时,患者被认为是“HDV-RNA阴性”,或者相当于“清除HDV”。当HDV RNA/mL血清或血浆的量低于一次病毒载量测量中的检测限,并且在随后的病毒载量测量或在延长的时间段内进行测量中(如至少6周、至少12周、至少24周、至少36周、至少48周或至少1年)保持低于检测限时,患者被认为是“持续性HDV-RNA阴性”。如果没有特别说明,如果在两次间隔至少24周的病毒载量测量未检测到HDV病毒,并且在任何干预病毒载量测量中未检测到病毒RNA,则认为患者“持续性HDV-RNA阴性”。应该理解,由血清样品进行的测量可能不能检测到肝细胞(“贮存器(reservoir)”)中存在的低水平的病毒。在许多情况下,低水平的存在将不会引起任何症状。在一些情况下,贮存器病毒群体可能扩大,导致患者复发并需要进一步治疗。

[0104] “NK1”是位于中枢和外周神经系统中的G蛋白偶联受体。此受体具有称为物质P(SP)的主要配体。SP是由11种氨基酸组成的神经肽,其可发送和接收来自大脑的脉冲和信息。它在大脑呕吐中心以高浓度被发现,并在激活时导致呕吐反流。NK-1受体拮抗剂阻断由NK1受体释放的信号。

[0105] 如本文使用的,术语“口服剂型”是指适于口服给予的剂型,如片剂、胶囊,软胶囊、

糖浆剂、酏剂和悬浮剂。“固体口服剂型”包括片剂、胶囊、囊片等。

[0106] 如本文使用的,术语“口服单位剂型”是指旨在口服给予的单位剂型。

[0107] 术语“患者”、“宿主”或“受试者”可互换使用并是指被HDV感染的人类,包括先前被HDV感染的患者,在该患者中病毒已清除。

[0108] 术语“药物组合物”意指涵盖适合给予至受试者的组合物。一般而言,“药物组合物”是无菌的,并且优选地没有能够在受试者内引起不希望的应答的污染物(例如,药物组合物中的一种或多种化合物是药物级的)。药物组合物可以被设计为经由很多不同给予途径给予至对其有需要的受试者或患者,这些给予途径包括口服、静脉内、口腔、直肠、肠胃外、腹膜内、皮肤内、气管内、肌肉内、皮下、吸入等。

[0109] 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”意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,其通常是安全的、无毒的并且在生物学上或其他方面都不是不希望的,并且包括兽医药物用途和/或人类药物用途可接受的赋形剂、稀释剂、载体和佐剂。如在说明书或权利要求中使用的“药学上可接受的赋形剂、稀释剂、载体和/或佐剂”包括一种或多种此类赋形剂、稀释剂、载体和佐剂。多种药学上可接受的赋形剂(如运载体、佐剂、载体或稀释剂)和辅助物质(如pH调节剂和缓冲剂、张力调节剂、稳定剂、润湿剂等)是本领域已知的。药学上可接受的赋形剂已经在多种出版物中充分描述,这些出版物包括例如,A.Gennaro (2000) “Remington: The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学的科学与实践]”,第20版,Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems[药物剂型和递送系统](1999) H.C. Ansel等人编辑,第7版,Lippincott, Williams, & Wilkins;以及Handbook of Pharmaceutical Excipients[药物赋形剂手册](2000) A.H. Kibbe等人编,第3版,Amer. Pharmaceutical Assoc[美国药物协会]。用于口服制剂,洛那法尼和/或利托那韦可以单独或在本发明的药物配制品中使用,这些药物配制品包含洛那法尼与适当的添加剂组合,或基本上由其组成或由其组成以制备片剂、粉末、颗粒或胶囊,例如,与常规添加剂(如乳糖、甘露糖、玉米淀粉或马铃薯淀粉)组合;与粘合剂(如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶)组合;与崩解剂(如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠)组合;与润滑剂(如滑石粉或硬脂酸镁)组合;并且如果希望,与稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂和调味剂组合。

[0110] 术语“药学上可接受的盐”是指保持游离碱的生物有效性以及任选地其他特性并且通过与无机酸或有机酸反应而获得的那些盐,无机酸或有机酸如是盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、苹果酸、马来酸、丁二酸、酒石酸、柠檬酸等。在所披露的药剂的实施例形成盐的事件中,这些盐在本披露的范围内。除非另有说明,提及的本文具有任何式的药剂应理解为包括提及的其盐。

[0111] 如本文使用的,术语“聚合物”是指由多个彼此共价连接的重复结构单元(单体单元)组成的有机物质。如本文使用的术语“聚合物”涵盖有机和无机聚合物。在一些实施例中,聚合物是天然来源的化合物(例如,基于蛋白质的聚合物如胶原蛋白、白蛋白或明胶,或多糖如藻酸盐、环糊精、葡聚糖、琼脂糖、壳聚糖、透明质酸、淀粉或纤维素)。在一些实施例中,聚合物是半合成的化合物(例如,纤维素衍生物)。在一些实施例中,聚合物是合成的化合物(例如,聚乙二醇、泊洛沙姆、聚丙交酯、丙烯酸聚合物或聚酰胺)。在一些实施例中,聚

合物是天然可生物降解的聚合物(例如,白蛋白、胶原蛋白、明胶或淀粉)。在一些实施例中,聚合物是合成的可生物降解的聚合物(例如,聚丙交酯、聚酰胺)。在一些实施例中,聚合物是不可生物降解的聚合物(例如,聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯吡咯烷或纤维素衍生物)。

[0112] “质子泵抑制剂”是通过特异性抑制在胃壁细胞分泌表面的H⁺/K⁺-ATP酶系统而抑制胃酸分泌的一类抗分泌化合物。由于该酶系统被认为是胃粘膜内的酸(质子)泵,因此此系统的抑制剂已被表征为胃酸泵抑制剂,因为它们阻止了酸产生的最后步骤。这种作用是剂量相关的,并导致抑制基础的和受激的酸分泌,而不管刺激。

[0113] 如本文使用的术语“治疗有效量”是指被给予的药剂(其可以被称为化合物、抑制剂和/或药物)的实施例的量,该量将在某种程度上治疗疾病、障碍、或病症,例如减轻所治疗疾病(即,感染)的一种或多种症状,和/或该量将在一定程度上预防受试者患有或有发展风险的疾病(即,感染)的一种或多种症状。

[0114] 术语“治疗(treatment、treating、和treat)”被定义为用药剂作用于疾病、障碍或病症,以减少或改善疾病、障碍或病症的药理学和/或生理学作用和/或其症状。如本文所使用的“治疗”覆盖了人类受试者中疾病的任何治疗,并且包括:(a)降低在被确定为易患疾病但尚未诊断为被该疾病感染的受试者中发病的风险,(b)阻止该病症的发展和/或(c)减轻该疾病,即,引起该疾病的消退和/或减轻一种或多种疾病症状。“治疗”也意指涵盖递送抑制剂以提供药理学作用,甚至在没有疾病或病症的情况下。例如,“治疗”涵盖递送疾病或病原体抑制剂,其提供在受试者中增强的或令人满意的作用(例如,减少病原体病毒载量、减少疾病症状等)。

[0115] 关于HDV RNA水平使用的术语“检测不到的”意指通过使用的测定方法学没有检测到HDV RNA拷贝。在一些实施例中,该测定是定量RT-PCR。关于HDV RNA水平使用的术语“基本上检测不到的”意指通过使用的测定方法学(例如,定量RT-PCR)可以检测到少于50HDV RNA拷贝/mL血清或血浆,有时少于25HDV RNA拷贝/mL,有时少于10HDV RNA拷贝/mL。

[0116] 术语“不可接受的胃肠道副作用”是指阻止患者完成推荐的疗程的胃肠道副作用。

[0117] 如本文使用的,术语“单位剂量型”是指适合作为人类受试者的单位剂量的物理离散单位,每个单位含有预定量的一种化合物(例如本文描述的抗病毒化合物和/或加强剂)或多种化合物,以与药学上可接受的稀释剂、载体或运载体结合足以产生所希望的治疗作用的量计算。

[0118] 出于本发明的目的,包括但不限于洛那法尼以及加强剂(利托那韦和可比司他)的本文描述的任何活性药物成分的所有氘化的类似物(如果化合物与母体化合物仅通过用一个或多个氘原子替换一个或多个氢原子而不同,该化合物是另外的化合物(“母体化合物”)的氘化的类似物)都通过提及母体化合物涵盖。

[0119] 包括但不限于洛那法尼、利托那韦、可比司他、以及本文描述的其他活性的药物试剂的本文描述的任何药剂的所有立体异构体(如由于各种取代基上的不对称碳而存在的那些)(包括对映异构体形式(其甚至可以在没有不对称碳的情况下存在)和非对映异构体形式)预期在本披露的范围内。本披露的化合物的单个立体异构体可以例如基本上不含其他异构体,或者可以例如作为外消旋体或与所有其他或其他选择的立体异构体混合。本披露的化合物的立体中心可以具有由IUPAC 1974推荐定义的S或R构型。

II. 引入

[0120] 在一方面,本发明涉及通过共给予异戊烯基转移酶抑制剂(洛那法尼)和CYP3A4抑制剂(利托那韦)来治疗被丁型肝炎病毒(HDV)感染的患者。如下文描述的,尽管已经发现以100mg BID给予洛那法尼持续28天减少了病毒载量,但该减少不足以作为治疗剂开发。较高剂量的洛那法尼是差的耐受性并导致不可接受水平的不良事件。因此,当以200mg BID给予时,在约一个月的治疗之后,洛那法尼的血清水平下降,这主要可能是由于差的耐受性、差的患者依从性、以及通过胃肠道的药剂损失。当以300mg BID给予时,洛那法尼的血清水平再次低于预期,这也可能是差的耐受性的结果。参见例如,以下表11。因此,尽管给予100mg BID的洛那法尼并不足以有效,但较高剂量与显著的GI相关不良反应有关,使得治疗不适合作为被HDV感染的患者的常规治疗。

[0121] 本发明部分涉及以下发现:根据本文描述的剂量方案给予与利托那韦组合的洛那法尼(“洛那法尼-利托那韦共疗法”)足以治疗HDV并且导致与洛那法尼单一疗法相比更好的效果。令人惊讶地,在56天的治疗之后测量出,给予100mg洛那法尼BID和100mg利托那韦QD导致比用洛那法尼单一疗法观察到的更高血清浓度的洛那法尼,但是不良反应频率更低(参见例如,以下表10和表11)。还观察到与利托那韦组合给予的甚至较低剂量的洛那法尼(例如,25mg洛那法尼BID或50mg洛那法尼BID)有效的减少HDV RNA病毒载量以及较好的耐受性(参见例如,以下图15A-B和表16)。

[0122] 此外,已经发现可以将洛那法尼-利托那韦共同疗法补充GI改性剂(特别是预防性给予止吐剂、止泻药、和抗酸剂中的一种或多种)的预防性给予或与其组合以改进患者效果。因此,本发明的一方面涉及与GI改性剂的组合的预防性给予组合的洛那法尼-利托那韦共同疗法。

[0123] 在一个实施例中,接受洛那法尼-利托那韦共同疗法的患者以50-150mg/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100-200mg/天(例如100mg/天或200mg/天)的每日剂量接受利托那韦。此类前述的剂量可以通过给予洛那法尼QD或BID以及给予利托那韦QD或BID实现。优选地,洛那法尼的每次给予不超过75mg(例如不超过50mg),并且利托那韦的每次给予不超过100mg。在一个方法中,以BID给予洛那法尼并且以QD给予利托那韦。在一个方法中,以BID给予洛那法尼和利托那韦两者。在一个方法中,以QD给予洛那法尼和利托那韦两者。

III. HDV治疗

[0124] 在一方面,本发明提供用于治疗HDV感染的方法,其中将HDV感染的患者通过口服给予洛那法尼和利托那韦(其可以称为“洛那法尼给予”、“洛那法尼-利托那韦共同疗法”等)进行治疗。在一些实施例中,根据本文描述的剂量和给药方案给予洛那法尼和利托那韦。在一些实施例中,HDV感染的患者接受用胃肠的(GI)改性剂的一类、两类、三类或更多类的预防性治疗。在一些实施例中,还将接受洛那法尼-利托那韦共同疗法的患者用干扰素(例如,非聚乙二醇化的或聚乙二醇化的干扰素- α 或干扰素- λ)进行治疗。

[0125] 洛那法尼已经被研究用于治疗实体瘤和恶性血液病、Hutchinson-Gilford早衰综合征、和慢性丁型肝炎病毒感染,但未被批准用于任何适应症。大多数有关洛那法尼给药的报道与向患有癌症患者与一种或多种抗肿瘤药物组合给予洛那法尼有关。

[0126] 由艾伯维公司(AbbVie, Inc.)在商品名Norvir®下销售的利托那韦(CAS登录号

155213-67-5)已作为抗逆转录病毒药与其他抗病毒试剂组合给予用于治疗HIV-1感染的个体。参见Miller等人,2015,Infection and Drug Resistance[感染和药物耐受性],8:19-29。用于在成年患者中治疗HIV-1,利托那韦的建议剂量是600mg,每日两次,随餐口服。参见Norvir®包装说明书。还将利托那韦用作药物增强剂或加强剂。药代动力学“加强”是指通过与使药物更有效的药理学增强剂共同给药的口服药物的药理学增强。已经将利托那韦用于加强用于治疗HIV感染的蛋白酶的C_{最大}。利托那韦的加强作用是由若干种药物性质引起。利托那韦抑制新陈代谢的两个关键阶段。

[0127] 首先,利托那韦在吸收过程中抑制首过代谢。肠内衬的肠细胞含有CYP3A4(与药物代谢相关的关键的细胞色素P450同工酶之一)和P-糖蛋白(可有效地将药物从肠壁泵出并返回肠腔的外排转运蛋白)两者。利托那韦抑制这两种蛋白质。因此,共同给予利托那韦和由P-糖蛋白转运和/或由肠细胞CYP3A4代谢的药物可以增加共同给予的药物的C_{最大}。其次,利托那韦抑制肝中的CYP3A4,从而维持药物的血浆半衰期。

[0128] 若干种因素使得不可能预测并且难以确定使利托那韦用作加强剂的可接受剂量是多少。

[0129] 首先,取决于初级(即共同给予的)药物,利托那韦的加强作用广泛且不可预测地变化。这通过Norvir®包装说明书(可在FDA网站www.rxabbvie.com/pdf/norvirtab_pi.pdf上获得)说明,其显示了利托那韦与初级药物的共同给予的效果范围可以是从主药(丙酸氟替卡松,作为水性鼻腔喷雾剂递送)的AUC的350倍增加至11倍增加(西地那非)至1.2倍增加(甲氧苄啶)。即使在单一药物类别中也有很大的差异。例如,在对蛋白酶抑制剂的17种剂量范围药代动力学试验的元研究中,Hill等人,用七种蛋白酶抑制剂以每日50mg-800mg的剂量评估了利托那韦加强作用:安普那韦、阿扎那韦、地瑞纳韦、茚地那韦、洛匹那韦、沙奎那韦和替拉那韦。Hill总结利托那韦对茚地那韦、替拉那韦和洛匹那韦具有剂量依赖性加强作用,但利托那韦对地瑞那韦或沙奎那韦的加强作用与其剂量无关。

[0130] 此外,与其他治疗群体相比,利托那韦在患有肝炎的患者中的药代动力学可能更不可预测。Li等人报道了在患有慢性HBV感染的个体中肝脏CYP3A4表达下调。虽然没有单独研究被HDV共感染的HBV感染的患者的亚群,但在HDV阳性个体中可能存在CYP3A4下调。参见Li等人,2006,Zhonghua Yi Xue Za Zhi[中华医学杂志]86:2703-2706。

[0131] 据报道,利托那韦可以抑制外周血淋巴细胞中发现的P-糖蛋白。参见Lucia等人,2001,J Acquir Immune Defic Syndr.[获得性免疫缺陷综合征]27:321-30。如果洛那法尼是P-糖蛋白的底物,那么利托那韦的共同给予可以造成较少洛那法尼被运输回细胞外,从而增加药物的细胞内半衰期。

[0132] 此外,HDV患者亚群的特征在于比仅被HBV感染的患者更高水平的肝硬化(其在约60%至70%的患有慢性肝炎的患者中发展)。相对于具有低水平或无肝硬化的其他群体,利托那韦在HDV患者群体中的药代动力学是更不可预测的。

[0133] 向患有慢性HDV的患者共同给予洛那法尼和利托那韦的治疗效果在本发明之前是未知的,并且在本发明之前的医学文献中没有描述安全的、可耐受的、并且对治疗HDV患者和患有慢性HDV感染的患者有效的给予方案(例如剂量和给药方案)。

[0134] 此外,给予洛那法尼以及洛那法尼和利托那韦的共同给予的副作用特征尚未确定。据报道腹泻、恶心和呕吐为给予洛那法尼(参见,Schering IB)和给予托那韦(参见

Norvir包装说明书)的副作用。在癌症患者中,200mg BID洛那法尼的剂量被表征为“耐受性良好”。参见Hanrahan等人,2009,“A phase II study of Lonafarnib (SCH66336) in patients with chemorefractory, advanced squamous cell carcinoma of the head and neck[洛那法尼(SCH66336)在患有头颈部的化疗难治性晚期鳞状细胞癌的患者中的II期研究]”,Am J Clin Oncol.[美国临床肿瘤学期刊]32:274-279(针对复发性SCCHN描述了在基于铂的疗法之后的洛那法尼疗法)以及List等人,2002,Blood[血液],100:789A(200mg BID的剂量的洛那法尼在患有晚期血液恶性肿瘤患者中耐受良好)。然而,对患有慢性HDV感染的患者给予治疗有效水平的洛那法尼的副作用特征是未知的,并且对于任何群体,洛那法尼-利托那韦共同疗法的副作用特征是未知的。

洛那法尼给予对HDV感染的作用

[0135] 如以下实例1中描述的,一组患有慢性乙型肝炎(HDV)的患者接受用100mg洛那法尼BID治疗持续28天,并与接受安慰剂的患者中-0.24对数HDV RNA拷贝/mL相比,显示从基线至-0.74对数HDV RNA拷贝/mL的最低点的HDV RNA水平的平均变化。还参见以下表1。在治疗期间,洛那法尼的血浆水平范围在200ng/mL和1,100ng/mL之间,并且在治疗期间,具有洛那法尼的较高血浆水平的受试者经受HDV RNA滴度更大的下降。参见图2。然而,希望病毒载量更稳健的减少。

[0136] 如在以下实例2中描述的,向HDV感染的患者给予较高剂量的洛那法尼导致病毒载量更显著的减少但是具有不可接受的耐受性。在接受200mg BID洛那法尼持续28天的患者中,病毒载量的平均变化是-1.63对数HDV RNA拷贝/mL。在接受300mg BID洛那法尼持续28天的患者中,病毒载量的平均变化是-2.00对数HDV RNA拷贝/mL。还参见以下表1。

[0137] 尽管与100mg BID洛那法尼的每日给予相比,200mg或300mg BID洛那法尼的每日给予在HDV患者中提供较优的病毒载量下降,给予200mg BID或300mg BID的洛那法尼导致显著的副作用,这使这些给药方案对于长期疗法是不合适的。

洛那法尼-利托那韦共给予对HDV感染的作用

[0138] 如在以下实例4-6和12中说明,在不同剂量组合下,洛那法尼-利托那韦共同疗法大幅减少患者中HDV病毒载量。实例4描述了与洛那法尼单一疗法相比,用洛那法尼-利托那韦共同疗法观察到的较优功效。在接受与100mg QD利托那韦组合的100mg BID洛那法尼持续28天的患者中,病毒载量的平均变化是-2.2对数HDV RNA拷贝/mL。还参见以下表1。实例12表明,对于接受25mg BID或50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦组合的患者,关于在洛那法尼-利托那韦共同疗法中接受较高剂量的洛那法尼的患者,观察到相当的HDV RNA病毒载量下降。此外,在某些情况下,在第8周,洛那法尼-利托那韦共同疗法将HDV病毒载量减少至检测不到的水平。参见图5和图17。因此,根据本发明,较低剂量的洛那法尼与加强剂组合、单独或与干扰素组合使用能够使患者实现显著的治疗益处,其中较低洛那法尼剂量在25mg QD至100mg BID的范围内,并且优选剂量为50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦组合。

表1

在28天洛那法尼疗法或洛那法尼-利托那韦共同疗法之后患者中病毒载量的变化

在第28天, 血清 HDV RNA的平 均对数变化		N
安慰剂	-0.24	4
洛那法尼100 mg BID*	-0.74	6
洛那法尼200 mg BID	-1.63	6
洛那法尼300 mg BID	-2.00	3
洛那法尼100 mg BID与 利托那韦100 mg QD	-2.20	3

*洛那法尼的平均血浆水平范围在540ng/mL和890ng/mL之间

[0139] 因此,在本发明的各种方法中,将洛那法尼和利托那韦各自与其他组合,在连续的、每日基础上,至少一次/天(QD)口服给予至HDV患者,并且在各种实施例中,两次/天(BID)。在一些实施例中,洛那法尼-利托那韦共同疗法每日给予持续至少连续30天。在一些实施例中,洛那法尼-利托那韦共同疗法每日给予持续至少若干个月。在一些实施例中,患者可以在他们的余生接受洛那法尼-利托那韦共同疗法。

[0140] 如图2中显示,HDV病毒载量下降,其中洛那法尼血清浓度增加。通过将血清洛那法尼浓度维持在约3,500ng/mL至5,000ng/mL的范围持续约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1500ng/mL至2500ng/mL的范围持续约21天的患者的病毒载量(参见图7和8)进行比较,可见在接受洛那法尼-利托那韦共同疗法的患者中在洛那法尼血清水平和病毒载量之间的相互关系,前述患者明显较好。还参见表12,该表显示在四周的共同疗法之后具有最高洛那法尼血清水平的患者具有病毒载量的最大减少,并且具有大于2,000ng/mL的洛那法尼血清水平的患者比具有小于2,000ng/mL的血清水平的患者通常具有更显著病毒载量减少(患者4是趋势的例外)。

[0141] 因此,在某些实施例中,将洛那法尼和利托那韦根据方案共同给予,导致血清洛那法尼水平大于2,000ng/mL,例如,大于4,000ng/mL。在一些实施例中,将洛那法尼和利托那韦根据方案共同给予,导致血清洛那法尼水平在约3,500ng/mL至约8,500ng/mL(例如,约4,500ng/mL至约7,500ng/mL、约5,000ng/mL至约6,000ng/mL、约5,500ng/mL至约6,500ng/mL、约6,000ng/mL至约7,000ng/mL、或约6,500ng/mL至约7,500ng/mL)或约5,000ng/mL至约7,000ng/mL的范围内。

[0142] 如本文使用的,可以定期地从受试者中获得的血清样品测量血清洛那法尼水平或浓度(如每周、每两周、每月或根据其他方案),并且可以推断在干预期间的水平。例如,如果在4周时获得4,000ng/mL的测量值并且在6周时获得6,000ng/mL的测量值,出于本分析的目的,结论是:在干预的两周期间的血清水平在4,000ng/mL和6,000ng/mL范围之间。在一些实施例中,第一次测量不早于开始口服疗法后一周。

[0143] 可使用本领域已知的方法测量洛那法尼的血清水平,这些方法包括放射免疫测定、色谱测定、质谱法等。在本发明的一些实施例中,使用蛋白质沉淀法(乙腈)提取患者血清样品。然后将样品加载到沃特世CSH C18, 2.1x 50mm, 1.7μm柱上进行分离,然后在正离子

模式下进行LC-MS/MS用于检测洛那法尼。洛那法尼的测定范围是1-2500ng/mL。

洛那法尼和利托那韦剂量

[0144] 在一些实施例中,洛那法尼-利托那韦共同疗法包括以在50mg至150mg范围内的总每日剂量(例如,约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、或约150mg的总每日剂量)给予洛那法尼以及以100mg至200mg范围的总每日剂量(例如,约100mg、约150mg、或约200mg的总每日剂量)给予利托那韦。在一些实施例中,洛那法尼的总每日剂量是50mg并且利托那韦的总每日剂量是200mg。在一些实施例中,洛那法尼的总每日剂量是100mg并且利托那韦的总每日剂量是200mg。在一些实施例中,洛那法尼的总每日剂量是150mg并且利托那韦的总每日剂量是200mg。

[0145] 在一些实施例中,以BID给予洛那法尼。在一些实施例中,以QD给予洛那法尼。在一些实施例中,以25mg BID的剂量给予洛那法尼。在一些实施例中,以50mg BID的剂量给予洛那法尼。在一些实施例中,以50mg QD的剂量给予洛那法尼。在一些实施例中,以75mg BID的剂量给予洛那法尼。在一些实施例中,以75mg QD的剂量给予洛那法尼。在一些实施例中,以100mg QD的剂量给予洛那法尼。

[0146] 在一些实施例中,以BID给予利托那韦。在一些实施例中,以QD给予利托那韦。在一些实施例中,以100mg BID的剂量给予利托那韦。在一些实施例中,以100mg QD的剂量给予利托那韦。在一些实施例中,以75mg BID的剂量给予利托那韦。在一些实施例中,以50mg BID的剂量给予利托那韦。

[0147] 为了示例而不是用于限制,示例性剂量在以下表2中提供。通常,将洛那法尼和利托那韦(例如,通过患者自行给予)在约相同的时间一起给予(例如,同时地或在彼此的约15分钟分钟之内)。

表2

	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4
洛那法尼剂量	75mg BID	50mg BID	75mg BID	25mg BID
利托那韦剂量	100mg BID	100mg BID	100mg QD	100mg BID
	实施例5	实施例6	实施例7	实施例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

[0148] 在表2中的实施例1-8中的每个可以与预防性GI改性剂(例如,止吐剂、止泻剂、和抗酸剂)、和/或与干扰素(例如,干扰素 α 或干扰素 λ)一起给予。参见以下部分V和部分VI。

[0149] 在一些实施例中,将洛那法尼和利托那韦(或相似的加强剂,如可比司他)给予至患者,并且利托那韦剂量和洛那法尼剂量都是至少50mg QD或至少100mg QD持续至少30天,通常至少约60天或甚至90天或更长,包括6个月至一年或更长。在一些实施例中,在病毒水平减少至检测不到的水平之后,中断给药持续一段时间(如1至3月或更长)。在一个方法中,洛那法尼/利托那韦的适合的剂量包括持续至少30天、经常至少60天、并且典型地至少90天、或超过90天。在一个方法中,在人类中治疗丁型肝炎病毒(HDV)感染涉及给予如下每日剂量的洛那法尼:约50mg/天、约100mg/天、或约150mg/天(例如,约25mg BID、约50mg BID、约50mg QD、约75mg BID、约75mg QD、或约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,由此治疗HDV感染。在一个方法中,将

利托那韦以100mg QD给予。

[0150] 在一些实施例中,用洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗导致当在4周的治疗之后测量时血清洛那法尼浓度大于2,000ng/mL。在一些实施例中,用洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗导致当在4周的治疗之后测量时血清洛那法尼浓度大于3,000ng/mL。

患者群体

[0151] 在一些实施例中,待用本文描述的共同疗法治疗的患者是患有慢性HDV感染的患者。在一些实施例中,待治疗的患者在通过阳性HDV抗体(Ab)测试记录期间具有至少6个月的慢性HDV感染,和/或通过qRT-PCR可检测的HDV RNA。在一些实施例中,用本文描述的共同疗法方法治疗的患者是患有急性HDV感染的患者,该急性HDV感染是新诊断的或以其他方式被认为在患者中存在超过六个月。HDV的诊断和发病机理描述于例如Wedemeyer等人,Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol[自然评论:胃肠病学与肝脏病学],2010,7:31-40中。已知HDV以各种亚型存在;本文描述的方法适用于治疗所有HDV患者,而不管HDV亚型。

[0152] 在一些实施例中,待治疗的患者具有至少 10^4 HDV RNA拷贝/mL血清的基线病毒载量,例如至少 10^5 HDV RNA拷贝/mL血清或血浆、至少 10^6 HDV RNA拷贝/mL血清或血浆、至少 10^7 HDV RNA拷贝/mL血清或血浆、或至少 10^8 HDV RNA拷贝/mL血清或血浆。在一些实施例中,使用来自患者的血清样品测量HDV病毒载量。在一些实施例中,使用来自患者的血浆样品测量HDV病毒载量。在一些实施例中,通过定量RT-PCR测量病毒载量。用于定量血清或血浆中HDV RNA的qRT-PCR测定在本领域是已知的,例如以上描述。

[0153] 在一些实施例中,待治疗的患者表现出肝功能障碍的一种或多种症状。在一些实施例中,患者表现出一个或多个肝功能参数,该参数在健康对照(例如,未被HDV或HBV感染的受试者)的正常参数之外。在一些实施例中,肝功能参数选自下组,该组由以下组成:血清白蛋白、胆红素、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、和凝血酶原活性。在一些实施例中,该患者具有比正常上限(ULN)高至少两倍(例如,比ULN高至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍或更高)的血清ALT水平。本领域描述了肝功能参数。参见例如,Limdi等人,Postgrad Med J[研究生医学杂志],2003,79:307-312。测量这些肝功能参数的方法是本领域已知的并且也是可商购的。

剂量上升和剂量下降

[0154] 在一个实施例中,正在治疗HDV感染的患者接受逐步上升的洛那法尼的给药方案,其中一个或多个后续剂量是比一个或多个较早剂量更大的剂量。在一些实施例中,逐步上升的给药方案可以增加患者对药物的耐受性并使副作用最小化。在一些实施例中,剂量上升包括以第一剂量给予洛那法尼持续第一治疗期,随后以比第一剂量更高的第二剂量给予洛那法尼持续第二治疗期。在一些实施例中,第一治疗期的时间长度与第二治疗期的时间长度相同。在一些实施例中,第一治疗期和第二治疗期是不同的时间长度。在一些实施例中,剂量上升进一步包含给予一个或多个另外剂量的洛那法尼持续一个或多个另外的治疗期。

[0155] 在一些实施例中,逐步上升方案中每种剂量的给予持续时间在1-4周内。每个剂量的持续时间可以由临床医生根据患者的应答来调整(例如加速)。例如但不限于,可以对患者给予洛那法尼25mg BID持续最初的两周时间,随后50mg BID持续第二个两周时间直至达到预定的期望最终剂量。典型地,逐步上升的剂量是与在适合的剂量(例如,100mg QD或

BID) 的利托那韦共同给予。剂量上升可以继续至 75mg BID 或更高 (例如, 75mg BID), 包括 100mg BID 以及更高 (例如, 100mg BID)。

[0156] 在一些实施例中, 洛那法尼-利托那韦共同疗法包括以第一剂量给予洛那法尼持续第一治疗期, 并且如果在第一治疗期患者不经历不可接受的胃肠道副作用, 然后以比第一剂量较高的第二剂量给予洛那法尼持续第二治疗期。作为非限制性实例, 在一些实施例中, 以 50mg BID 的第一剂量给予洛那法尼持续第一治疗期, 并且如果在第一治疗期患者不经历不可接受的胃肠道副作用, 向患者给予 75mg BID 的第二剂量持续第二治疗期。

[0157] 在一些实施例中, 洛那法尼-利托那韦共同疗法包括以第一剂量给予洛那法尼持续第一治疗期, 并且如果在第一治疗期患者经历不可接受的胃肠道副作用, 然后以比第一剂量较低的第二剂量给予洛那法尼持续第二治疗期。作为非限制性实例, 在一些实施例中, 以 75mg BID 的第一剂量给予洛那法尼持续第一治疗期, 并且如果在第一治疗期患者经历不可接受的胃肠道副作用, 向患者给予 50mg BID 的第二剂量持续第二治疗期。

治疗的持续时间、诱导免疫再活化和治疗终点

[0158] 患者可以接受洛那法尼-利托那韦共同疗法持续预定时间、无限期、或直至达到终点。在连续每日基础上, 治疗可持续至少 2 至 3 个月。疗法典型地持续至少 30 天或一个月、更经常至少 60 天或两个月、至少 90 天或三个月、甚至经常至少 120 天或四个月、有时持续至少 150 天或五个月、并且有时持续至少 180 天或六个月。在一些实施例中, 治疗持续至少六个月至一年。在其他实施例中, 继续治疗持续患者的余生或直至给予不再有效地将病毒维持在足够低的水平以提供有意义的治疗益处。

[0159] 根据本发明的方法, 一些 HDV 患者通常通过将病毒清除至检测不到的水平来响应本文中的共同疗法 (通常在经历肝炎发作之后), 在这之后可以中止治疗, 除非并且直至 HDV 水平回到可检测的水平。其他患者将经历病毒载量的减少和症状的改进, 但不会将病毒清除至检测不到的水平, 但只要它提供治疗益处就会继续进行“长期疗法”。

[0160] 在一些情况下, 在第一疗程中将患者治疗至特定的终点 (例如, 病毒载量小于 10^2 或 10^3 ; 肝炎发作; 或清除病毒)。当患者达到终点时, 医疗服务提供者可以选择中断疗法, 例如洛那法尼-利托那韦共同疗法。可替代地, 当患者达到终点时, 医疗提供者可以选择继续治疗, 例如洛那法尼-利托那韦共同疗法。为了方便起见, 终点后治疗有时被称为“第二 (或“另外的”)疗程”。第一和第二疗程可以 (并且通常确实) 包括给予相同的给药方案 (即, 相同的给予剂量和给予频率)。为了避免疑问, 虽然术语有时是方便的, 但患者可以接受延伸至终点的“单一疗程”。

[0161] 在一些实施例中, 接受洛那法尼-利托那韦共同疗法的患者具有至少 10^4 HDV RNA 拷贝/mL 血清的基线病毒载量, 并且治疗导致小于 10^2 HDV RNA 拷贝/mL 血清的病毒载量。在一些实施例中, 具有至少 10^4 HDV RNA 拷贝/mL 血清的基线病毒载量的患者接受第一疗程, 该第一疗程导致小于 10^2 HDV RNA 拷贝/mL 血清的病毒载量, 并随后接受另外的疗程, 其中在另外的疗程之后, 病毒载量保持在小于 10^2 HDV RNA 拷贝/mL 血清。在一些实施例中, 治疗导致 HDV 病毒载量低于检测水平。

[0162] 在一些实施例中, 接受洛那法尼-利托那韦共同疗法的患者具有至少 10^5 HDV RNA 拷贝/mL 血清的基线病毒载量, 并且治疗导致小于 10^3 HDV RNA 拷贝/mL 血清的病毒载量。在一些实施例中, 具有至少 10^5 HDV RNA 拷贝/mL 血清的基线病毒载量的患者接受第一疗程, 该

第一疗程导致小于 10^3 HDV RNA拷贝/mL血清的病毒载量，并随后接受另外的疗程，其中在另外的疗程之后，病毒载量保持在小于 10^3 HDV RNA拷贝/mL血清。在一些实施例中，接受洛那法尼-利托那韦共同疗法的患者具有至少 10^5 HDV RNA拷贝/mL血清的基线病毒载量，并且治疗导致小于 10^2 HDV RNA拷贝/mL血清的病毒载量。在一些实施例中，治疗导致HDV病毒载量低于检测水平。

[0163] 在一些实施例中，接受洛那法尼-利托那韦共同疗法的患者具有至少 10^6 HDV RNA拷贝/mL血清的基线病毒载量，并且治疗导致小于 10^4 HDV RNA拷贝/mL血清、小于 10^3 HDV RNA拷贝/mL血清、或小于 10^2 HDV RNA拷贝/mL血清的减少的病毒载量。在一些实施例中，接受洛那法尼-利托那韦共同疗法的患者具有至少 10^7 HDV RNA拷贝/mL血清的基线病毒载量，并且治疗导致小于 10^5 HDV RNA拷贝/mL血清、小于 10^4 HDV RNA拷贝/mL血清、或小于 10^3 HDV RNA拷贝/mL血清、或小于 10^2 HDV RNA拷贝/mL血清的减少的病毒载量。在一些实施例中，治疗导致HDV病毒载量低于检测水平。

[0164] 在一些实施例中，当在8周的治疗后测量时，用洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗导致患者中至少1.5对数HDV RNA拷贝/mL血清的HDV病毒载量的减少。在一些实施例中，当在8周的治疗后测量时，用洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗导致患者中至少2.0对数HDV RNA拷贝/mL血清的HDV病毒载量的减少。在一些实施例中，当在8周的治疗后测量时，用洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗导致患者中至少2.5对数HDV RNA拷贝/mL血清的HDV病毒载量的减少。

[0165] 在一些实施例中，当在开始治疗后的很多周(例如12周、24周、36周、48周、60周、72周或90周)测量时，用洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗导致患者中至少-1对数、或至少-2对数、或至少-3对数或至少-5对数、或至少-6对数的HDV病毒载量的减少。

[0166] 在一些实施例中，洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗导致HDV RNA水平持续减少。例如，在一些实施例中，治疗导致患者的血清或血浆中HDV RNA的水平的减少，并且此减少的水平持续一段时间(例如，1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、1年或更久)。在一些实施例中，在疗程结束之后，HDV RNA的减少的水平维持一段时间(例如，1个月、3个月、1年或更久)。在一些实施例中，在疗程仍然继续时，HDV RNA的减少的水平维持一段时间(例如，1个月、3个月、1年或更久)。在一些实施例中，该疗程导致HDV RNA水平(例如，血清HDV RNA水平或血浆HDV RNA水平)低于1,000拷贝/mL。在一些实施例中，HDV RNA水平保持低于1,000拷贝/mL持续至少一个月、至少三个月、至少一年或更久。在一些实施例中，该疗程导致HDV RNA水平(例如，血清HDV RNA水平或血浆HDV RNA水平)低于100拷贝/mL。在一些实施例中，HDV RNA水平保持低于100拷贝/mL持续至少一个月、至少三个月、至少一年或更久。短语“保持低于”初始测量值(例如，100拷贝/mL或100IU/mL)持续1个月(或另一个指定时间)意指在确定初始测量的值后至少一个月(或在另一个指定时间)测量的病毒载量测量值不高于初始值。在一些实施例中，在指定时间内，患者不接受洛那法尼或洛那法尼-利托那韦共同疗法。在一些实施例中，在指定时间内，患者不接受任何抗HDV治疗。

[0167] 在一些实施例中，将如本文披露的疗法继续一段时间直至HDV RNA水平低于3对数HDV RNA拷贝/mL(低于1,000拷贝/mL)，或有时直至HDV RNA水平低于2对数HDV RNA拷贝/mL(低于100拷贝/mL)或低于检测水平。在一些情况下，在病毒载量降至可接受的低水平(例如，检测不到的水平)之后，可以将疗法继续持续一段时间(如1至3个月或更长)。在一些实

施例中,将疗法继续直至HDV病毒载量减少至检测不到的水平。

[0168] 在一些情况下,将疗法继续直至在患者中观察到“肝炎发作”或“ALT发作”。肝炎发作(或急性加重)是在慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染中观察到的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)突然升高超过正常上限(约40U/L)的五倍。HBV患者中的HBV发作是由于HLA-I限制性的、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)介导的针对HBV的免疫应答及其下游机制造成。较高的ALT水平反映了HBV更强大的免疫清除。参见Liaw, 2003, “Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy[肝炎发作和乙型肝炎抗原血清转换:在抗乙型肝炎病毒治疗中的意义]”, J Gastroenterol Hepatol [胃肠病学和肝病学杂志]18:246-52。先前没有报道过对抗HDV治疗应答的肝炎发作,但是对于本文描述的洛那法尼-利托那韦共疗法的应答已经观察到发作的征兆。例如,口服给予接受洛那法尼100mg BID和利托那韦50mg BID持续12周的两名患者表现出ALT发作,该ALT发作特征在于ALT水平比普通个体高10-20倍。还在接受洛那法尼200mg BID或300mg BID单一疗法的一些患者中,以及在洛那法尼-利托那韦共同疗法(例如,75mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦组合,以及50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦组合)中,接受较低剂量的洛那法尼的患者中观察到ALT发作。参见以下实例15。

[0169] 观察到在HDV患者中发作表明以本文描述的剂量的利托那韦和洛那法尼的共同疗法可以具有从患者中清除HDV的前所未有的有益的治疗效果。不受特定理论或机制的束缚,据信在至少一亚组HDV患者中,用洛那法尼或用洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗导致免疫系统的再活化,该免疫系统已经由于感染HDV病毒而被抑制。伴随的HBV/HDV感染经常导致人类患者中的HBV复制的抑制,并且在至少一亚组HDV患者中,使用本文描述的方法抑制HDV感染导致HBV水平的至少瞬时增加。不受特定理论的束缚,还据信,HDV在抑制HBV的同时抑制患者的免疫应答;通过洛那法尼治疗抑制HDV释放HBV的抑制并且HBV复制增加。已经发现,一些经历免疫学再活化并且没有接受任何抗HBV疗法(例如,抗病毒核苷酸或核苷酸类似物)的患者典型地在从开始治疗约12周内表现出HBV DNA水平的至少3对数的瞬时增加。参见例如以下实例15。根据本发明,HBV的增加可以用作替代标志物以监测响应于治疗的免疫再活化的程度(例如抗HDV治疗的功效)。在至少一亚组HDV患者中观察到响应于HDV治疗的ALT发作,例如在以下实例15中描述,表明再激活的免疫应答。不希望被特定机制所束缚,据信在免疫再活化后,免疫系统开始响应并清除HDV感染,导致ALT从靶向的HDV感染的肝细胞释放,其表现为ALT发作。此外,对于至少一些患者,免疫再活化可导致HBV水平降低或HBV感染的清除。如在以下实例15中描述,来自各种洛那法尼治疗组的表现出ALT发作的患者随后表现出HDV感染的抑制或清除和HBV DNA水平的抑制。不受特定理论的束缚,据信,在经历免疫再活化的患者中,如由ALT发作的存在所证明的,HBV的抑制至少部分归因于免疫介导的应答。因此,虽然在LNF治疗之前,HBV经常被HDV抑制,但是在免疫再活化导致HDV的抑制或清除之后,所观察到的持续或甚至更明显的HBV抑制反映了新改进的针对HBV的免疫介导的应答。

[0170] 如以下实例15中描述,已经发现经历免疫再活化的患者在HDV RNA水平和HBV DNA水平方面显示出某些特征。例如,经历免疫再活化的患者典型地在治疗的前两周内表现出HDV RNA水平降低(例如至少1对数),在这之后,在HDV水平从最低点增加至少50%或更多之前,降低的HDV RNA水平维持至少另外的两周(如果没有进一步降低)。在一些实施例中,经

历免疫再活化的患者表现出HBV病毒载量的至少3对数的瞬时增加。

[0171] 在一些实施例中,在患者中诱导免疫再活化的方法包括在第一疗程以第一剂量给予洛那法尼或洛那法尼-利托那韦共同疗法,随后在第二疗程以第二剂量给予洛那法尼或洛那法尼-利托那韦共同疗法,其中该第二剂量与该第一剂量不同。在一些实施例中,该第二剂量是较少的洛那法尼剂量(“减少(step-down)”)。在一些实施例中,该第一疗程在约4-12周,例如约8-12周范围。在一些实施例中,该第二疗程是约2-4周。在一些实施例中,该第一疗程是约8周并且该第二疗程是约4周。

[0172] 在一些实施例中,在出现ALT发作之后的约12-24周内,患者是HDV-RNA阴性。在一些实施例中,在出现ALT发作之后的约12-24周内,患者具有正常化的ALT水平(即,ALT水平在如本领域所定义的正常上限之内)。在一些实施例中,与开始治疗的患者的基线水平相比,在免疫再活化之后,患者的HDV病毒载量减少了至少3对数。在一些实施例中,与开始治疗的患者的基线水平相比,在免疫再活化之后,患者的HBV病毒载量减少了至少2对数。在一些实施例中,患者的HDV病毒载量和/或HBV病毒载量减少至检测不到的水平。

[0173] 在一些实施例中,用洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗导致患者中改进的肝功能。在一些实施例中,该改进的肝功能是选自下组的一个或多个肝功能参数(例如,一个、两个、三个、四个、或更多个参数)的改进,该组由以下组成:血清白蛋白、胆红素、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、和凝血酶原活性。在一些实施例中,治疗导致选自下组的一个或多个肝功能参数的至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%或更多的改进,该组由以下组成:血清白蛋白、胆红素、ALT、AST、和凝血酶原活性。在一些实施例中,治疗导致选自下组的一个或多个肝功能参数改进至没有被HDV或HBV感染的健康对照受试者的水平,该组由以下组成:血清白蛋白、胆红素、ALT、AST、和凝血酶原活性。在一些实施例中,用洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗导致改进的肝活检(例如通过组织学染色、免疫组织化学染色和/或纤维化分级评定)。

[0174] 在一些实施例中,用洛那法尼-利托那韦共同疗法的治疗延迟患者中对肝移植的需求。在一些实施例中,治疗将对肝移植的需求延迟至少3个月、至少6个月、至少9个月、或至少12月。在一些实施例中,治疗将对肝移植的需求无限期地延迟。

诱导ALT发作以及随后的HDV的抑制

[0175] 在一方面,提供了用于在被HDV感染的患者中诱导ALT发作的方法。如本文讨论的,在用洛那法尼疗法治疗(例如,洛那法尼单一疗法或与洛那法尼和利托那韦治疗共同疗法)的患有慢性HDV的至少一些患者中,诱导ALT发作,随后显著地减少HDV RNA滴度(参见例如,图26-图30)。在出现ALT发作之后的约12-24周内,在至少一些患者中,患者检测为HDV RNA阴性。在一些患者中,在HDV RNA阴性期后观察到HDV RNA水平的随后升高;不希望被特定理论所束缚,据信在使用某些测定法检测HDV RNA阴性的患者中,低水平的病毒可能持续存在于“病毒贮存器”中。在某些情况下,持续性病毒可以扩大(例如参见图26),并且如果患者的免疫应答未被消除,可能需要进一步的抗病毒治疗。此进一步的抗病毒治疗典型地是用洛那法尼的治疗,任选作为与利托那韦和/或干扰素的共同疗法。一般而言,该进一步治疗包含给予洛那法尼,任选作为与利托那韦和/或干扰素作为共同疗法,以比初始预发作治疗方案更低低的剂量和/或持续更短的持续时间。

[0176] 为了说明而不是限制,表3示出说明性治疗方案。

表3

阶段	(A) 持续时间 (D) 剂量 (O)	(B) 持续时间 (D) 剂量 (O)	(C) 持续时间 (D) 剂量 (O)	(D) 持续时间 (D) 剂量 (O)
第一疗程 例如，2-12周，通常2-6周	D: 2-12周 O: 50 mg BID LNF, 任选地与 50-100 mg BID RTN	D: 2-12周 O: 50 mg BID LNF, 任选地与 50-100 mg BID RTN	D: 2-4周 O: 100 mg BID LNF, 任选地与 50-100 mg BID RTN	D: 24周 O: 50 mg BID LNF, 任选地与 50-100 mg BID RTN
任选的第二疗程 例如，2-12周，通常2-6周	D: 2-4周* O: 25 mg BID LNF 任选地与 50-100 mg BID RTN	D: 2-12周 O: 50 mg QD LNF, 任选地与 50-100 mg BID RTN	D: 2-4周 O: 50 mg BID LNF, 任选地与 50-100 mg BID RTN	无
任选的第三疗程 例如，12-60周	D: 12周** O: 25 mg BID LNF 任选地与 50-100 mg BID RTN	D: 24周 O: 25 mg BID LNF 与 50-100 mg BID RTN	D: 24周 O: 50 mg BID LNF	无

*在第一疗程之后开始。

**典型地在患者中检测到升高的HDV RNA水平(例如,>3对数拷贝/mL)之后开始,其中诱导ALT发作并且HDV RNA水平减少至临床无关的水平,但也可以在第一疗程开始后2-6个月进行预防性给药。

[0177] 如以上所述,除监测ALT发作之外或作为替代方案,HBV DNA水平可用于评定初始治疗的功效。举一个例子,向患有慢性HDV和纤维化评分≤F3的患者给予第一疗程:50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦组合持续8周(第1-8周)。然后向患者给予第二疗程:50mg QD洛那法尼与100mg BID利托那韦组合持续4周(第9-12周)。在第12周,测量患者的HBV DNA水平。在一个方法中,如果患者具有>3对数的HBV DNA增加,开始抗HBV治疗(例如,使用ETV或TNF)持续36周(第13-48周)。

[0178] 如果患者未显示免疫再活化的证据(例如,具有<3对数的HBV DNA增加),则患者接受如下疗程:抗HBV治疗(例如,ETV(或TNF))与50mg BID洛那法尼和100mg BID利托那韦组合持续36周(第13-48周)。

减少乙型肝炎病毒(HBV)病毒载量

[0179] 在一方面,本发明涉及治疗患有慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染的患者,其中与治疗开始时的基线水平相比和/或与未接受有效减少患者的HDV病毒载量的治疗的相似感染患者相比,洛那法尼治疗或洛那法尼-利托那韦治疗(如本文描述的)的疗程导致患者的HBV病

毒载量的减少。参见以下实例15。在一些实施例中,用于减少被HBV和HDV感染的患者中的HBV病毒载量的方法包括给予如本文描述的洛那法尼疗法,并检测HBV病毒载量的至少1对数的减少。在一些实施例中,治疗导致HBV病毒载量的至少2对数的减少。在一些实施例中,该患者不是用抗病毒核苷酸或核苷酸类似物治疗。

[0180] 不希望被任何理论所束缚,据信至少一些(如果不是大多数)患者在接受根据本发明的疗法时会经历HBV病毒载量的下降,并且一些患者虽然在治疗时不能清除病毒,相对于未接受任何治疗而言,将病毒保持在较低水平,并且因此将会体验到健康益处。

IV. 药物组合物和单位剂型

[0181] 在另一方面,本发明提供用于提供洛那法尼和利托那韦共同疗法的单位剂型和药物组合物。在一些实施例中,在单位剂型或药物组合物中的洛那法尼是无定形洛那法尼。在其他实施例中,该洛那法尼是结晶的。在一些实施例中,在单位剂型或药物组合物中的利托那韦是无定形利托那韦。在其他实施例中,该利托那韦是结晶的。在一些实施例中,将洛那法尼和利托那韦共给予与一种、两种或三种GI稳定剂的预防性给予组合,如在以下部分VI中讨论。在一些实施例中,将洛那法尼和利托那韦共给予与干扰素共同疗法组合,如在以下部分V中讨论。

[0182] 通常,为了方便起见,将洛那法尼和利托那韦配制用于口服给予并口服给予。然而,在一些实施例中,其他途径可以是优选的,因此本发明提供了用于使用一种或多种其他途径(例如给予静脉内(IV)或皮下(SQ)配制品)向人类给予洛那法尼和/或利托那韦以治疗HDV感染的方法和组合物。举另一个例子,本发明的方法可以使用贴片技术(patch technology)来实施,特别是采用微针的贴片技术来皮下给予药物。非口服给予可以避免或至少改善GI和其他副作用。可以使用适用于药物递送的其他途径,包括全身和局部给予途径。

[0183] 然而,在很多实施例中,以固体剂型(例如,胶囊、囊片、片剂等)口服给予洛那法尼和/或利托那韦。在某些实施例中,洛那法尼和/或利托那韦作为包含液体的软胶囊口服给予。在一些实施例中,将洛那法尼和/或利托那韦作为液体剂型(口服悬浮剂、糖浆剂、或酏剂)给予。可以提供用于口服给予的液体剂型,其中每个剂量单位(例如茶匙、大汤匙、毫升等)含有预定量的包含洛那法尼和/或利托那韦的组合物。在一些实施例中,将洛那法尼和利托那韦以两种不同剂型(例如,洛那法尼片剂和利托那韦溶液)的组合给予。

[0184] 在本文描述方法的实践中,洛那法尼和利托那韦可以分别共同给药(作为分开的单位剂型)或能以包含的洛那法尼和利托那韦的口服单位剂型组合给予。当以分开的单位形式给予时,典型地在约相同的时间(例如同时地或在彼此的约3分钟内,或者可替代地在彼此的约10分钟、30分钟或60分钟内)给予(例如自我给药)洛那法尼和利托那韦剂量。在一些实施例中,在给予洛那法尼之前给予利托那韦。

[0185] 洛那法尼已经制成50mg和75mg胶囊,但是本发明提供了具有不同量洛那法尼以及利托那韦活性成分的剂型,并且根据本披露,制备这些剂型在本领域技术人员能力内。在一个实施例中,本发明的药物配制品含作为单位剂型配制成用于口服给予的洛尼那尼,该单位剂型含有25mg、50mg、或75mg的洛那法尼,包括也存在50mg至100mg的利托那韦的形式。如果使用盐或溶剂化物,则如本领域技术人员容易理解的那样需要使用等效量。

[0186] 利托那韦作为100-mg片剂、100-mg软胶囊和80-mg/mL口服溶液是可商购的,但根

据本披露,制备具有不同量的活性成分的剂型在本领域技术人员的能力范围内。在各种实施例中,在本发明的方法中有用的单位剂型含有50mg或100mg或在50mg和100mg之间的一些量的利托那韦。如果使用盐或溶剂化物,则如本领域技术人员容易理解的使用等效量。

[0187] 适于口服给予的药物配制品和单位剂型特别适用于治疗慢性病症和其中患者自我给予药物的治疗。然而,如上所述,在一些情况下(包括但不限于急性感染和威胁生命的病症,特别是需要住院的病症)需要静脉内配制品,并且本发明也提供此类配制品。本发明提供药物配制品,其中根据本发明通过将活性药物成分溶解、悬浮或乳化于水性或非水性溶剂(如植物油或其他相似的油、合成的脂族酸甘油酯、高级脂族酸或丙二醇的酯)中,来制备洛那法尼和/或利托那韦用于注射;并且如果需要的话,与常规添加剂(如增溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂)一起。用于注射或静脉给予的单位剂型可以作为溶液在无菌水、生理盐水或另外的药学上可接受的载体中包含在组合物中。本文提供了单位剂型的洛那法尼和/或利托那韦的适当量的活性药物成分。

洛那法尼-利托那韦共配制品

[0188] 在本发明的一些实施例中,将洛那法尼和利托那韦以相同的单位剂型(即,“共配制”)递送至患者。例如,剂型可以含有洛那法尼和利托那韦(连同赋形剂和辅助剂)。不受限制地,能以混合物、多颗粒配制品(其可以包含在包含利托那韦基质中的洛那法尼的小颗粒)、双层配制品、片剂内片剂配制品等形式提供洛那法尼和利托那韦。用于共同给予的此类形式对于其他药物是熟知的(参见例如美国专利公开US2009/0142393和US 2008/0021078、以及国际专利公开WO 2009/042960,其各自通过引用并入本文),并且可以根据本披露使用此方法来制备合适的单位剂型。如本文提供的含有洛那法尼和利托那韦两者的液体配制品也可以用于共给予。

[0189] 在一些实施例中,将洛那法尼和利托那韦与共聚物一起配制。在一些实施例中,该共聚物选自下组,该组由以下组成:聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、羟丙甲纤维素-乙酸酯-琥珀酸酯、及其混合物。在一些实施例中,该共聚物是聚维酮、羟丙基纤维素、HPMC、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、或羟丙甲纤维素-乙酸酯-琥珀酸酯中的任何一种。在一些实施例中,该共聚物是聚维酮、羟丙基纤维素、HPMC、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、和羟丙甲纤维素-乙酸酯-琥珀酸酯中的两种或更多种的混合物。在一些实施例中,该共聚物是聚维酮、羟丙基纤维素、或羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施例中,该共聚物是聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物。在一些实施例中,该共聚物不是聚维酮。

[0190] 在一些实施例中,该共聚物是聚维酮(也称为聚乙烯吡咯烷酮或PVP)。在一些实施例中,该共聚物是聚乙烯吡咯烷酮K12(聚维酮K12)、聚乙烯吡咯烷酮K17(聚维酮K17)、聚乙烯吡咯烷酮K25(聚维酮K25)、聚乙烯吡咯烷酮K30(聚维酮K30)、或聚乙烯吡咯烷酮K90(聚维酮K90)。在一些实施例中,该聚乙烯吡咯烷酮是聚乙烯吡咯烷酮K30。在一些实施例中,该共聚物是聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物。在一些实施例中,该聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物是Kollidon®VA 64共聚维酮。

[0191] 在一些实施例中,包含洛那法尼和利托那韦的单位剂型或药物组合物包含在从约20mg至约100mg(例如从约25mg至约100mg、或从约50mg至约100mg)的量的洛那法尼,并包含

在从约50mg至约100mg的量的利托那韦。在一些实施例中,洛那法尼以约25mg、约50mg、约75mg、或约100mg的量存在,并且利托那韦以约50mg、约75mg、或约100mg的量存在。

[0192] 在一些实施例中,将单位剂型或药物组合物配制用于口服给予,并包含约1:2 (w/w) 或约1:4 (w/w) 比例的洛那法尼和利托那韦。在一些实施例中,该单位剂型或药物组合物包含约1:2 (w/w) 比例的洛那法尼和利托那韦。在一些实施例中,该单位剂型或药物组合物包含约1:4 (w/w) 比例的洛那法尼和利托那韦。在一些实施例中,该单位剂型或药物组合物包含约0.75:1 (w/w) 比例的洛那法尼和利托那韦。

[0193] 在一些实施例中,单位剂型或药物组合物包含约1:1:2 (w/w) 、1:2:3 (w/w) 、或1:1:5 (w/w) 比例的洛那法尼、利托那韦、和共聚物。

[0194] 在一些实施例中,根据国际申请号PCT/US2016/028651 (将其通过引用并入本文) 中描述的方法制备包含洛那法尼、利托那韦、和共聚物的单位剂型或药物组合物。在一些实施例中,将单位剂型或药物组合物通过包含以下的过程制备:提供在溶剂(例如,有机溶剂,例如二氯甲烷、氯仿、异丙醇、甲醇、乙醇、丙酮、乙基甲基酮、甲基异丁基酮、DMSO、水或其混合物)中的洛那法尼、利托那韦、和共聚物的喷雾溶液;任选地过滤该喷雾溶液以去除不可溶物质;并基本上去除溶剂形成喷雾溶液。在一些实施例中,将溶剂通过蒸馏或溶剂的完全蒸发、喷雾干燥、真空干燥、盘式干燥、冻干或冷冻干燥、搅动的薄膜干燥或其组合而去除。

限定释放配制品

[0195] 针对限定释放特征,可以配制洛那法尼和/或利托那韦剂型,包括包含洛那法尼和利托那韦的共配制品,该限定释放特征包括立即释放和控释(例如,迟释或持续释放)。例如,可以将洛那法尼配制用于迟释,并且可以将利托那韦配制用于立即释放(无论是作为单独的还是作为一种或多种组合剂型给予)。

[0196] 在一些实施例中,将包含洛那法尼、利托那韦的、或洛那法尼和利托那韦作为共配制品的单位剂型或药物组合物配制为控释或迟释配制品。用于制备控释或迟释配制品的方法是本领域熟知的。为了说明而非限制,在一些情况下,将洛那法尼、以及任选地利托那韦与释放延迟剂一起配制。在此配制品中的洛那法尼在给予至受试者之后在滞后期可以具有零或相对较低的药物释放;并然后在滞后期结束之后,实现药物的迅速释放(“爆发”)。滞后期典型地在约0.25至3小时的范围,更经常在约0.5至2小时的范围。用于提供延迟爆发释放的许多方法是本领域已知的,例如通过扩散、溶胀、渗透破裂或侵蚀(例如,基于药剂和掺入的赋形剂的固有溶解);参见美国专利公开号2011/0313009,通过引用并入本文。

[0197] 在一些情况下,为了说明而非限制,将释放延迟剂设计为在暴露于身体内的限定条件时允许释放洛那法尼和/或利托那韦。在一个实施例中,释放延迟剂是肠释放剂,其允许在暴露于胃肠道的特征方面时释放药物。在实施例中,肠释放剂是pH敏感的并且受到胃肠道内遇到的pH变化的影响(pH敏感性释放)。肠溶材料典型地在胃pH下保持不溶,然后允许在下游胃肠道的较高pH环境(例如,通常十二指肠,或有时结肠)释放活性成分。在另一个实施例中,肠溶材料包含酶促可降解的聚合物,其通过存在于较下胃肠道(特别是结肠)中的细菌酶降解。任选地,将单位剂型与pH敏感性肠溶材料一起配制,该肠溶材料被设计成当在或高于特定pH时在约0.25-2小时内释放。在各种实施例中,该特定的pH可以例如是约4.5、5、5.5、6、或6.5。在具体的实施例中,当暴露于约5.5或更高的pH时,pH敏感性材料允许在1小时内释放至少80%的药物。在另一个实施例中,当暴露于约6或更高的pH时,pH敏感性

材料允许在1小时内释放至少80%的药物。

[0198] 用于肠溶释放配制品的材料(例如作为包衣)是本领域中熟知的,例如,描述于美国专利公开号2011/0313009中的那些。还可以使用不同肠溶材料的组合。还可以应用使用不同聚合物的多层包衣。在一些情况下,肠溶材料造成在约0.25小时至约3小时的范围的药物释放的延迟,有时约0.5小时至约4小时。

[0199] 本领域普通技术人员可以在肠溶包衣多颗粒的延迟爆发释放之前通过改变肠溶层包衣重量和组合物来调节滞后期。例如,当胃中的时间<4小时并且在剂型离开胃之后需要一定量的保护(1-3小时)时,那么可以制备在给予和药物释放之间提供长达4小时保护的合适水平的包衣。为了确定正确的包衣重量,在一定的包衣重量范围内,可以从流化床包衣机中拉出多颗粒的样品,并通过体外溶解测试以确定合适的包衣水平。基于这些结果,选择正确的包衣重量。肠溶衣多颗粒的实例可以在美国专利号6,627,223中发现。

[0200] 可以将洛那法尼和/或利托那韦与一个或多个释放延迟剂混合(例如,共混、混杂或处于连续相中)和/或包含在一个或多个释放延迟剂中(例如,包封在其中或包被在其中)。例如,延迟爆发释放配制品可以处于含有洛那法尼和/或利托那韦的一个或多个胶囊的形式。在其他情况下,洛那法尼和/或利托那韦可以处于多颗粒形式,如用释放延迟剂涂覆的颗粒、微粒(珠)或纳米颗粒。

[0201] 如以下部分VI中描述的,在一个方法中,预期接受洛那法尼的患者将接受一种或者一种或多种GI改性剂的组合的预防性给予。在一个方法中,提供一种或多种GI改性剂作为与洛那法尼和/或利托那韦的共配制品。例如,非限制性地,可以将洛那法尼、利托那韦和GI改性剂配制为三层片剂。在另一个方法中,以通用药物包装(“共包装”)提供一种或多种GI改性剂,如以下部分VII中描述的。在一个方法中,提供一种或多种GI改性剂作为立即释放配制品,并且提供洛那法尼(以及任选地利托那韦)作为控释配制品。配制具有不同释放剂的药剂能以各种组合共包装和/或共配制,条件是配制至少一种GI改性剂用于快速释放并且将洛那法尼配制用于控释(例如,控释)。在优选的实施例中,这些配制品允许患者在基本上相同的时间使用允许一种或多种GI改性剂在洛那法尼释放之前起作用的配制品自我给予洛那法尼和至少一种GI改性剂(例如,同时地或在彼此约5分钟内)。使用此方法,患者可以具有预先释放GI改性剂的益处,而不增加患者每天自我给予治疗剂的次数。

V. 干扰素共同疗法

[0202] 在一些实施例中,将洛那法尼与干扰素组合使用以治疗HDV感染(即,HBV和HDV共感染)或以减少HDV病毒载量。在一些实施例中,将洛那法尼-利托那韦共同疗法与干扰素组合使用以治疗HDV感染或减少HDV病毒载量。

[0203] 人类干扰素基于它们发出信号的受体类型分为三种主要类型。在各种实施例中,将I-III型的任何干扰素与洛那法尼组合使用以治疗HDV感染。所有I型IFN都与称为IFN- α 受体(IFNAR)的特定细胞表面受体复合物结合,该特定细胞表面受体复合物由IFNAR1和IFNAR2链组成。存在于人类的I型干扰素是IFN- α 、IFN- β 、IFN- ϵ 、和IFN- ω 。将II型IFN与由IFNAR1和IFNAR2链组成的IFN- γ 受体(IFNAR)结合。人类中的II型干扰素是IFN- γ 。最近分类的III型干扰素组由三种称为IFN- λ 1、IFN- λ 2和IFN- λ 3(也分别称为IL29、IL28A和IL28B)的IFN- λ 分子组成。这些IFN通过由IL10R2(也称为CRF2-4)和IFNLR1(也称为CRF2-12)组成的受体复合物发出信号。以下描述用于本文描述的治疗方法中的合适干扰素。

[0204] 在一个实施例中,以100mg QD或更少的洛那法尼剂量,将洛那法尼与其他药剂(如干扰素 α 或干扰素 λ 、以及任选地利托那韦)组合给予。在一个实施例中,本发明提供通过给予至少50mg/天的洛那法尼(例如,25mg BID、50mg BID、75mg BID、100mg BID、50mg QD、75mg QD、或100mg QD洛那法尼)与利托那韦和/或干扰素的组合用于治疗HDV感染的方法。在一个实施例中,本发明提供通过给予至少100mg洛那法尼QD或BID与干扰素和/或利托那韦的组合用于治疗HDV感染的方法。

[0205] 在一个方法中,还将接受洛那法尼(单独或与加强剂(如利托那韦)组合)的患者用干扰素(例如,干扰素 α 或干扰素 λ)进行治疗。在一些实施例中,将洛那法尼和干扰素(例如,干扰素 α 或干扰素 λ)均给予至患者,并且洛那法尼剂量是至少约25mg BID、至少约50mg BID或QD、至少约75mg BID或QD、或约100mg BID或QD。在一些实施例中,洛那法尼和干扰素(例如,干扰素 α 或干扰素 λ)的给予是并行的。在一些实施例中,洛那法尼和干扰素(例如,干扰素 α 或干扰素 λ)的给予是相继的。在一些实施例中,该干扰素是干扰素 α 。在一些实施例中,该干扰素 α 是聚乙二醇化的干扰素 α (例如,聚乙二醇化的干扰素 α -2a,本文也称为“Pegasys”)。在一些实施例中,该干扰素是干扰素 λ 。在一些实施例中,该干扰素 λ 是聚乙二醇化的干扰素 λ (例如,聚乙二醇化的干扰素 λ -1a)。因此,预期接受洛那法尼-利托那韦共同疗法的HDV感染的患者也可以用干扰素治疗。

[0206] 以较低的剂量和/或减少给予频率,将洛那法尼与其他药剂(如干扰素(例如,干扰素 α 或干扰素 λ)和利托那韦(诺韦(Norvir)))组合给予提供有效的疗法。因此,在一些情况下,对患者给予洛那法尼、利托那韦和干扰素(例如,干扰素 α 或干扰素 λ)。在一些实施例中,将干扰素以120微克(mcg)/周或180mcg/周的剂量每周地进行给予。

[0207] 在一些实施例中,每周给予干扰素 α (例如,Pegasys \circledR ,基因泰克公司(Genentech))。在一些实施例中,将干扰素 α 以120mcg QW或180mcg QW的剂量给予。在一些实施例中,将聚乙二醇化的干扰素(Pegasys \circledR)以180微克/周的剂量给予。

[0208] 在一些实施例中,将干扰素 λ (例如,聚乙二醇化的 λ ,例如聚乙二醇化的 λ -1a)每周给予。在一些实施例中,将干扰素 λ 以120mcg QW或180mcg QW的剂量给予。在一些实施例中,将干扰素 λ 以120微克/周的剂量给予。

[0209] 在这些实施例中,将洛那法尼(例如,单独或与利托那韦组合)和干扰素的给药继续至少30天、通常至少约60天或甚至90天或更久,包括6个月至一年或更久。在一个方法中,给予将继续约30天,更典型地30或60天,并且通常持续6个月、9个月和12个月。在一些实施例中,在病毒水平减少至检测不到的水平之后,中断给药持续一段时间(如1至3月或更长)。

干扰素

[0210] 在一方面,本发明提供组合疗法,其中将干扰素- α 或干扰素- λ 与洛那法尼组合使用。如本文使用的,术语“干扰素- α (interferon-alpha或IFN- α)”和“干扰素- λ (interferon-lambda或IFN- λ)”是指相关的多肽家族,这些多肽抑制病毒复制和细胞增生并调节免疫应答。用于本发明目的的合适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、共有IFN、IFN- λ (例如,IFN- λ 1(如IFN- λ 1a))、或聚乙二醇化的IFN- λ (例如,聚乙二醇化的IFN- λ 1(如聚乙二醇化的IFN- λ 1a))。

干扰素 α

[0211] 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) ; 以及天然存在或合成的IFN- α 的类似物。术语“IFN- α ”还涵盖共有IFN- α 。因此,如对于天然存在的IFN- α 的描述,基本上任何具有抗病毒特性的IFN- α 或IFN- λ 可以用于本发明的组合疗法中。

[0212] 术语“IFN- α ”涵盖被衍生化(例如相对于天然存在的肽进行化学修饰)以改变某些特性(如血清半衰期)的IFN- α 衍生物。如此,术语“IFN- α ”包括用聚乙二醇衍生的IFN- α (“聚乙二醇化IFN- α ”)等。聚乙二醇化的IFN- α 及其制备方法在例如美国专利5,382,657;5,951,974;和5,981,709中进行了讨论。聚乙二醇化的IFN- α 涵盖PEG和以上描述的任何IFN- α 分子的偶联物,这些偶联物包括但不限于PEG偶联至的干扰素 α -2a(罗干扰素(Roferon),霍夫曼-罗氏公司(Hoffman La-Roche),纳特利(Nutley),新泽西州(N.J.))、干扰素 α -2b(Intron,先灵葆雅公司(Schering-Plough),麦迪逊(Madison,新泽西州(N.J.))、干扰素 α -2c(Berofor α ,勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim),英厄尔海姆(Ingelheim),德国));和如通过天然存在的干扰素 α 的共有序列确定的共有干扰素(**Infergen** $^{\text{®}}$,InterMune, Inc.,布里斯班(Brisbane),加州)。

[0213] 因此,在本发明组合疗法的一些实施例中,IFN- α 已经用一个或多个聚乙二醇部分进行了修饰,即聚乙二醇化。两种形式的聚乙二醇化的干扰素(聚乙二醇化干扰素 α -2a(40kD)(**Pegasys** $^{\text{®}}$,基因泰克公司(Genentech))和聚乙二醇干扰素 α -2b(12kD)(**PegIntron** $^{\text{®}}$,默克公司(Merck)))是可商购的,其在药代动力学、病毒动力学、耐受性特征不同,并因此给药不同。

[0214] 聚乙二醇化干扰素 α -2a(**Pegasys** $^{\text{®}}$)由共价连接至40kD支链聚乙二醇(PEG)的干扰素 α -2a(约20kD)组成。PEG部分经由稳定的酰胺键与赖氨酸在单个位点连接至干扰素 α 部分。聚乙二醇化干扰素 α -2a具有60,000道尔顿的适当的分子量。聚乙二醇化干扰素 α -2a的生物活性来自其干扰素 α -2a部分,其影响针对某些病毒的适应性和先天性免疫应答。此 α 干扰素结合至并活化肝细胞上的人类1型干扰素受体,其激活多个细胞内信号转导途径,最终导致产生一系列抗病毒作用(如阻断病毒蛋白质合成并诱导病毒RNA诱变)的干扰素刺激基因的表达。与天然干扰素 α -2a相比,聚乙二醇化干扰素 α -2a具有持续的吸收、延迟的清除。以固定的每周剂量使用聚乙二醇化干扰素 α -2a。聚乙二醇干扰素 α -2a在注射后具有相对恒定的吸收,并且主要分布在血液和器官中。

[0215] 聚乙二醇化干扰素 α -2b(**PegIntron** $^{\text{®}}$)由共价连接至12kD线性聚乙二醇(PEG)的干扰素 α -2b组成。分子的平均分子量为大约31,300道尔顿。聚乙二醇干扰素 α -2b主要由单聚乙二醇化的物质(一个PEG分子附接到一个干扰素分子上)组成,仅有少量二聚乙二醇化的物质。已经鉴定了干扰素分子上的14个不同的PEG附接位点。聚乙二醇化干扰素 α -2b的生物活性来自其干扰素 α -2b部分,其影响针对某些病毒的适应性和先天性免疫应答。此 α 干扰素结合至并活化肝细胞上的人类1型干扰素受体,其激活多个细胞内信号转导途径,最终导致产生一系列抗病毒作用(如阻断病毒蛋白质合成并诱导病毒RNA诱变)的干扰素刺激基因的表达。与天然干扰素 α -2b相比,聚乙二醇化干扰素 α -2b具有持续的吸收、延迟的清除和延长的半衰期。基于患者的重量,以每周剂量使用聚乙二醇化干扰素 α -2b。在体内,聚乙二醇化干扰素 α -2b具有快速的吸收和较广的分布。

[0216] 将聚乙二醇化的IFN- α 多肽的PEG分子与IFN- α 多肽的一个或多个氨基酸侧链偶

联。在实施例中,聚乙二醇化的IFN- α 仅在一个氨基酸上含有PEG部分。在另一个实施例中,聚乙二醇化的IFN- α 在两个或更多个氨基酸上含有PEG部分,例如,IFN- α 包含附接至二个、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、或十四个不同氨基酸残基的PEG部分。IFN- α 可通过氨基基团、巯基基团、羟基基团或羧基基团直接与PEG偶联(即不含连接基团)。

[0217] 术语“IFN- α ”还涵盖共有IFN- α 。共有IFN- α (也称为“CIFN”和“IFN-con”和“共有干扰素”)涵盖但不限于称为IFN-con1、IFN-con2和IFN-con3的氨基酸序列(其披露于美国专利号4,695,623和4,897,471中);和如通过确定天然存在的干扰素 α 的共有序列限定的共有干扰素(例如,Infergen[®],三河制药公司(Three Rivers Pharmaceuticals),沃伦代尔(Warrendale),宾夕法尼亚州)。IFN-con1是Infergen[®]acon-1产品中的共有干扰素试剂。Infergen[®]共有干扰素产品在本文中通过其商标名称(**Infergen[®]**)或通用名称(干扰素alfacon-1)来提及。编码IFN-con的DNA序列可以如前述专利或其他标准方法中描述的合成。在实施例中,至少一个另外的治疗性药剂是CIFN。

[0218] 在本发明的组合疗法的各种实施例中,使用包含IFN- α 和异源多肽的融合多肽。适合的IFN- α 融合多肽包括但不限于Albuferon- α TM(人类白蛋白和IFN- α 的融合产物;人类基因组科学公司公司(Human Genome Sciences);参见例如,Osborn等人,2002,J.Pharmacol.Exp.Therap.[药理学与实验治疗学杂志]303:540-548)。还适合于本方法的是IFN- α 的基因改组的形式。参见例如,Masci等人,2003,Curr.Oncol.Rep.[当前的肿瘤报告]5:108-113。其他适合的干扰素包括Multiferon(Viragen)、Medusa干扰素(Flamel Technology)、Locteron(Octopus)、和 ω 干扰素(Intarcia/勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim))。

[0219] 在这些组合疗法的一个实施例中,将聚乙二醇化的干扰素alfa-2a(Pegasys)以180微克(mcg)或120mg或135mcg(用于对较高剂量有负面反应的患者)的剂量皮下地(SQ)每周给予。在这些组合疗法的另一个实施例中,将聚乙二醇化干扰素 α -2b(PegIntron)以1.5mcg/kg/wk的剂量SQ每周给予。在这些方法的其他实施例中,如下使用 α -干扰素:以9mcg至15mcg SQ每日或每周三次给予共有干扰素(Infergen);以3MIU至9MIU SQ每周三次给予干扰素- α 2a重组体;以3MIU至25MIU SQ每周三次给予干扰素- α 2b(Intron A)重组体;并且以80mcg至240mcg SQ每周给予聚乙二醇化的干扰素 λ (IL-28)。

[0220] 在一些实施例中,该干扰素是聚乙二醇化的IFN- α 2a或聚乙二醇化的IFN- α 2b。洛那法尼/聚乙二醇化的IFN- α 2a的适合的剂量包括但不限于100mg BID/180mcg QW;75mg BID/180mcg QW;50mg BID/180mcg QW;或25mg BID/180mcg QW。洛那法尼/聚乙二醇化的IFN- α 2b的适合的剂量包括但不限于100mg BID/1.5mcg/kg患者重量QW;75mg BID/1.5mcg/kg患者重量QW;50mg BID/1.5mcg/kg患者重量QW;或25mg BID/1.5mcg/kg患者重量QW。

干扰素 λ

[0221] 术语“IFN- λ ”涵盖IFN- λ -1(其包括IFN- λ -1a)、IFN- λ -2、和IFN- λ -3。这些蛋白质也分别称为白介素-29(IL-29)、IL-28A、和IL-28B。这3种细胞因子共同包含IFN的III型亚型。由于许多原因,它们与I型和II型IFN都不同,包括如下事实:它们通过与I型或II型IFN所用的受体不同的异质二聚体受体复合物发出信号。尽管I型IFN(IFN- α / β)和III型IFN(IFN- λ)

经由不同的受体复合物发出信号,但在多种靶细胞中,它们激活相同的细胞内信号传导途径和许多相同的生物活性(包括抗病毒活性)。干扰素λ能以任何治疗上适当的剂量给药,包括但不限于80mcg QW、120mcg QW或180mcg QW。在一些实施例中,对于成年人类的剂量是120微克每周一次。

[0222] 在一些实施例中,将干扰素λ(例如,干扰素λ-1或干扰素λ-1a)与洛那法尼、以及任选地与利托那韦偶联给予用于治疗患者中的HDV感染。在一些实施例中,该干扰素λ是聚乙二醇化形式的干扰素λ(例如,聚乙二醇化的干扰素λ-1或聚乙二醇化的干扰素λ-1a)。在一些实施例中,该干扰素λ是美国专利号7,157,559(通过引用并入本文)中披露的干扰素。在一些实施例中,将干扰素λ以120微克/周的剂量给予。在一些实施例中,将干扰素λ以180微克/周的剂量给予。在一些实施例中,将该干扰素λ皮下给予。在一些实施例中,将干扰素λ疗法与洛那法尼、以及任选地与利托那韦偶联给予用于治疗患者中HDV感染持续至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更久。实例15描述了将干扰素λ与洛那法尼、以及任选地利托那韦组合给予的预示性实例。

[0223] 在一些实施例中,该干扰素是聚乙二醇化的IFNλ-1a。洛那法尼/聚乙二醇化的IFNλ-1a的适合的剂量包括但不限于100mg BID/180mcg QW;75mg BID/180mcg QW;50mg BID/180mcg QW;25mg BID/180mcg QW;100mg BID/120mcg QW;75mg BID/120mcg QW;50mg BID/120mcg QW;或25mg BID/120mcg QW。

三联疗法

[0224] 在一些实施例中,将如本文描述的干扰素λ与洛那法尼和利托那韦组合给予用于治疗患者中的HDV感染。在一些实施例中,洛那法尼剂量是50mg BID,利托那韦剂量是100mg BID,并且干扰素λ剂量是120mcg QW。在一些实施例中,洛那法尼剂量是50mg BID,利托那韦剂量是100mg BID,并且干扰素λ剂量是180mcg QW。在一些实施例中,洛那法尼剂量是25mg BID,利托那韦剂量是100mg BID,并且干扰素λ剂量是120mcg QW。在一些实施例中,洛那法尼剂量是25mg BID,利托那韦剂量是100mg BID,并且干扰素λ剂量是180mcg QW。在一些实施例中,洛那法尼剂量是75mg BID,利托那韦剂量是100mg BID,并且干扰素λ剂量是120mcg QW。在一些实施例中,洛那法尼剂量是75mg BID,利托那韦剂量是100mg BID,并且干扰素λ剂量是180mcg QW。在一些实施例中,洛那法尼剂量是50mg QD,利托那韦剂量是100mg QD,并且干扰素λ剂量是120mcg QW。在一些实施例中,洛那法尼剂量是50mg QD,利托那韦剂量是100mg QD,并且干扰素λ剂量是180mcg QW。在一些实施例中,洛那法尼剂量是75mg QD,利托那韦剂量是100mg QD,并且干扰素λ剂量是120mcg QW。在一些实施例中,洛那法尼剂量是75mg QD,利托那韦剂量是100mg QD,并且干扰素λ剂量是180mcg QW。在一些实施例中,洛那法尼剂量是100mg QD,利托那韦剂量是100mg QD,并且干扰素λ剂量是120mcg QW。在一些实施例中,洛那法尼剂量是100mg QD,利托那韦剂量是100mg QD,并且干扰素λ剂量是180mcg QW。

VI. 用胃肠的改良疗法的预防法

[0225] 如以下实例2和实例4中描述,接受洛那法尼单一疗法和洛那法尼-利托那韦共同疗法的一些HDV感染的患者经历胃肠的(GI)副作用。在法尼基转移酶类中,化合物的GI副作用并不出乎意料。GI耐受不良也是利托那韦已知的副作用,尽管当用作蛋白酶抑制剂时,利托那韦能以高达1200mg/天的剂量给药。然而,在给予相对适度剂量的洛那法尼和利托那韦

的情况下,在接受洛那法尼的HDV患者中的这些症状的严重性和持续性是出乎意料的。用于治疗胃肠刺激的药剂包括止吐药、抗酸剂(H2-受体拮抗剂和质子泵抑制剂)和止泻药。示例性药剂(用于说明而非限制)列于以下表4中。

[0226] 根据本发明的方法,将洛那法尼与止吐药、抗酸剂(H2-受体拮抗剂或质子泵抑制剂)和/或止泻药的至少一种、至少两种、或至少三种组合使用以允许在洛那法尼疗法中患者的持续依从性。在一个实施例中,给予止泻剂。在一个实施例中,给予止泻剂和抗酸剂。在一个实施例中,给予止泻剂和止吐药。在一个实施例中,给予止泻剂、抗酸剂和止吐药。在一个实施例中,止泻剂是复方苯乙哌啶片(lomotil)(阿托品(atropine)/地芬诺酯(diphenoxylate))和/或抗酸剂是法莫替丁(famotidine)和/或止吐药是昂丹司琼(ondansetron)。

表4示例性GI改性剂

纲	示例性药剂
止吐药	<u>5-HT₃拮抗剂</u> (如昂丹司琼 (Zofran®)、托烷司琼 (tropisetron) (Navoban®)、格拉司琼 (gransetron) (Kytril®)、帕洛诺司琼 (palonosetron) (Aloxi®)、和多拉司琼 (dolasetron) (Anzemet®)) 以及 <u>NK1受体拮抗剂</u> (如阿瑞吡坦 (aprepitant) (Emend®)、卡索匹坦 (casopitant)、和福沙匹坦 (fosaprepitant) (Emend® IV))。
抗酸剂	<u>H2-受体拮抗剂</u> (如雷尼替丁 (ranitidine) (Zantac®)、法莫替丁 (Pepcid®)、西咪替丁 (cimetidine) (Tagamet®) 和尼扎替丁 (nizatidine) (Axicid®) 以及 <u>质子泵抑制剂</u> (如奥美拉唑 (omeprazole) (Prilosec®)、奥美拉唑 / 碳酸氢钠 (Zegerid®)、埃索美拉唑镁 (esomeprazole magnesium) (Nexium®)、埃索美拉唑锶 (esomeprazole strontium)、兰索拉唑 (lansoprazole) (Prevacid®)、右兰索拉唑 (dexlansoprazole) (Dexilant®)、雷贝拉唑 (rabeprazole)、和泮托拉唑钠 (pantoprazole sodium) (Protonix®))。
止泻剂	阿托品/地芬诺酯 (Lomotil®、Lonox®)、洛派丁胺 HCl (loperamide HCl) (Imodium®)、和水杨酸亚铋 (bismuth subsalicylate) (Kaopectate®、Pepto-Bismol®)。

[0227] 在一个方法中,根据需要(针对症状)给予GI改良疗法。在一个方法中,预防性地给予GI改良疗法。如在本上下文中使用的,“预防性地”是指在没有症状或在症状发展之前给予至患者。典型地,预防性治疗需要在洛那法尼治疗期间根据固定的方案(例如每日)给予。

[0228] 在一个方法中,预防性治疗包含给予昂丹司琼(止吐药)、复方苯乙哌啶片(阿托品/地芬诺酯)(止泻药)和法莫替丁(抗酸剂)。例如,可以8mg BID给予昂丹司琼、可以5mg QID或5mg BID给予复方苯乙哌啶片(阿托品/地芬诺酯)、并且可以20mg BID给予法莫替丁。

[0229] 在一个方法中,在给予洛那法尼之前每日给予GI改性剂。在一个方法中,在给予洛那法尼疗法之前30分钟至两小时给予GI改性剂。

[0230] 在一个方法中,将GI改性剂与给予洛那法尼在相同的时间每日给予,但是以迟释

配制品(例如包含肠溶衣)给予洛那法尼(以及任选地利托那韦),使得GI改性剂在洛那法尼释放之前开始起作用。

[0231] GI改性剂的预防性给予通常持续洛那法尼疗法的持续时间。

[0232] 在一个方法中,GI改性剂的预防性给予从给予洛那法尼的第一天开始。在另一个方法中,一种或多种GI改性剂的给予在开始口服洛那法尼-利托那韦疗法之前开始。例如,在一个实施例中,患者在开始洛那法尼治疗前一天服用昂丹司琼。在一个方法中,在开始口服洛那法尼-利托那韦治疗之前多于一天开始每日给予一种或多种GI改性剂。

[0233] 在优选的实施例中,根据BID或QD方案给予GI改性剂。

H2-受体拮抗剂

[0234] 在GI改良疗法的一个实施例中,GI改良疗法是H2-受体拮抗剂。在GI改良疗法的一个实施例中,以150mg每日两次、高达150mg每日四次的剂量给予雷尼替丁(**Zantac®**)持续洛那法尼疗法的持续时间。在这些GI改良疗法的另一个实施例中,以40mg每日一次、高达20mg每日两次、高达40mg每日两次的剂量给予法莫替丁(**Pepcid®**)持续洛那法尼疗法的持续时间。在GI改良疗法的另一个实施例中,以400mg每日一次、高达800mg每日一次、高达1600mg每日一次、高达800mg每日两次、高达300mg每日四次、高达400mg每日四次、高达600mg每日四次的剂量给予西咪替丁(**Tagamet®**)持续洛那法尼疗法的持续时间。在GI改良疗法的另一个实施例中,以150mg每日一次、高达300mg每日一次、高达150mg每日两次的剂量给予尼扎替丁(**Axid®**)持续洛那法尼疗法的持续时间。

5-HT₃拮抗剂

[0235] 在GI改良疗法的一个实施例中,该疗法是5-HT₃受体拮抗剂。在GI改良疗法的一个实施例中,在开始洛那法尼疗法之前30分钟至两小时,以8mg每日一次、高达8mg每日两次、高达8mg每日三次给予昂丹司琼(**Zofran®**)。在此实施例中,将给予持续至少在洛那法尼治疗的持续时间。在GI改良疗法的另一个实施例中,在开始洛那法尼疗法之前多达一小时的情况下以2mg,或以1mg每日两次给予将格拉司琼(oral **Kytril®**)。在此实施例中,将给予持续至少在洛那法尼治疗的持续时间。

NK-1受体拮抗剂

[0236] 在GI改良疗法的一个实施例中,GI改良疗法是NK-1受体拮抗剂。在GI改良疗法的一个实施例中,将阿瑞吡坦(**Emend®**)与5-HT3受体拮抗剂和皮质类固醇组合作为三天治疗给予,该三天治疗由以下组成:在第一天,在开始洛那法尼疗法之前一小时的情况下125mg剂量,接着在第二天和第三天80mg剂量。在GI改良疗法的另一个实施例中,将福沙匹坦(**Emend® IV**)与5-HT3受体拮抗剂和皮质类固醇(地塞米松(dexamethasone))组合作为单日治疗给予,该单日治疗由以下组成:在开始洛那法尼疗法前多达30分钟的情况下一个150mg剂量的福沙匹坦,接着单个12mg剂量的地塞米松和单个剂量的5-HT3受体拮抗剂(如奥坦西隆(**ondansetron**));在开始洛那法尼疗法前多达30分钟的情况下高达单个150mg剂量的福沙匹坦,接着在第一天,单个8mg剂量的地塞米松和单个剂量的5-HT3受体拮抗剂(如昂丹司琼),并且在第2至4天,单个8mg剂量的地塞米松。

质子泵抑制剂

[0237] 在GI改良疗法的一个实施例中,GI改良疗法是质子泵抑制剂(PPI)。在GI改良疗法的一个实施例中,在开始洛那法尼疗法之前多达四天以20mg每日一次、高达40mg每日一次的剂量将奥美拉唑(Prilosec®)与抗酸剂组合给予持续洛那法尼疗法的持续时间。在GI改良疗法的另一个实施例中,在餐前以及在开始洛那法尼疗法之前至少一小时,以20mg每日一次、高达40mg每日一次的剂量给予奥美拉唑/碳酸氢钠(Zegerid®)持续洛那法尼疗法的持续时间。在GI改良疗法的另一个实施例中,在洛那法尼治疗之前至少一小时,以20mg每日一次、高达40mg每日一次、高达40mg每日两次的剂量给予埃索美拉唑镁(Nexium®)持续洛那法尼疗法的持续时间。在GI改良疗法的另一个实施例中,在洛那法尼治疗之前至少一小时,以24.65mg每日一次、高达49.3mg每日一次、高达49.3mg每日两次的剂量给予埃索美拉唑镁持续洛那法尼疗法的持续时间。在GI改良疗法的另一个实施例中,在洛那法尼治疗之前至少一小时,以15mg每日一次、高达30mg每日一次、高达60mg每日一次、高达30mg每日两次的兰索拉唑的剂量,给予兰索拉唑(Prevacid®)持续长达14天的持续时间、高达30mg每日三次持续洛那法尼疗法的持续时间。在GI改良疗法的另一个实施例中,在洛那法尼治疗之前最多两小时,以30mg每日一次、高达60mg每日一次的右兰索拉唑的剂量给予右兰索拉唑(Dexilant®)持续洛那法尼疗法的持续时间。在GI改良疗法的另一个实施例中,在洛那法尼治疗之前最多七天,以40mg每日一次、高达40mg每日两次的剂量给予泮托拉唑钠(Protonix®)持续洛那法尼疗法的持续时间。

[0238] 在本发明的一些实施例中,GI改良疗法包括给予由于其对CYP3A4的抑制作用选择的质子泵抑制剂(PPI)。PPI介导的抑制可以帮助维持治疗有效的洛那法尼血清水平。此类抑制性PPI包括但不限于奥美拉唑和雷贝拉唑。

止泻剂

[0239] 在GI改良疗法的一个实施例中,该疗法是止泻药。在GI改良疗法的一个实施例中,以两个复方苯乙哌啶片剂每日四次或10ml的Lomotil®液体每日四次(20mg/天)的剂量给予阿托品/地芬诺酯(Lomotil®、Lonox®)直至实现初始控制,在这之后,剂量可以减少至每日5mg(两个片剂或10ml的液体)。在GI改良疗法的另一个实施例中,以4mg(两个胶囊)、随后2mg(一个胶囊),在每次未成形的大便之后高达16mg(八个胶囊)的剂量给予洛派丁胺HC1(Imodium®)。在GI改良疗法的另一个实施例中,根据需要,将水杨酸亚铋(Kaopectate®、Pepto-Bismol®)以每30分钟至一小时2个片剂或30mL、24小时内高达八个剂量给予。

VII. 试剂盒和包装

[0240] 用于治疗HDV和/或HBV患者的洛那法尼、和/或利托那韦、和/或干扰素和/或一种或多种GI改性剂能以药物包装或试剂盒递送至医生或患者(例如HDV患者)。此类包装旨在提高患者的便利性并对治疗计划的依从性。典型地,该包装包含纸(硬纸板)或塑料。在一些实施例中,该试剂盒或药物包装进一步包含使用说明书(例如,用于根据本文描述的方法给予)。

[0241] 在一些实施例中,药物包装或试剂盒包含单位剂量型的洛那法尼(包含25mg、50mg、75mg、100mg洛那法尼/单位剂量,或在25mg和100mg洛那法尼/单位剂量之间的量)、和单位

剂型的利托那韦(包含50mg或100mg利托那韦/单位剂量,或在50mg和100mg利托那韦/单位剂量之间的量)。在一些实施例中,药物包装或试剂盒进一步包含单位剂型的干扰素,或替代利托那韦包含单位剂型的干扰素。在一些实施例中,药物包装或试剂盒包含单位剂型的干扰素,该单位剂型的干扰素包含120mcg或180mcg干扰素(例如,聚乙二醇化的干扰素 λ -1a)/单位剂量。在一些实施例中,药物包装或试剂盒进一步包含单位剂型的一种或多种GI改性剂(例如,一种或多种止吐药、抗酸剂(H2-受体拮抗剂和质子泵抑制剂)或止泻剂)。

[0242] 在一个实施例中,试剂盒或药物包装包含以定义的治疗有效剂量的洛那法尼和利托那韦,其以单一单位剂型组合或作为分开的单位剂量。每种药物的剂量(例如,以mg计)和单位剂量的形式(例如,片剂、胶囊、立即释放、迟释等)可以是本文描述的任何剂量或形式(例如,部分IV)。

[0243] 在一个实施例中,试剂盒或药物包装包括适于多天给予的剂量,例如一周、一个月或三个月。在优选的方法中,在多日包装中,用于每次给予(例如,每天一次QD给予、每天两次BID给予等)的剂量(例如片剂)与待在不同天或在不同的时间给予的剂量分开。

[0244] 在另一个实施例中,包装包含定义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、以及一种或多种GI改性剂,它们组合在单个包装中,但在所述包装内的不同隔室中相互分离。

VIII. 其他抗病毒疗法

[0245] 预期,还可以将接受洛那法尼-利托那韦共同疗法的HDV感染的患者用其他抗病毒药剂(如核苷和核苷酸类似物)、用于治疗HBV感染的化合物、以及其他药剂进行治疗。

核苷和核苷酸类似物

[0246] 可以与本文描述的洛那法尼-利托那韦共疗法组合使用的抗病毒核苷或核苷酸类似物包括如阿德福韦(adefoviro)(Hepsira®)、恩替卡韦(entecavir)(Baraclude®)、拉米夫定(lamivudine)(Epivir-HBV®、Heptovir®、Heptodin®)、替比夫定(telbivudine)(Tyzeka®)、替诺福韦(tenofovir)(Viread®)、和利巴韦林(ribavirin)(如Rebetol®或Copegus®)。

用于治疗HBV的化合物

[0247] 在本发明的各种组合疗法中,对于治疗HDV,将洛那法尼与针对HBV的抗病毒药物组合。除干扰素外,目前批准的抗HBV药物抑制逆转录酶并且是核苷或核苷酸类似物。虽然这些药物对HBV是有效的,但对HDV无效,因为它们不能清除HDV需要复制的HBsAg;然而,当用于本发明的组合疗法时,可以实现改进的患者效果。目前批准的抗HBV药物包括:干扰素 α (IntronA®)、聚乙二醇化的干扰素(Pegasys®)、拉米夫定(Epivir-HBV®、Zeffix®、或Heptodin®)、阿德福韦酯(adefoviro dipivoxil)(Hepsira®)、恩替卡韦(Baraclude®)、替比夫定(Tyzeka®、Sebivo®)、克拉夫定(clevudine)(Korea/Asia)、替诺福韦(Viread®)。Truvada®(其是替诺福韦和恩曲他滨(emtricitabine)的组合)也没有被批准但已被证明在早期临床试验中有效降低HBV病毒滴度,并在本发明的组合治疗中是有用的。

其他治疗性化合物

[0248] 根据本发明可以对正在被治疗的HDV感染的患者以有益作用给予的其他治疗性化合物包括核苷或核苷酸类似物;噻唑烷(thiazolide);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;两亲性螺旋干扰物或NS4B抑制剂;他汀类或其他HMG CoA还原酶抑制剂;免疫调节剂;抗炎剂;第二种异戊二烯化抑制剂;亲环蛋白抑制剂;和 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

其他治疗性模块

[0249] 口服洛那法尼-利托那韦共同疗法可以是用于快速并彻底清除HDV感染的疗程中的一个模块。因此,本文描述的治疗方案可以在补充治疗之前或之后进行。

[0250] 举一个例子,一些患者可能受益于初始IV输入洛那法尼以快速实现药物的高血药浓度,在将患者置于本文更具体描述的口服疗法之前,该水平可以通过连续或定期一个或多个IV输入射持续一段时间(一天至几天或者可能一周)。在这些实施例中,患者可输入药物以达到与用50mg BID给予(和更高剂量)达到的血清水平相关的治疗功效。IV给予是在医生其他训练有素的医疗专业人员的照顾下(例如,在医院中)完成的,伴随预防性治疗和监测以避免或改善与在这些高剂量口服给药有关的AE或中断IV给予(如有必要)。在其他实施例中,可以使用皮下输入来提供贮库形式的药物,该药物维持药物的治疗有效血液水平持续几天或几周,以达到与本文描述用于口服疗法的治疗有效结果相同的治疗有效结果。

IX. 将可比司他用作加强剂

[0251] 尽管利托那韦是最广泛使用的CYP3A4抑制剂,但本发明还提供了洛那法尼与其他CYP3A4抑制剂的组合治疗和疗法。在一个可替代方案中,本发明还提供了本文其他地方描述的实施例,其中药物动力学加强剂可比司他与洛那法尼替代利托那韦组合使用。

[0252] 可比司他(由吉利德科学公司(Gilead Sciences)以商品名Tybost®出售)是CYP3A的有效抑制剂。与利托那韦一样,它可以“加强”这种酶的其他底物的血液水平,但与利托那韦不同,它没有抗病毒活性。此外,虽然它对负责分解某些药物的酶系统(CYP3A)具有明显的影响,但它不会影响由许多其他药物使用的其他酶系统,其可能会导致许多潜在有害的药物相互作用。

[0253] 在一方面,本发明提供了使用本文描述的方法和组合物治疗HDV患者,除了使用除利托那韦之外的加强剂。在一个实施例中,将加强剂可比司他用于本文描述的方法和组合物中。可比司他以其批准的或任何较低剂量与洛那法尼(以本文描述的任何剂量和给药频率)组合使用在本发明的组合疗法中是有用的。在可替代的实施例中,将可比司他以比已批准用于治疗HIV感染的剂量更低(例如,75mg)和/或更频繁(例如,BID)的剂量给予。在一些实施例中,使用较低剂量的可比司他(例如,50mg QD或50mg BID)。

[0254] 用于说明而非限制,在以下表5中提供了洛那法尼-可比司他共同疗法的示例性剂量。在一些实施例中,以100mg QD或100mg BID给药洛那法尼,并且以150mg每日一次给予可比司他(Tybost®)。

[0255] 可以将给药方案A-G中的每个与预防性GI改性剂(例如,镇吐剂、止泻剂、和抗酸剂)、和/或与干扰素(例如,干扰素 α 或干扰素 λ)一起给予。参见以上部分V和部分VI。在一个实施例中,将洛那法尼-可比司他共同疗法与干扰素组合给予。

表5

	A	B	C	D	E	F	G
洛那法尼剂量	100 mg BID	75 mg BID	50 mg BID	25 mg BID	100 mg QD	50 mg QD	75 mg QD
可比司他剂量	150 mg QD	150 mg QD	150 mg QD	150 mg QD	150 mg QD	150 mg QD	150 mg QD

X. 实例

[0256] 提供以下实例以说明但不限制要求保护的本发明。

实例1. 用以BID给予的100mg洛那法尼治疗HDV患者

[0257] 此实例阐述洛那法尼减少患有慢性HDV的患者中HDV RNA水平的功效。对8名组1患者(均患有慢性HDV)进行如下治疗:用洛那法尼治疗患有慢性乙型肝炎(HDV)6名患者(患者1、2、4、5、6和8),并向2名患者(患者3和7)给予安慰剂持续二十八天的持续时间。向在活性治疗组中的6名患者以100mg BID给药(口服给予)持续28天。HDV RNA水平从基线至最低点的平均变化在洛那法尼活性治疗组中为-0.74对数HDV RNA拷贝/mL,并且在安慰剂组为-0.24对数HDV RNA拷贝/mL。

[0258] 患者4、5、6和8对疗法有反应,如通过在活性治疗期间在定量血清HDV RNA水平从基线至最低点的大于或等于0.5对数HDV RNA拷贝/mL下降所定义的。参见表6(显示在治疗期间以及在治疗后,每名患者的HDV RNA病毒载量的变化)和图1(显示患者4、5、和6的对数HDV RNA拷贝/mL水平的时程)。患者4的HDV RNA水平从基线至治疗结束(EOT)的变化为-1.34对数HDV RNA拷贝/mL。患者5的HDV RNA水平从基线至EOT的变化为-0.82对数HDV RNA拷贝/mL。患者6的HDV RNA水平从基线至EOT的变化为-1.41对数HDV RNA拷贝/mL。

表6

100mg BID洛那法尼单一疗法

在Rx与Post上的基线比EOT

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

HDV RNA病毒载量与那法尼的血浆浓度相关。

[0259] 图2说明了洛那法尼血浆水平与病毒载量之间的相关性。在治疗期间,具有较高血浆水平的洛那法尼的患者经历HDV RNA滴度更大下降。在治疗期间,血浆水平范围在200ng/mL和1,100ng/mL之间。

治疗后病毒反弹

[0260] 在第28天中断洛那法尼疗法后,患者4、5和6表现出病毒反弹或血清HDV RNA水平

升高。在中断洛那法尼之后,患者4的HDV RNA水平增加了1.7对数HDV RNA拷贝/mL。在中断洛那法尼之后,患者5的HDV RNA水平增加了1.4对数HDV RNA拷贝/mL。在中断洛那法尼之后,患者6的HDV RNA水平增加。在中断洛那法尼疗法之后大约4-8周开始,患者4、5、和6表现出HDV RNA水平的随后的下降,这被认为是HDV RNA与HBV DNA之间的病毒对病毒动力学的影响造成的。

实例2. 用以BID给予的200mg和300mg洛那法尼治疗HDV患者

[0261] 如通过基线HDV RNA病毒滴度(范围从5.8对数HDV RNA拷贝/mL至8.78对数HDV RNA拷贝/mL)所记录的,将已知被HDV感染的六名人类受试者用200mg BID或300mg BID的剂量的洛那法尼治疗持续84天时间。

28天治疗的效果

[0262] 在28天治疗结束时,从基线到第28天,6名受试者的病毒载量平均变化针对200mg BID组为-1.63对数拷贝/mL、并且针对300mg BID组为-2.00对数拷贝/mL。参见表7和图3。

表7

	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
HDV RNA 病毒载量基 线 (对数拷贝/mL)	5.8	7.7	7.66	8.78	6.06	8.19
基线至第 28 天的 Δ 对数	-1.95	-1.97	-2.07	-1.85	-1.06	-1.98

[0263] 第28天的结果显示200mg BID和300mg BID给予方案优于100mg BI给予方案的功效。然而,对于显著的治疗益处认为需要具有更少副作用的另外的功效。

56-84天治疗的效果

[0264] 当将200mg BID和300mg BID给药继续持续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),在这六名患者中的病毒载量的变化是平稳的或从28天病毒载量水平开始增加。病毒载量的此种没有变化或增加归因于对洛那法尼较差的胃肠的耐受性以及对方案的相关依从性差。这六名患者未预防性地接受GI改性剂以缓解胃肠不适。由于GI不耐受和伴随的副作用,似乎依从性或药物吸收或两者都不理想。

实例3. 用100mg BID洛那法尼和干扰素组合治疗HDV患者

[0265] 如通过基线HDV RNA病毒滴度(范围从4.34对数HDV RNA拷贝/mL至5.15对数HDV RNA拷贝/mL,并且ALT值范围从155-174IU/L)所记录的,将已经被HDV感染的三名人类受试者用100mg BID的剂量的洛那法尼与Pegasys®(聚乙二醇化干扰素 α -2a)180 μ g/周的组合治疗持续56天(2个月)时间。

[0266] 在28天结束时,所有三名患者的HDV RNA病毒滴度均从基线下降,范围从-1.04对数HDV RNA拷贝/mL至-2.00对数HDV RNA拷贝/mL的HDV-RNA下降,在三名受试者中平均下降为-1.8对数HDV RNA拷贝/mL。在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为3对数拷贝/mL。此外,所有三名患者的ALT值从基线下降至第56天,在停止治疗后继续下降,在治疗停止第4周后三名患者中的两名患者恢复正常。ALT值

的正常上限估计为40U/L。

[0267] 在以下表8中列出了每名患者的HDV RNA病毒载量和ALT值的变化。还参见图4。

表8洛那法尼100mg BID和PEG IFN 180mcg QW的组合疗法

患者	对数 HDV RNA 拷贝/mL							ALT (U/L) *
	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

*正常上限=40U/L

**第4周后是指治疗结束后第一周结束。

[0268] 这些病毒载量结果显示与200mg BID洛那法尼方案相当的功效,并且优于100mg BID洛那法尼方案的功效,以及与200mg BID洛那法尼相比较少的2级不良事件(AE)。

实例4. 用100mgBID洛那法尼和100mgQD利托那韦组合治疗HDV患者

[0269] 如通过基线HDV RNA病毒滴度(范围从5.14对数HDV RNA拷贝/mL至6.83对数HDV RNA拷贝/mL,以及84-195U/L的ALT值)所记录的,将已知被HDV感染的三名人类受试者用100mg BID的剂量洛那法尼与100mg QD的剂量的利托那韦的组合治疗持续8周时间,基本上如实例1中描述的。

[0270] 在第4周结束时,所有三名患者的HDV RNA病毒滴度均从基线下降,范围从-1.71对数HDV RNA拷贝/mL至至少-2.76对数HDV RNA拷贝/mL的HDV-RNA下降,在三名患者中平均下降为-2.2对数HDV RNA拷贝/mL。在第8周结束时,所有三名患者的HDV RNA病毒滴度持续下降,其中患者2的病毒滴度是检测不到的。参见图5。在第8周,三名患者的平均病毒载量下降为-3.2对数HDV-RNA。

[0271] 此外,所有三名受试者ALT值从基线下降,范围从35-50U/L。ALT值的正常上限估计为40U/L。参见表9,其也显示每名患者的HDV RNA病毒载量的变化。

表9100mg洛那法尼BID和100mg利托那韦QD的组合疗法

患者	对数 HDV RNA 拷贝/mL								ALT (U/L) *
	基线	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

*正常上限=40U/L

**低于检测限。

[0272] 这些结果表明,与200mg BID和300mg BID洛那法尼单一疗法相比的卓越功效,以及优于100mg BID洛那法尼和Pegasys®(聚乙二醇化干扰素α-2a)180μg/周的组合治疗的

功效。此外,如与200mg BID洛那法尼相比,更少观察到的2级AE。参见表10。

表10

	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			
等级	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
恶心		✓				✓			✓					✓		
腹泻		✓				✓				✓				✓		
疲劳		✓				✓				✓				✓		
体重减轻 (Wt Loss)		✓				✓			✓					✓		
厌食		✓				✓				✓				✓		

[0273] 以下表11显示,用洛那法尼单一疗法(200mg BID或300mg BID)、洛那法尼-利托那韦共同疗法(100mg BID洛那法尼与100mg QD利托那韦组合)、以及洛那法尼-干扰素共同疗法(100mg BID洛那法尼与180mcg QW聚乙二醇化的干扰素组合),在特定的时间点获得的平均血清浓度。

表11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		

实例5.用洛那法尼和利托那韦治疗HDV患者

[0274] 该实例描述了洛那法尼和利托那韦的组合疗法的抗HDV作用。在表12中总结的方案下,将患有慢性HDV感染的八名患者用洛尼那和利托那韦的四种不同剂量的组合治疗(口服给药)持续84天。

结果

[0275] 将洛那法尼和利托那韦组合疗法引起的患者的HDV RNA水平从基线的变化总结于以下表12中。

表12洛那法尼-利托那韦共同疗法

	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			
洛那法尼剂量	100 mg BID		100 mg BID		100 mg QD	150 mg QD				
利托那韦剂量	100 mg QD		50 mg BID		100 mg QD	100 mg QD				
VL 基线至最低的对数变化	-	-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
数变化	2.32							
VL 基线至第 28 天的对数变化	- 2.32	-2.45	-2.37	-1.94	na	-2.01	-1.39	-1.39
VL 基线至第 56 天的对数变化	- 1.56	-2.23	-1.79	-1.20	-1.58	-1.61	-1.00	-0.70
VL 基线至第 84 天的对数变化*	- 1.47	-0.61	1.09	-0.62	-2.05	-2.00	-0.71	0.21
在第 4 周的 LNF 血清浓度 (ng/mL)	3101	4827	3474	4580	无数据	1411	1198	2042
在第 8 周的 LNF 血清浓度 (ng/mL)	1678	1484	3070	2969	1502	1662	1475	3139
在第 12 周的 LNF 血清浓度 (ng/mL)	1243	0	2377	423	1337	1807	1727	0

*参见表12,在第7-12周的剂量下降的讨论

[0276] 将患者1-8中至第28天、第56天和第84天的HDV RNA水平的变化的时程分别示于图6A、6B、和6C中(相对于正常化的基线的变化)。对数病毒载量的平均变化是在第28天后-1.89、在第56天后-1.86、以及在第84天后-1.62。在第4周至第6周之间达到最低,之后病毒载量(VL)稳定或者在一些情况下稍微升高。组4已经达到饱和吸收点,支持更低的洛那法尼剂量的潜在地甚至更大功效。

[0277] 组1和组2维持最高的C_{最小}。这两个组接受BID洛那法尼(组1)或BID利托那韦(组2)。这些结果支持以下结论:更高或更频繁的利托那韦剂量是有益的,例如BID给予。图10说明了以QD给药利托那韦(如图标中所示)提供了在2500-3500ng/mL范围内的洛那法尼(LNF)血清浓度。在患者中增加利托那韦给药至BID可以实现>5000ng/mL的更高的洛那法尼血清浓度。

[0278] 在患者2(图7)和患者8(图8)中示例性说明了用洛那法尼-利托那韦共同疗法治疗的丁型肝炎感染的患者中增加的洛那法尼血清水平与降低的HDV RNA水平的相关性。例如,具有平低于2000ng/mL的血清洛那法尼水的患者(如患者8),与洛那法尼水平接近或大于5,000ng/mL(>2对数HDV-RNA)的患者相比,可能具有较低病毒载量下降(<1.5对数HDV-RNA)。

副作用

[0279] 表13总结在疗法的前6周期间患者的不良事件，并显示在第7-10周研究中的75%的患者(八名患者中的六名)需要至少一次剂量下降。剂量下降通常导致HDV RNA水平上升或平稳。

表13在经历副作用的患者中洛那法尼剂量下降

序号	洛那法尼剂量下降	在六周疗程期间，LOWR2 患者的不良事件
1	在“第 7 周”，剂量从 100 mg BID 下降至 100 mg QD	腹泻和严重疲劳
2	在“第 7 周”，剂量从 100 mg BID 下降 50 mg (am) + 100 mg (pm)	腹泻。疲劳和难以忍受的厌食
3	在“第 8 周”，剂量从 100 mg BID 下降至 150 QD	一周内腹泻 2-3 次 (5-6 次/天)、厌食、疲劳
4	在“第 8 周”，剂量从 100 mg BID 下降至 150 mg QD	
	在“第 10 周”，剂量从 150 mg QD 进一步下降至 50 mg QD	严重厌食、口轻干燥、腹泻 2-3 天/周
5	在“第 7 周”，剂量从 100 mg QD 下降至 50 mg QD	腹泻 2 天/周、3-4 排便/天、厌食和呕吐、疲劳
6	没有剂量下降	恶心 (中等的)、腹泻 (很少)
7	没有剂量下降	腹泻继续 (7-8 次/天)、厌食 (中等的)
8	在“第 10 周”，剂量从 150 mg QD 下降至 100 mg QD	腹泻 20 次/天、轻微厌食和恶心、严重疲劳

[0280] 由于副作用在8名患者的6名中减少(患者1、2、3、4、5、8)洛那法尼剂量。剂量下降与病毒载量稳定或增加相关。由八名患者中的三名使用复方苯乙哌啶片和昂丹司琼(在第4周开始)。在这三名患者中的两名不需要洛那法尼剂量下降。

实例6. 用低剂量的洛那法尼-利托那韦共疗法以及洛那法尼-利托那韦-聚乙二醇化的干扰素α三联疗法治疗HDV患者

[0281] 图12显示了用洛那法尼(75mg BID)与利托那韦(100mg BID)组合治疗12周的三名患有慢性HDV感染患者(患者13、14和15)中的HDV水平。在第12周,将利托那韦给予中断,并给予PEG-IFN-α(180mcg QW)。在第16周,将利托那韦(100mg BID)给予重新开始。

结果

[0282] 显示患者13、14和15中HDV RNA水平变化的时程示于图12中(相对于正常化基线的变化)。在第12周和第16周之间(洛那法尼-干扰素共同疗法),病毒载量大约恒定(患者13和15)或增加(患者14)。从第16周到第20周,患者接受三联治疗导致病毒载量显著下降(患者13和14)。

实例7. 用低剂量 (50mgBID) 洛那法尼的三联疗法

[0283] 将患有慢性HDV感染的三名患者(患者25、26和27)用洛那法尼(50mg BID)、利托那韦(100mg BID)、和聚乙二醇化的干扰素 α (180mcg QW)治疗持续4周。参见图13。在2周时观察到病毒载量的显著降低。在4周时,所有患者相对于基线具有显著降低的病毒载量。这些结果支持以下结论:较低剂量的洛那法尼可以与加强剂(例如,利托那韦)和干扰素(例如,干扰素 α 或干扰素 λ)组合给予这能使患者实现显著的治疗益处。

实例8. 用低剂量 (50mgBID) 和极低剂量的 (50mgQD) 洛那法尼的三联疗法

图14显示在患有慢性HDV感染的3名患者中三联疗法对病毒载量的影响。患者2和3接受50mg BID洛那法尼、100mg BID利托那韦、和180mcg QW聚乙二醇化的干扰素 α 持续8周。患者1接受50mg BID洛那法尼、100mg BID利托那韦、和180mcg QW聚乙二醇化的干扰素 α 持续几乎3周,此时将洛那法尼的剂量减少至50mg QD(第8周的第1天除外,在那天给予50mg BID)。患者接受质子泵抑制剂(埃索美拉唑或雷贝拉唑,在QD基础)和止泻药(复方苯乙哌啶片或洛派丁胺BID或TID)。

[0284] 如图14显示,在50mg BID剂量的8周后,对数HDV病毒载量的平均降低大于2(患者3)或大于3(患者2),并且在50mg QD剂量下大于3(患者1)。该疗法耐受性良好,腹泻是最显著的副作用,表明三联疗法非常适合长期疗法(6个月或更长)。

实例9:示例性治疗方案

[0285] 此预示性实例描述了通过给予不同剂量的洛那法尼和利托那韦来治疗HDV感染,如以下表14中披露的。被HDV感染的患者每日自我给予以下方案持续90-180天。在疗程期间,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,患者的病毒载量比基线降低。

表14

示例性实施例 9	示例性实施例 10	示例性实施例 11
洛那法尼 50 mg QD	洛那法尼 50 mg BID	洛那法尼 75 mg QD
利托那韦 100 mg QD	利托那韦 50 mg BID	利托那韦 100 mg QD
	昂丹司琼 8 mg BID 复方苯乙哌啶片 5 mg BID 法莫替丁 20 mg BID。	昂丹司琼 8 mg BID 复方苯乙哌啶片 5 mg BID 法莫替丁 20 mg BID。
示例性实施例 12	示例性实施例 13	示例性实施例 14
洛那法尼 75 mg BID 利托那韦 50 mg BID	洛那法尼 25 mg BID 利托那韦 100 mg BID	洛那法尼 50 mg BID 利托那韦 100 mg BID
昂丹司琼 8 mg BID 复方苯乙哌啶片 5 mg BID* 法莫替丁 20 mg BID 奥美拉唑 20 mg BID *滴定至剂量	昂丹司琼 8 mg BID 复方苯乙哌啶片 5 mg BID 法莫替丁 20 mg BID。	

实例10. 评估聚乙二醇化的干扰素 λ -1a (PEG-IFN- λ) 单一疗法在患有慢性丁型肝

炎病毒感染的患者中安全性、耐受性和药效动力学的2期研究

[0286] 此预示性实例描述了用于评估聚乙二醇化的干扰素 λ 单一疗法在患有慢性HDV感染的患者中的安全性、耐受性和药效动力学的2期研究临床研究方案。在此方案中通过干扰素 λ 单一疗法证实的功效表明干扰素 λ 疗法与洛那法尼组合,以及任选地与另外的加强剂(如利托那韦)组合对于治疗HDV感染将是有效的。

[0287] 将两种剂量水平的PEG-IFN- λ (120 μ g/周或180 μ g/周)通过皮下注射经48周治疗期给予,并基于HDV水平、ALT水平、和乙型肝炎表面抗原(HBsAg)水平评估治疗的安全性和耐受性。

[0288] 来自在整个48周的治疗期内接受总研究药物剂量的至少80%的并且其HDV病毒载量数据在研究访问的第1天(基线)和治疗结束(第48周)可得的一组患者中的至少一名患者显示如方案中描述的一个或多个终点的改进。在一些实施例中,接受干扰素 λ 单一疗法治疗的患者与基线相比在治疗结束时表现出HDV病毒载量的降低。在一些实施例中,接受干扰素 λ 单一疗法治疗的患者与基线相比在治疗结束时表现出HBV病毒载量的降低。在一些实施例中,接受干扰素 λ 单一疗法治疗的患者与基线相比在治疗结束时表现出HBsAg水平的降低。在一些实施例中,接受治疗干扰素 λ 单一疗法的患者表现HBsAg抗原的改进的清除。

实例11:三联疗法

[0289] 该预示性实例描述了通过给予干扰素 λ 与洛那法尼和利托那韦的组合来治疗HDV感染。聚乙二醇化的干扰素 λ 与洛那法尼和利托那韦的组合给予可在较低剂量和/或降低给予频率下提供有效的治疗。

[0290] 向被HDV感染的患者给予120mcg QW或180mcg QW的聚乙二醇化的干扰素 λ ,与以下洛那法尼+利托那韦剂量组合中的一个组合:

洛那法尼50mg BID+利托那韦100mg BID
 洛那法尼25mg BID+利托那韦100mg BID
 洛那法尼75mg BID+利托那韦100mg BID
 洛那法尼50mg QD+利托那韦100mg QD
 洛那法尼75mg QD+利托那韦100mg QD
 洛那法尼100mg QD+利托那韦100mg QD
 洛那法尼50mg QD+利托那韦100mg BID
 洛那法尼75mg QD+利托那韦100mg BID
 洛那法尼100mg QD+利托那韦100mg BID

[0291] 在疗程期间,定期确定患者的HDV病毒载量。在治疗90天后,患者的病毒载量比基线降低。

实例12.洛那法尼-利托那韦共同疗法的组合方案

[0292] 此实例阐述在有或没有聚乙二醇化的干扰素- α 的情况下,洛那法尼和利托那韦的各种组合方案在已知被HDV感染的患者中的功效和耐受性。如以下表15中显示对38名患者给药。治疗的持续时间是12-24周。在治疗的第一天和第28天,进行72小时药代动力学(PK)和药效动力学(PD)评估。因此,在疗程期间,在第1天、2天、3天、7天、14天、和28天,并然后之后每4周测量生化参数和HDV RNA水平(如通过定量实时PCR测量的)。

表15洛那法尼-利托那韦共疗法±干扰素的给药方案

洛那法尼的量	利托那韦的量	聚乙二醇化的干扰素- α 的量	患者数量
100 mg BID	100 mg QD	--	3
100 mg BID	50 mg BID	--	2
100 mg QD	100 mg QD	--	5
150 mg QD	100 mg QD	--	3
75 mg BID	100 mg BID	--	3
50 mg BID	100 mg BID	--	6
25 mg BID	100 mg BID	--	5
50 mg BID	100 mg BID	180 mcg QW	3
25 mg BID	100 mg BID	180 mcg QW	7

[0293] 对于所有治疗组,在治疗的4周和8周之后测量HDV RNA病毒载量并与基线HDV RNA病毒载量比较。如图15A中显示,在有或没有聚乙二醇化的干扰素- α 的情况下,与在洛那法尼-利托那韦共同疗法中接受较高剂量的洛那法尼的患者相比,当在4周之后测量HDV RNA病毒载量时,对于接受25mg BID或50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦组合的患者观察到相当的病毒载量下降。如图15B中显示,在有或没有聚乙二醇化的干扰素- α 的情况下,与在洛那法尼-利托那韦共同疗法中接受较高剂量的洛那法尼的患者相比,当在8周之后测量HDV RNA病毒载量时,对于接受25mg BID或50BID洛那法尼与100mg BID利托那韦组合的患者观察到相当的病毒载量。

[0294] 图16显示在有或没有聚乙二醇化的干扰素- α 的情况下,在接受25mg BID或50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦组合的患者中观察到HDV病毒水平快速下降。对于接受50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦的组合的患者以及接受50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦和180mcg QW PEG IFN- α 组合的患者,在8周后HDV RNA病毒载量的变化与用180mcg QW PEG IFN- α 与替诺福韦组合治疗48周后HDV RNA病毒载量的变化相当。此外,对于接受50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦的组合,50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦以及180mcg QW PEG IFN- α 的组合,或25mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦以及180mcg QW PEG IFN- α 的组合的亚组患者,观察到HDV RNA病毒阴性(清除)。参见图17和图18。

[0295] 对于接受50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦的组合的患者的组,患者2、3、4和5对疗法有反应,如通过在活性治疗期间在定量血清HDV RNA水平从基线至最低点的大于或等于0.5对数HDV RNA拷贝/mL下降所定义的。参见图17(显示对数HDVIU/mL随12周的治疗的时程)。

[0296] 对于接受50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦以及180mcg QW PEG IFN- α 的组合的患者的组,患者7和8对疗法有反应,如通过在活性治疗期间在定量血清HDV RNA水平从基线至最低点的大于或等于0.5对数HDV RNA拷贝/mL下降所定义的。参见图18(显示对数HDVIU/mL随32周的治疗的时程)。

[0297] 对于接受25mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦的组合的患者的组,患者9、10、11、12、13和14对疗法有反应,如通过在活性治疗期间在定量血清HDV RNA水平从基线至最低点的大于或等于0.5对数HDV RNA拷贝/mL下降所定义的。参见图19(显示对数HDVIU/mL随8周的治疗的时程)。

[0298] 对于接受25mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦的组合以及180mcg QW PEG IFN- α 的患者的组,患者15、16、17、19和20对疗法有反应,如通过在活性治疗期间在定量血清HDV RNA水平从基线至最低点的大于或等于0.5对数HDV RNA拷贝/mL下降所定义的。参见图20(显示对数HDV IU/mL随20周的治疗的时程)。

[0299] 此外,在第12周,65%的患者观察到ALT值正常化。如图21显示,17位患者在基线时具有升高的ALT值,但仅有6位患者在第12周具有升高的ALT。ALT值的正常值上限为男性为45,女性为34。

[0300] 如以下表16显示,较低剂量的给药方案也更好耐受。表中的数字表示经历不良事件的患者人数。在较低剂量下,观察到大部分1级胃肠AE。

表16

	N = 4*		N = 3*		N = 5**		N = 3		N = 3		N = 5		N = 3	
	LNF 100 mg BID + RTV 100 mg QD	LNF 100 mg BID + RTV 50 mg BID	LNF 100 mg QD + RTV 100 mg QD	LNF 150 mg QD + RTV 100 mg QD	LNF 75 mg BID + RTV 100 mg BID	LNF 50 mg BID + RTV 100 mg BID	LNF 50 mg BID + PEG IFN α 180 mcg QW							
等级	I-2	3-4	I-2	3-4	I-2	3-4	I-2	3-4	I-2	3-4	I-2	3-4	I-2	3-4
恶心	1				4		2		2		2		1	
腹泻	1	2	2		3	1		2	2	1	4		3	
疲劳	2	1	2		2	2	2	1	2	1	4		3	
厌食	2	1	2		3		2	1	3		2		2	
体重减轻													2	
呕吐					3		1				1			

*1中断

**2中断

实例13.洛那法尼-利托那韦共同疗法持续时间研究

[0301] 此实例阐述每日一次给予的洛那法尼的三种剂量(50mg、75mg、和100mg)的功效和耐受性,每个与每日给予一次的利托那韦100mg组合,持续12或24周。将被慢性HDV感染的21名患者随机分入六个治疗组之一,如以下表17中总结:

表17

第 1-3 月	第 4-6 月	患者数量
洛那法尼 100 mg QD + 利托那韦 100 mg QD	洛那法尼 100 mg QD + 利托那韦 100 mg QD	4
洛那法尼 75 mg QD + 利托那韦 100 mg QD	洛那法尼 75 mg QD + 利托那韦 100 mg QD	4

洛那法尼 50 mg QD +利托那韦 100 mg QD	洛那法尼 50 mg QD +利托那韦 100 mg QD	4
安慰剂	洛那法尼 100 mg QD +利托那韦 100 mg QD	3
安慰剂	洛那法尼 75 mg QD +利托那韦 100 mg QD	3
安慰剂	洛那法尼 50 mg QD +利托那韦 100 mg QD	3

[0302] 预期洛那法尼/利托那韦共同疗法导致在共同疗法的12周之后,2对数的平均HDV-RNA下降。预期,50mg QD洛那法尼与100mg QD利托那韦的组合、以及75mg QD洛那法尼与100mg QD利托那韦的组合的剂量将是耐受的并实现大于24周的给药。预期,添加干扰素(例如,聚乙二醇化的干扰素α或聚乙二醇化的干扰素λ)持续大于24周可在亚组患者中实现HDV-RNA阴性。

实例14.洛那法尼-利托那韦共同疗法剂量调整研究

[0303] 此实例阐述洛那法尼和利托那韦共同疗法每日两次给予的功效、安全性和耐受性。15名患者(11名男性)参加了24周的开放标签研究,其包括研究者酌情考虑剂量上升的选择。此研究是在被HDV慢性感染的患者中的用洛那法尼/利托那韦的剂量调整方案治疗的24周的2期研究。以50mg BID开始以及逐步上升至75mg BID,并然后100mg BID如所耐受的给予洛那法尼,与以100mg BID给予的利托那韦组合。将洛那法尼(50mg BID)和利托那韦(100mg BID)的初始计量维持至少4周;随后的剂量递增以在患者首次接受特定剂量后不少于2周的时间间隔发生。

[0304] 在基线(BL),患者的平均HDV RNA病毒载量是 $6.53 \log_{10}$ IU/mL(范围4.43-8.31 \log_{10} IU/mL)。平均血清ALT水平是111U/L(范围53-362U/L)。还通过 FibroScan® 评定肝硬度(纤维化)。在活组织检查中,两名患者是肝硬化。11名患者在BL时接受核昔或核昔酸类似物(NUC)。

[0305] 通过8周的治疗,15名患者中的10名(66%)能够剂量上升至100mg BID洛那法尼,与利托那韦组合。所有患者表现出HDV RNA病毒载量的下降,其中从BL至第8周平均下降为 $1.87 \log_{10}$ IU/mL(范围0.88-3.13 \log_{10} IU/mL)。三名患者表现出与HDV RNA下降相关的HBV DNA反弹,并且这些患者中的两名开始用抗HBV药物替诺福韦治疗。AE主要为1-2级,间歇性腹泻;3名患者具有3级AE(2名腹泻;1名无力)、所有是瞬时和不重复的;没有患者具有4级AE。来自8周治疗的此数据阐述,与利托那韦组合的洛那法尼的剂量上升是可行的,并且导致所有患者中HDV RNA的早期下降。HDV RNA下降与未接受NUC的患者HBV DNA反弹有关,表明HDV对HBV复制的抑制作用。这些数据支持使用更长的治疗时间。

[0306] 图22显示了通过24周治疗的剂量调整案的示意图。如图22所示,在24周的治疗后,通过第24周(EOT),15名患者中的5名(33%)维持组合中100mg BID洛那法尼的剂量。维持100mg BID洛那法尼与利托那韦组合的患者表现出 $2.91 \log_{10}$ IU/mL的从BL到第24周的HDV RNA病毒载量平均下降。参见图23。在第24周时,这5名患者中的一名患者(患者3)实现了HDV-RNA阴性,并且在第24周一名患者的HDV-RNA病毒载量减少至32IU/mL(即, $1.51 \log_{10}$ IU/

mL) (检测下限是14IU/mL)。参见图24。

[0307] 在治疗的第8周,剂量上升至100mg BID洛那法尼与利托那韦组合的10名患者中的5患者下降至较低剂量。参见图23。通过24周,这些患者比维持100mg BID洛那法尼与利托那韦组合的剂量的患者表现出更低的HDV-RNA病毒载量下降。接受“部分”剂量上升(患者没有成功上升至100mg洛那法尼BID)、或没有接受从50mg BID洛那法尼与利托那韦的组合的剂量上升的剩余的5名患者表现出 $2.31\log_{10}$ IU/mL的从BL至第24周的HDV RNA病毒载量平均下降。

[0308] 在第24周,53%的患者观察到ALT值正常化。如图25显示,所有15位患者在基线时具有升高的ALT值,但仅有7位患者在第24周具有升高的ALT。如以下表18显示,患者主要经历了1-2级GI不良事件。表18显示在24周研究期间至少一次经历特定等级GI AE的患者数目。最常见的AE是间歇性腹泻,1-2级。没有观察到4级AE。

表18

不良事件	1级	2级	3级	4级
恶心	7	6	0	0
腹泻	15	7	2	0
无力	3	3	1	0
厌食	7	6	0	0
体重减轻	8	5	0	0
呕吐	4	1	0	0

实例15.用洛那法尼疗法诱导治疗后ALT发作

[0309] 此实例描述了在不同治疗方案(如以上实例12中描述的方案)中,用12或24周的洛那法尼治疗的患者中治疗后的ALT发作及其结果。分析在以洛那法尼的不同剂量、在一些情况下与利托那韦和/或聚乙二醇化的干扰素 α 组合接受洛那法尼持续12周或24周之后具有可检测的HDV RNA的二十七(27)名患者。治疗后ALT发作定义为ALT升高至>2倍基线ALT水平。

[0310] 迄今为止,27名患者中有5名(18.5%)经历了治疗后ALT发作。在12-24周内,这些治疗后发作(中等ALT 190U/L,范围110-1355U/L)导致ALT正常化以及HDV RNA阴性。这5名患者来自以下洛那法尼治疗组:

- 患者A-001-5。给予200mg BID洛那法尼持续12周(图26);
- 患者A-001-1。给予300mg BID洛那法尼持续12周(图27);
- 患者A-002-3。给予100mg BID洛那法尼与50mg BID利托那韦组合持续12周(图28);
- 患者A-002-14。给予75mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦组合持续12周,随后给予另外的聚乙二醇化的干扰素 α 持续12周(图29);以及
- 患者A-002-23。给予50mg BID洛那法尼与100mg BID利托那韦组合持续24周(图30)。

[0311] 一名患者(患者A-002-3)清除了HBV DNA并随后清除了HBsAg。参见图28。两名其他患者(患者A-001-5和患者A-002-23)表现出2对数或更大的HBV DNA下降。参见图26和图30。在开始洛那法尼治疗之后,所有5名患者表现出HDV RNA的快速初始下降;这些迅速的初始

下降最终随着在与降低的洛那法尼暴露相关的疗法后(由于剂量减少或过度GI副作用过度)的逐渐升高。

[0312] 如图26中说明,在患者A-001-5中,用洛那法尼(200mg BID)的12周疗程导致ALT发作并且抑制HDV RNA至检测不到的水平。通过用洛那法尼(50mg BID)和利托那韦(100mg BID)治疗的第二疗程抑制HDV病毒载量(在约第50周)的后续升高。如图26显示,在该患者中HDV变得检测不到,并且当在132周测量时,患者仍然显然无病毒。令人惊讶的是,HBV VL(即,HBV DNA水平)也从约4对数IU/mL的基线抑制至大约1.5对数IU/mL(即,低于LOQ)。参见图26。

[0313] 如图27中说明,在患者A-001-1中,用洛那法尼(300mg BID)的12周疗程导致ALT发作并且抑制HDV RNA低于约3对数(第30-54周)。观察到HDV VL的上升(例如,第78周),并通过用低剂量洛那法尼疗法(50mg BID)和利托那韦(100mg BID)的第二疗程抑制。ALT发作后,HBV DNA水平的瞬时升高也受到抑制。当在125周测量时,患者仍然显然无病毒。

[0314] 如在图28中说明,在患者A-002-3中,用洛那法尼(100mg BID)和利托那韦(50mg BID)治疗约10周,随后用洛那法尼(150mg QD)和利托那韦(50mg BID)治疗2周导致ALT发作。HDV RNA和HBV DNA水平下降至检测不到的水平。当在95周测量时,患者仍然显然无病毒。

[0315] 如在图29中说明,在患者A-002-14中,如图中显示的用洛那法尼、利托那韦和聚乙二醇化的干扰素 α 的24周疗程导致ALT发作,并将HDV RNA VL从大于6对数IU/mL抑制至低于检测的定量限(即,小于3.2对数IU/mL)。

[0316] 如在图30中说明,在患者A-002-23中,用洛那法尼(50mg BID)和利托那韦(100mg BID)的24周疗程导致ALT发作,并将HDV RNA抑制至大约0对数IU/mL。

[0317] 本文提供的数据表明,短期的洛那法尼疗程可能有助于慢性乙型肝炎中的免疫反应性的有效重置和激活,令人惊讶的是其在某些情况下可能会传播至HBV。因此,用洛那法尼疗法实现HDV阴性至少有两条途径:首先,在疗程中,洛那法尼诱导的进行性抑制至HDV阴性,其中ALT正常化(更经典的抗病毒方法),并且其次,洛那法尼诱导的抗HDV ALT发作,其在治疗后发生并导致HDV清除。

实例16.洛那法尼-利托那韦-共聚合物组合物的制备

(A) 1:1:2共沉淀物

[0318] 通过在室温搅拌,将5.0克的利托那韦、5.47克的洛那法尼、和10.0克的聚维酮K30溶解在600mL的二氯甲烷中。将该溶液使用GB22型Yamato实验室喷雾干燥器,用以下操作参数进行喷雾干燥:内部喷嘴直径711 μ m;泵速率12-14mL/min;入口温度60°C;出口温度NMT 45°C;雾化空气压力0.15MPa、以及空气流速0.5m³/min。对于在喷雾溶液中的20.47g固体,将15.9g在接收瓶中收集,产率为77%。喷雾溶液中的总固体是3% (w/v)。

(B) 1:2:3共沉淀物

[0319] 通过在室温搅拌,将6.5克的利托那韦-洛那法尼-聚维酮(1:1:2)的共沉淀物(A)(其对应于1.6克的利托那韦、1.6克的洛那法尼、和3.3克的聚维酮K30)、另外的1.6克的利托那韦(利托那韦的总量为3.2克)、以及另外的1.5克的聚维酮K30(聚维酮K30的总量为4.8克)溶解于300mL的二氯甲烷中。将该溶液使用GB22型Yamato实验室喷雾干燥器,用以下操作参数进行喷雾干燥:内部喷嘴直径711 μ m;泵速率12-14mL/min;入口温度60°C;出口温度

NMT 45°C; 雾化空气压力0.15MPa、以及空气流速0.5m³/min。对于在喷雾溶液中的9.6g固体, 将5.6g在接收瓶中收集, 产率为58%。喷雾溶液中的总固体是3% (w/v)。

(C) 1:1:5共沉淀物

[0320] 通过在室温搅拌, 将7.5克的利托那韦-洛那法尼-聚维酮(1:1:2)的共沉淀物(A) (其对应于1.9克的利托那韦、1.9克洛那法尼、和3.8克的聚维酮K30)、和另外的5.0克的聚维酮K30 (聚维酮K30的总量为8.8克) 溶解于390mL的二氯甲烷中。将该溶液使用GB22型Yamato实验室喷雾干燥器, 用以下操作参数进行喷雾干燥: 内部喷嘴直径711μm; 泵速率12-14mL/min; 入口温度60°C; 出口温度NMT 45°C; 雾化空气压力0.15MPa、以及空气流速0.5m³/min。对于在喷雾溶液中的12.5g固体, 将8.8g在接收瓶中收集, 产率为70%。喷雾溶液中的总固体是3% (w/v)。

(D) 与HPMC聚合物的1:1:2共沉淀物

[0321] 通过在室温搅拌, 将2.5克的利托那韦、2.61克的洛那法尼、和5.0克的羟甲基纤维素(HPMC) 溶解于340mL的二氯甲烷中。将该溶液使用GB22型Yamato实验室喷雾干燥器, 用以下操作参数进行喷雾干燥: 内部喷嘴直径711μm; 泵速率12-14mL/min; 入口温度60°C; 出口温度NMT 45°C; 雾化空气压力0.15MPa、以及空气流速0.5m³/min。对于在喷雾溶液中的10.1g固体, 将7.2g在接收瓶中收集, 产率为71%。喷雾溶液中的总固体是3% (w/v)。

洛那法尼-利托那韦-共聚合物组合物的分析

[0322] 通过X射线粉末衍射(XRPD)验证(A) - (D)中的每种共沉淀物的无定形状态。使用具有Lynxeye检测器、CuKα辐射($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)的布鲁克(Bruker)D2 Phaser X射线衍射仪, 通过X射线衍射验证衍射图。在5-55°2θ范围内进行采集, 增量为0.05°2θ, 阶跃时间为1.0s, 开口缝隙为0.6mm, 检测器窗口为2.5mm。使用小容量样品架分析样品, 并在分析过程中保持15rpm的恒定旋转。图31是无定形1:1:2、1:2:3、和1:1:5利托那韦-洛那法尼-共聚物的粉末X射线图, 该利托那韦-洛那法尼-共聚物与聚维酮作为共聚物共沉淀。与无定型固体形式的特征一致, 无定形1:1:2、1:2:3、和1:1:5共沉淀物不显示结晶衍射峰。具有HPMC的无定形1:1:2共沉淀物也不显示结晶衍射峰(数据未显示)。

[0323] 通过热重分析(TGA)验证来自喷雾干燥材料的残余溶剂。使用TA仪器Q50热重分析仪以25°C至200°C的温度范围以10°C min⁻¹的扫描速度进行分析。将样品在氮气吹扫下(60mL min⁻¹)在铂敞口盘中加热。

[0324] 图32A说明了作为温度的函数的样品重量(以原始重量的百分比计)。此材料表现出明显的体重减轻步骤。在25°C与100°C之间的温度下的第一步(失重4.8%-5.6%)对应于挥发性化合物(水和二氯甲烷)的损失, 随后在约180°C开始材料分解。应采用使用更复杂技术如气相色谱对残留溶剂进行鉴定和定量, 以确保对ICH Q3C指南的依从性。

[0325] 图32B比较了具有相似的API(活性药物成分)组成但是不同的聚合物的样品, 含有1:1:2利托那韦-洛那法尼-聚维酮的样品以及含有1:1:2利托那韦-洛那法尼-HPMC的样品。如图32B所示, 含有HPMC的样品含有1.7%的挥发物, 与4.8%含有聚维酮的样品相比低得多。这种差异可能与聚维酮比HPMC的较高的吸湿性和/或二氯甲烷亲和力有关。

实例17.示例性共同疗法剂量

[0326] 为了说明而非限制, 此实例提供对于洛那法尼-利托那韦共同疗法和对于洛那法尼-干扰素λ共同疗法的示例性剂量。对于洛那法尼-利托那韦共同疗法, 示例性剂量包括以

下组合(参考表19):L1+(R1或R2或R3),其中L1和R来自同一行。

表19

L1	R1	R2	R3
25BID	50BID	75BID	100BID
50BID	50BID	75BID	100BID
75BID	50BID	75BID	100BID
100BID	50BID	75BID	100BID
50QD	50QD	75QD	100QD
75QD	50QD	75QD	100QD
100QD	50QD	75QD	100QD
50QD	50BID	75BID	100BID
75QD	50BID	75BID	100BID
100QD	50BID	75BID	100BID

[0327] 对于洛那法尼-干扰素 λ 共同疗法,用于说明而非限制的示例性剂量包括以下组合(参考表20):

表20

洛那法尼剂量	干扰素 λ 剂量
50mg BID	120mcg QW
75mg BID	120mcg QW
100mg BID	120mcg QW

[0328] 在本说明书中引用的所有出版物和专利都通过引用并入本文,就好像每个单独的出版物或专利被确切地并单独地指示为通过引用结合,并且通过引用并入本文从而结合引用的出版物披露和描述这些方法和/或材料。

[0329] 应该理解,虽然本发明已通过某些方面、实施例、和可选特征进行了具体公开,但是本领域技术人员可以采取对此类方面、实施例和可选特征的修改、改进和变化,并且此类修改、改进和变化被认为是在本披露的范围内。

[0330] 本文已经宽泛地和概括地对本发明进行了说明。落在总披露内容之内的更窄的种类和亚属的分类中的每个也形成了本发明中的一部分。此外,当本发明的特征或方面以马库什组(Markush group)描述时,本领域技术人员应意识到本发明还由此描述马库什组的任何单个个体或亚组个体。

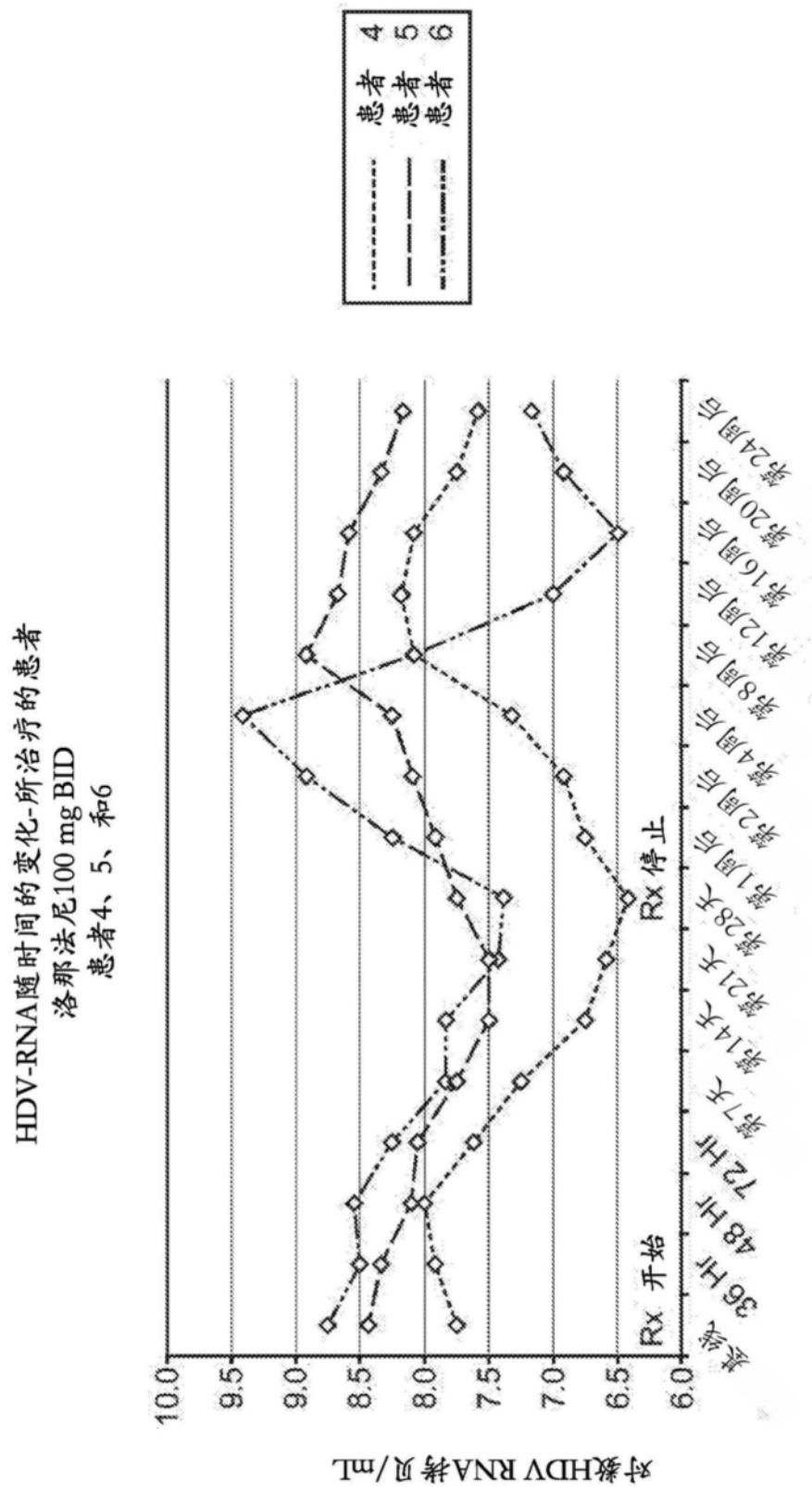


图1

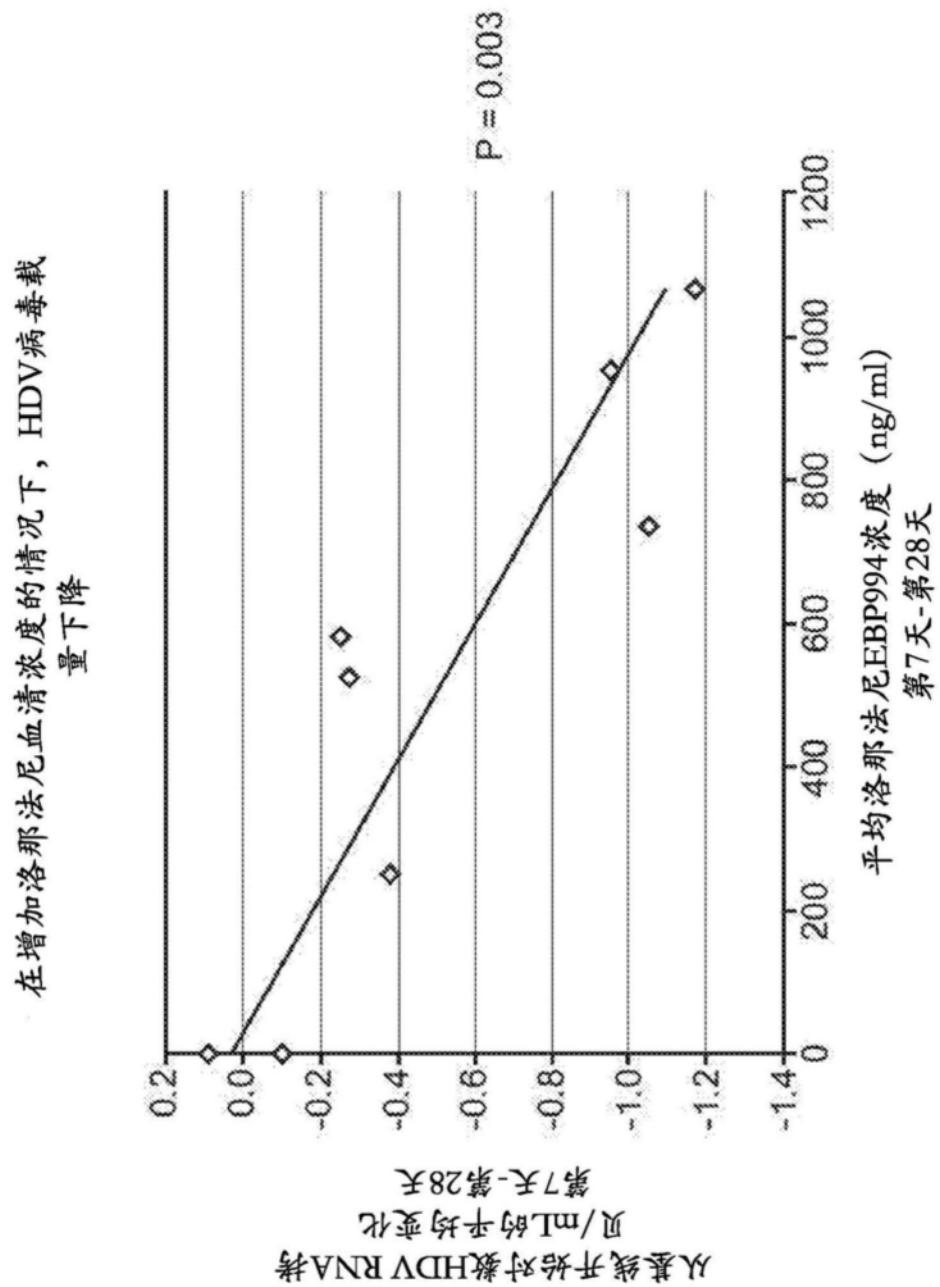


图2

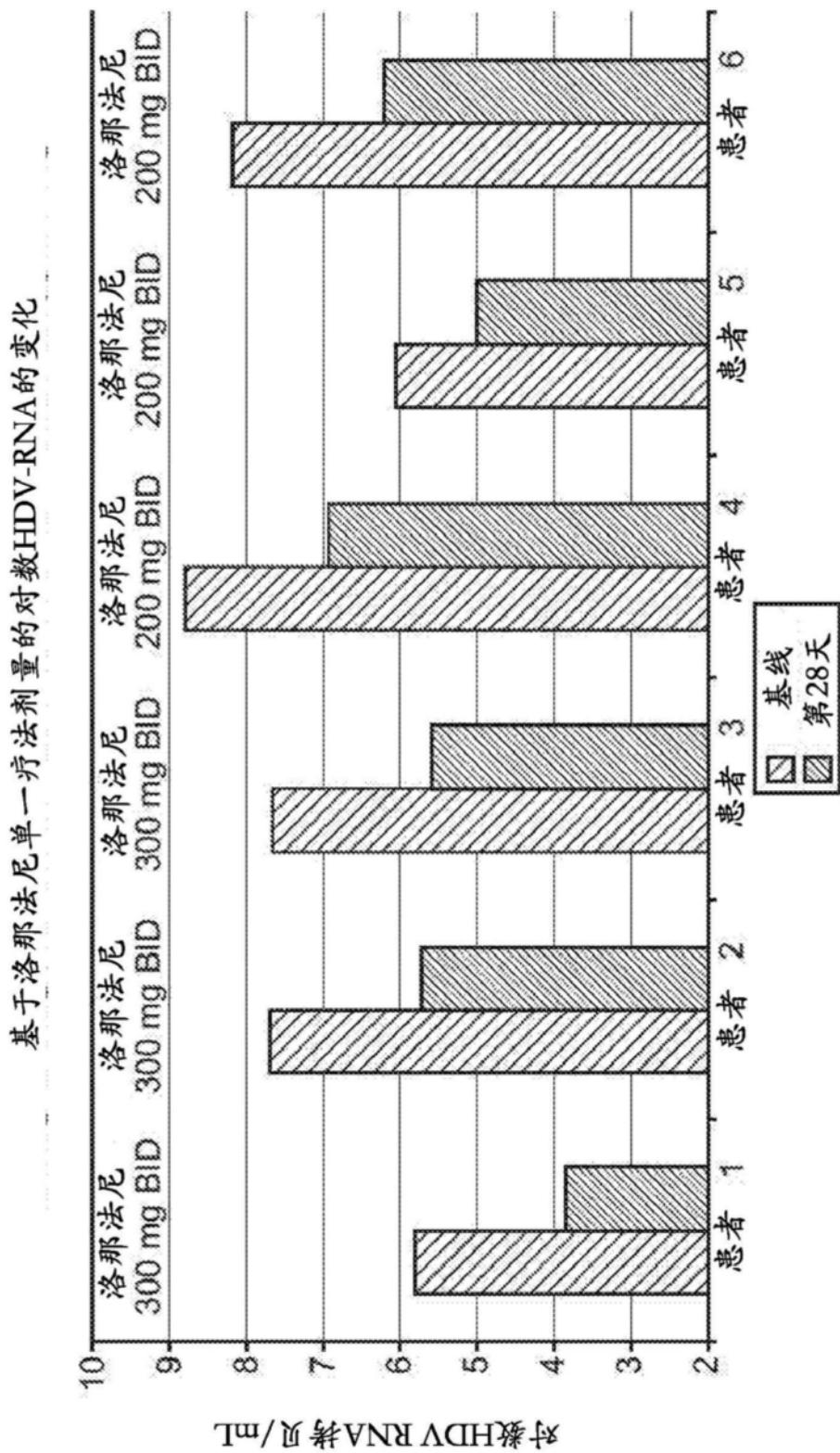


图3

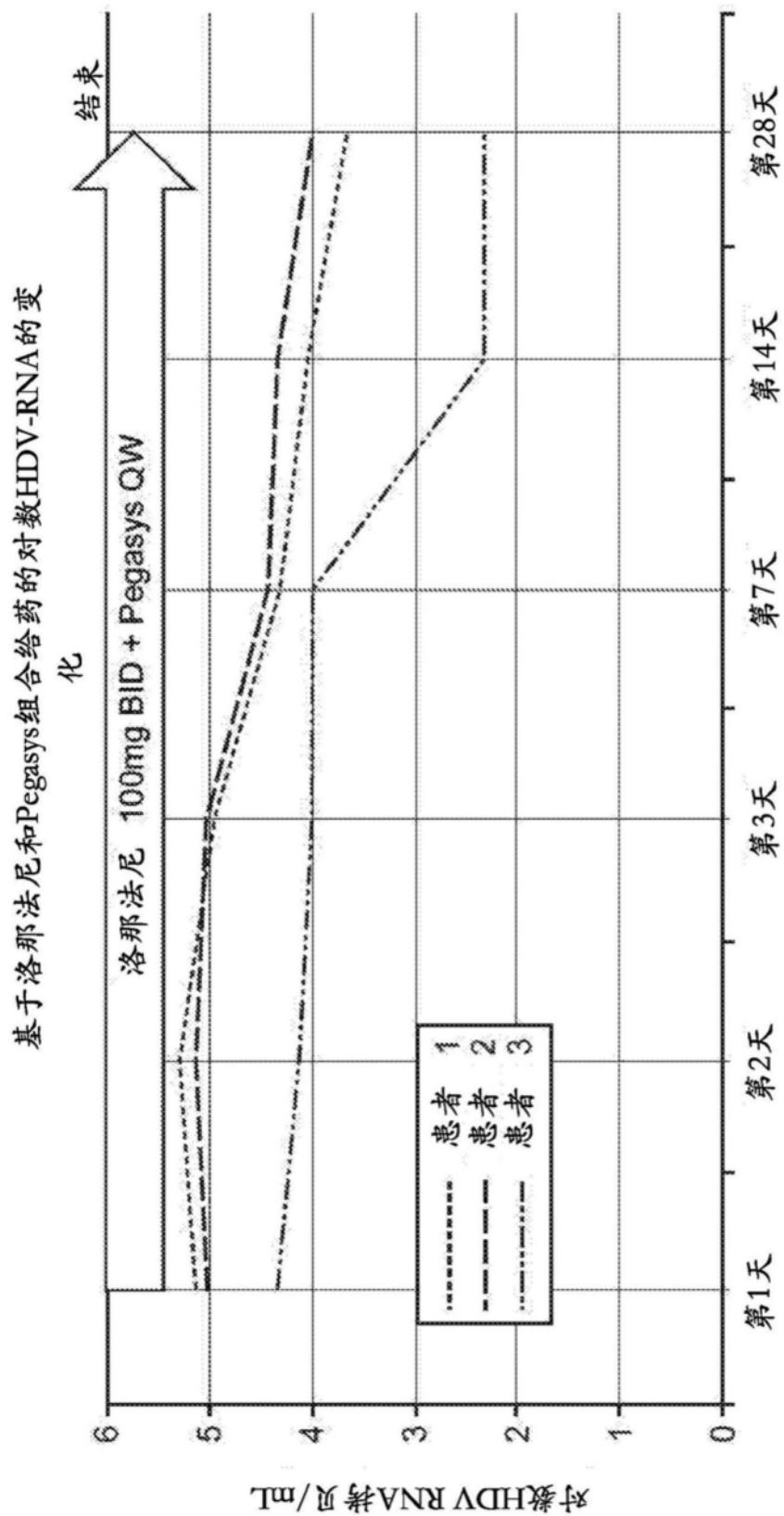
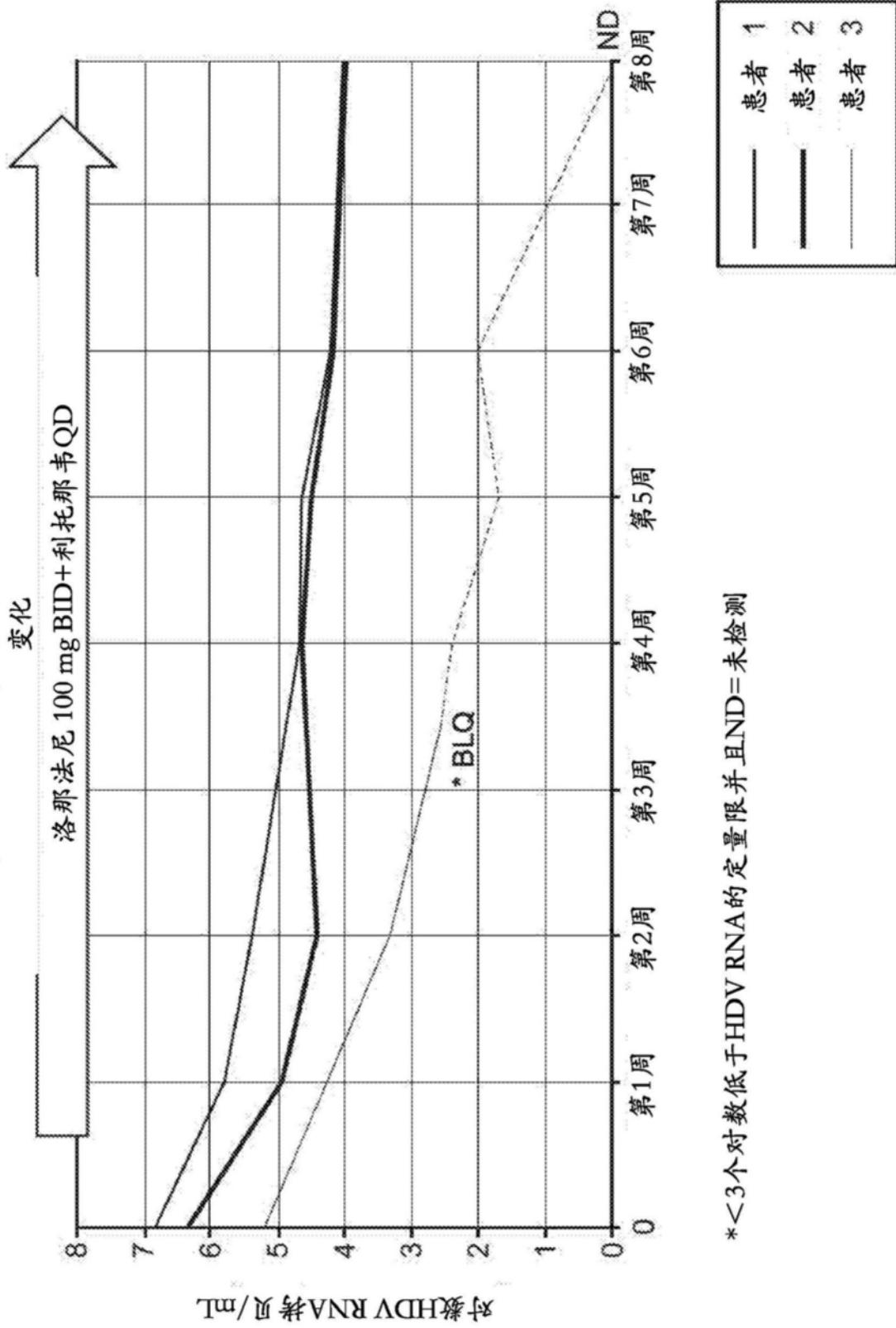


图4

基于洛那法尼和利托那韦组合给药的对数HDV-RNA的变化



*<3个对数低于HDV RNA的定量限并且ND=未检测

图5

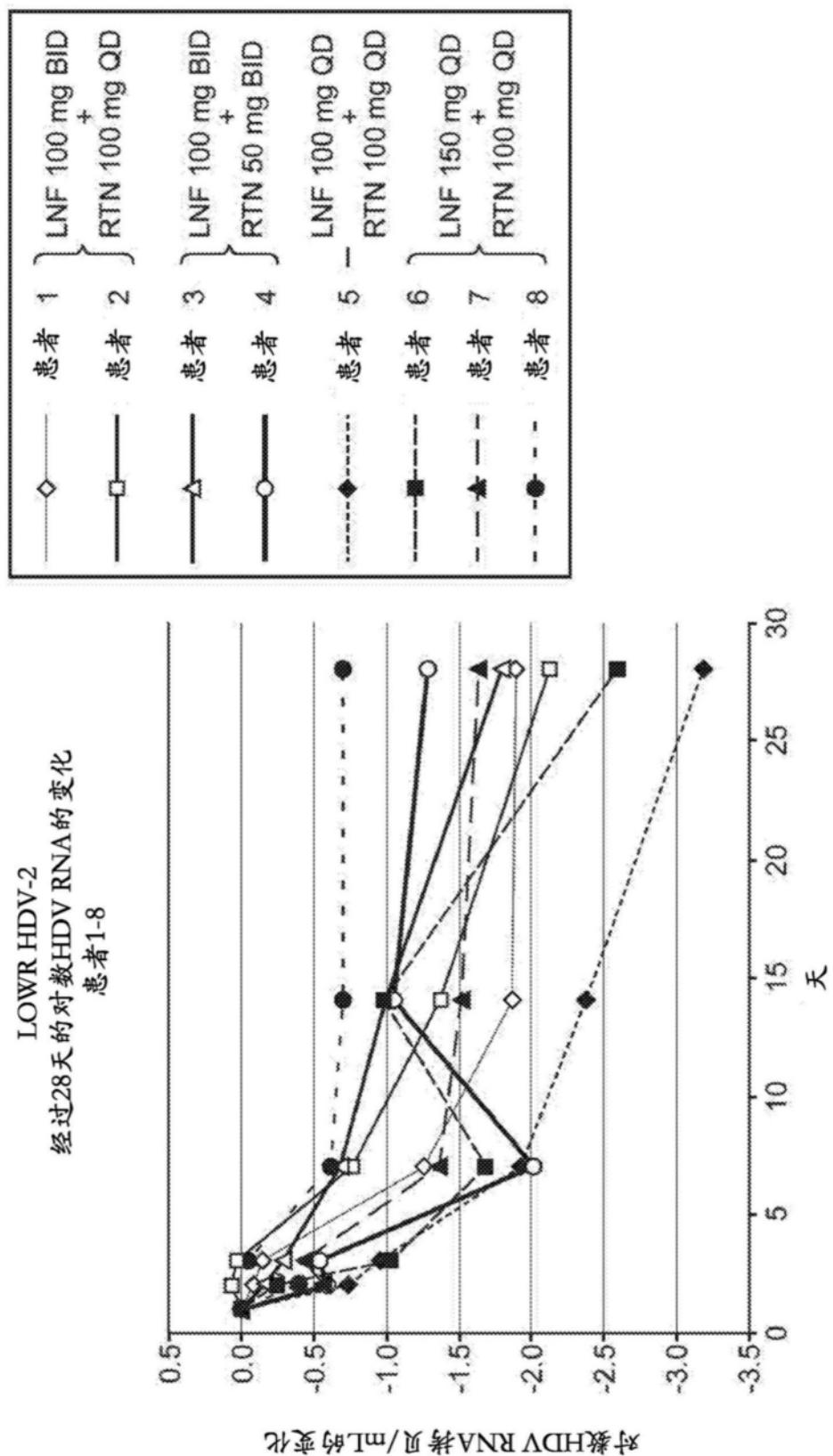


图6A

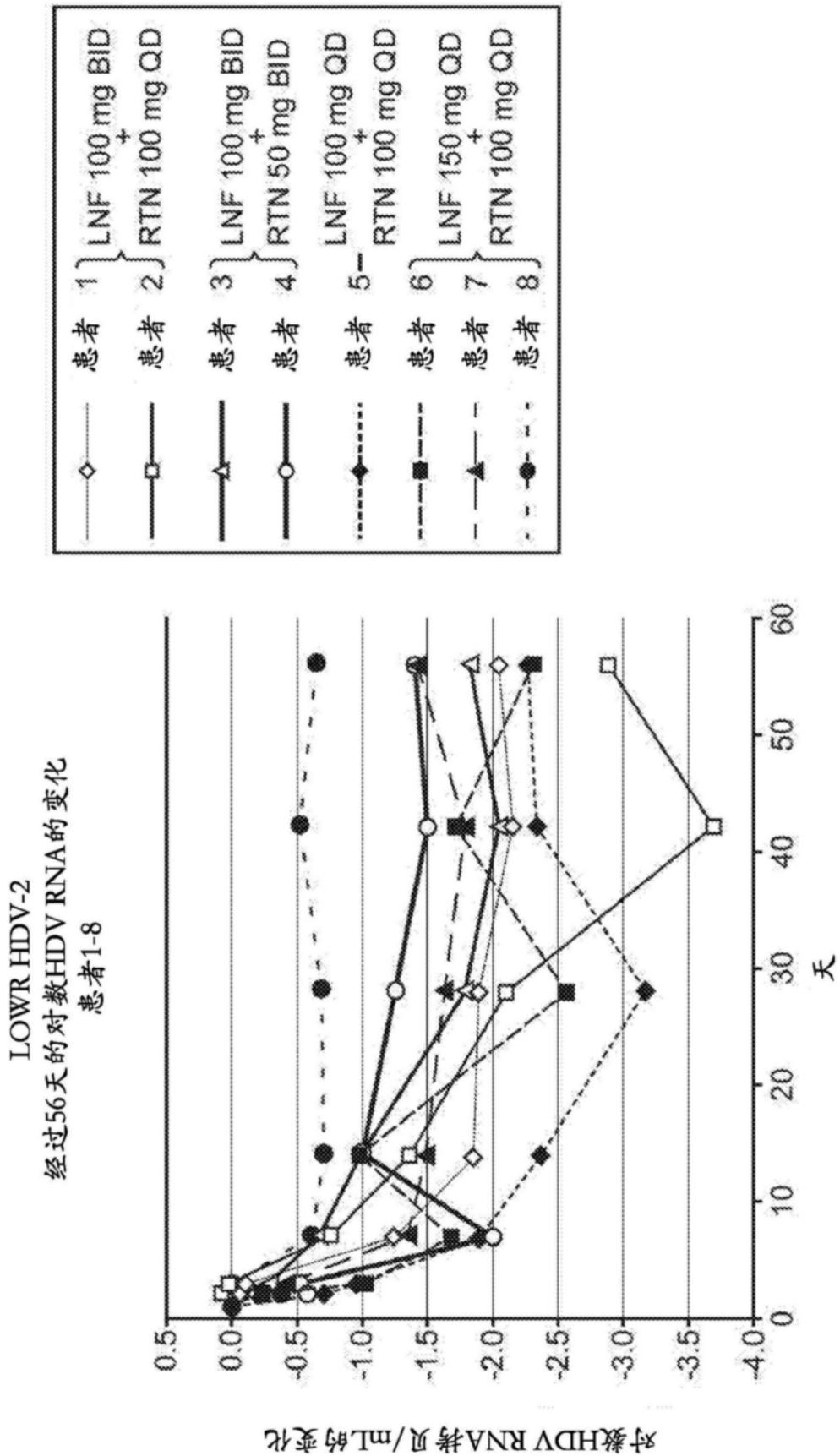


图6B

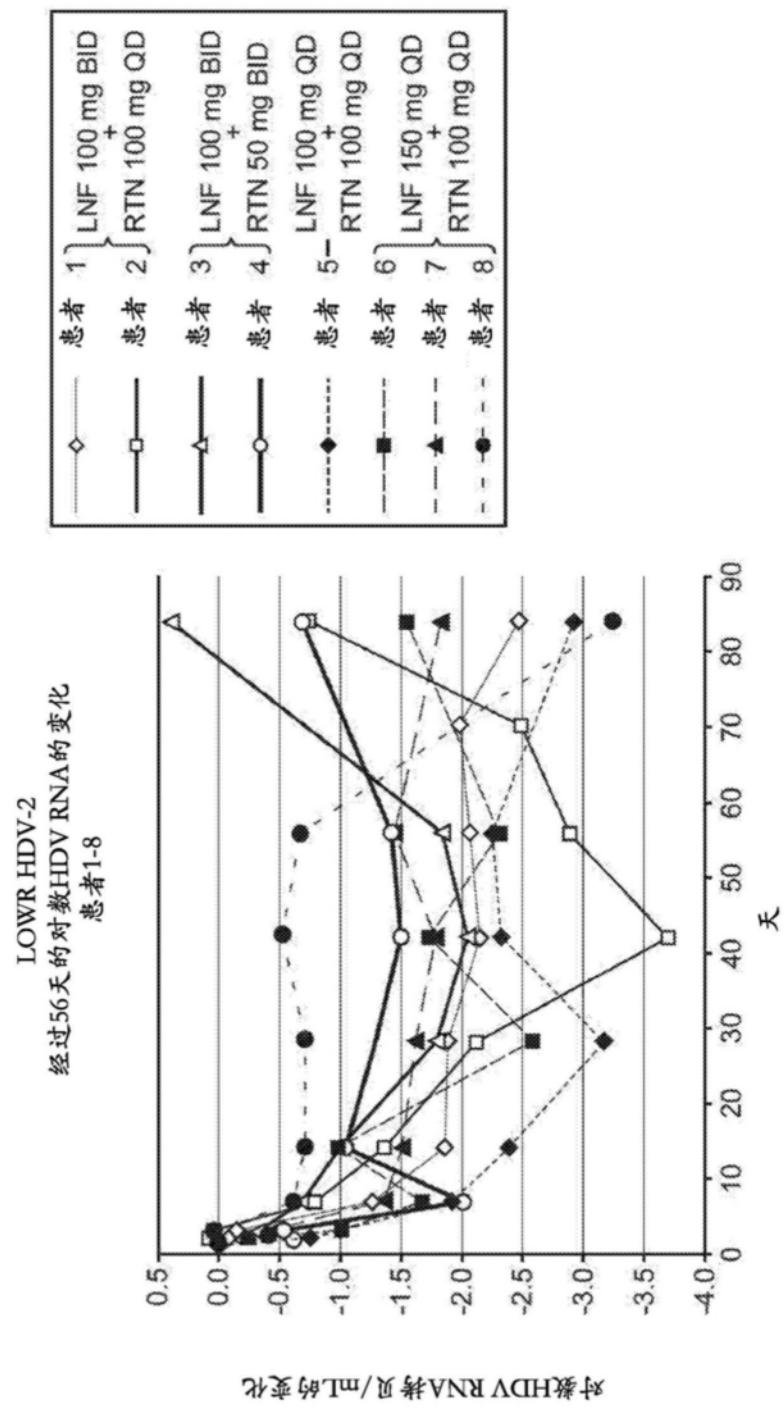


图6C

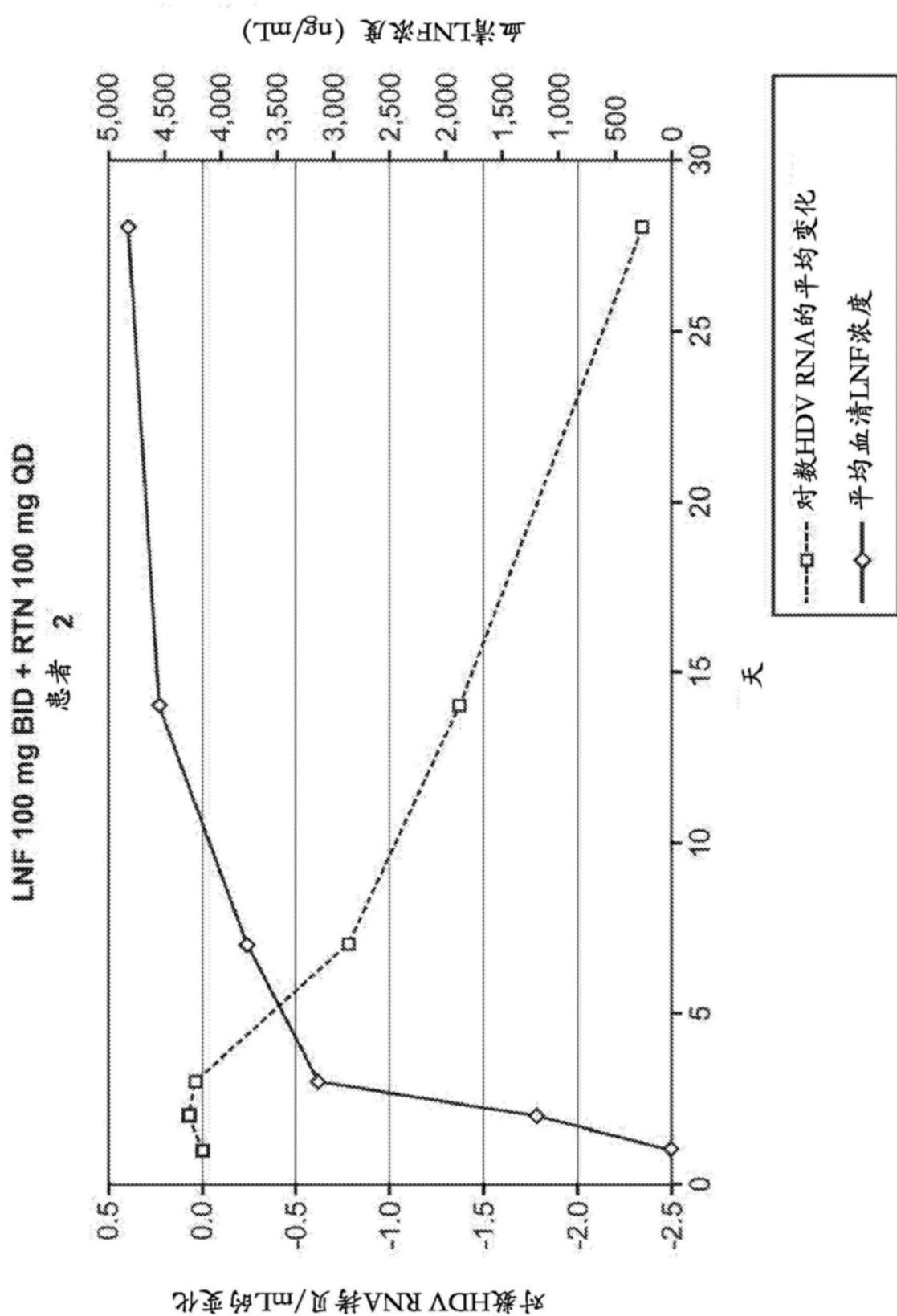


图7

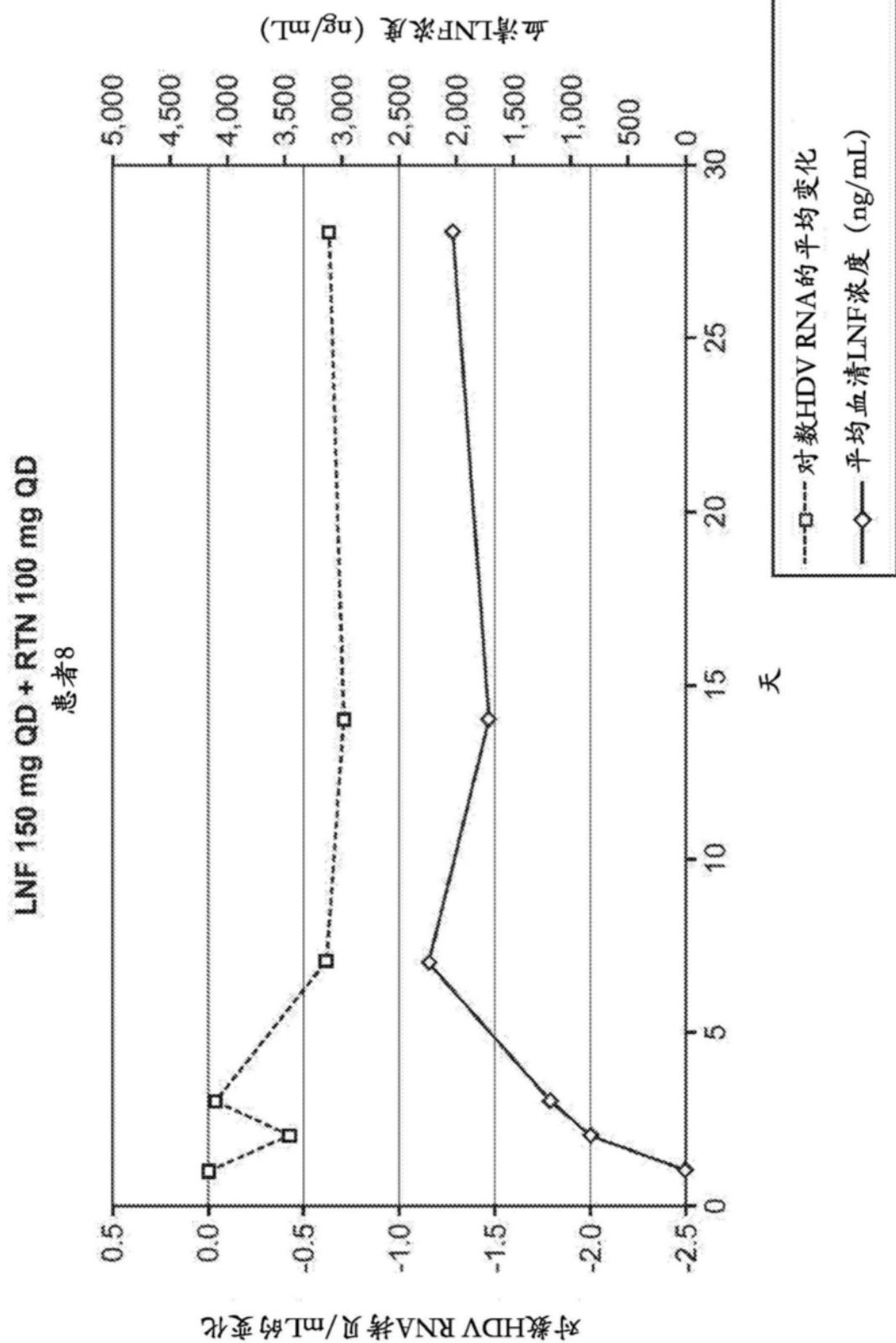


图8

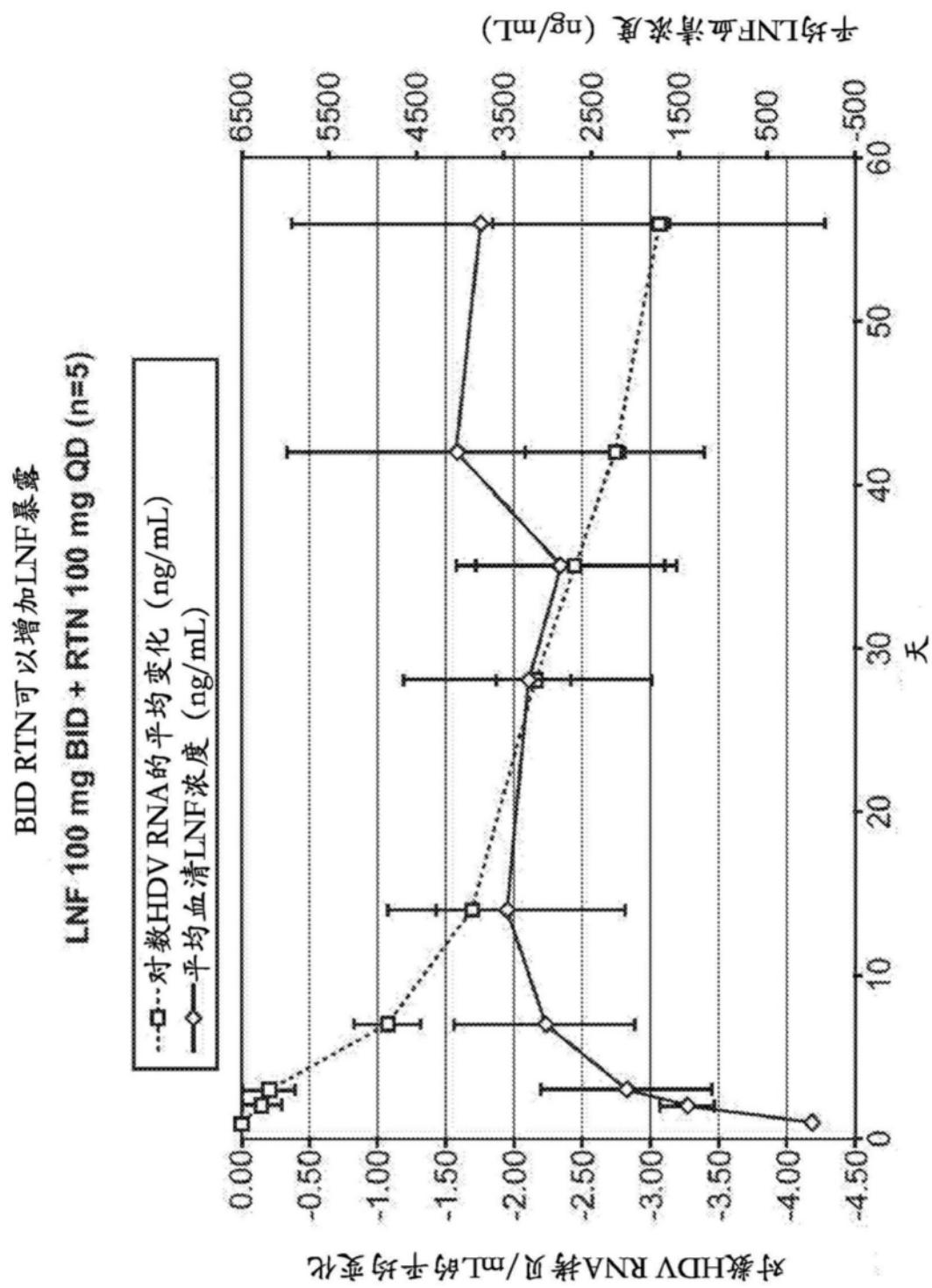


图9

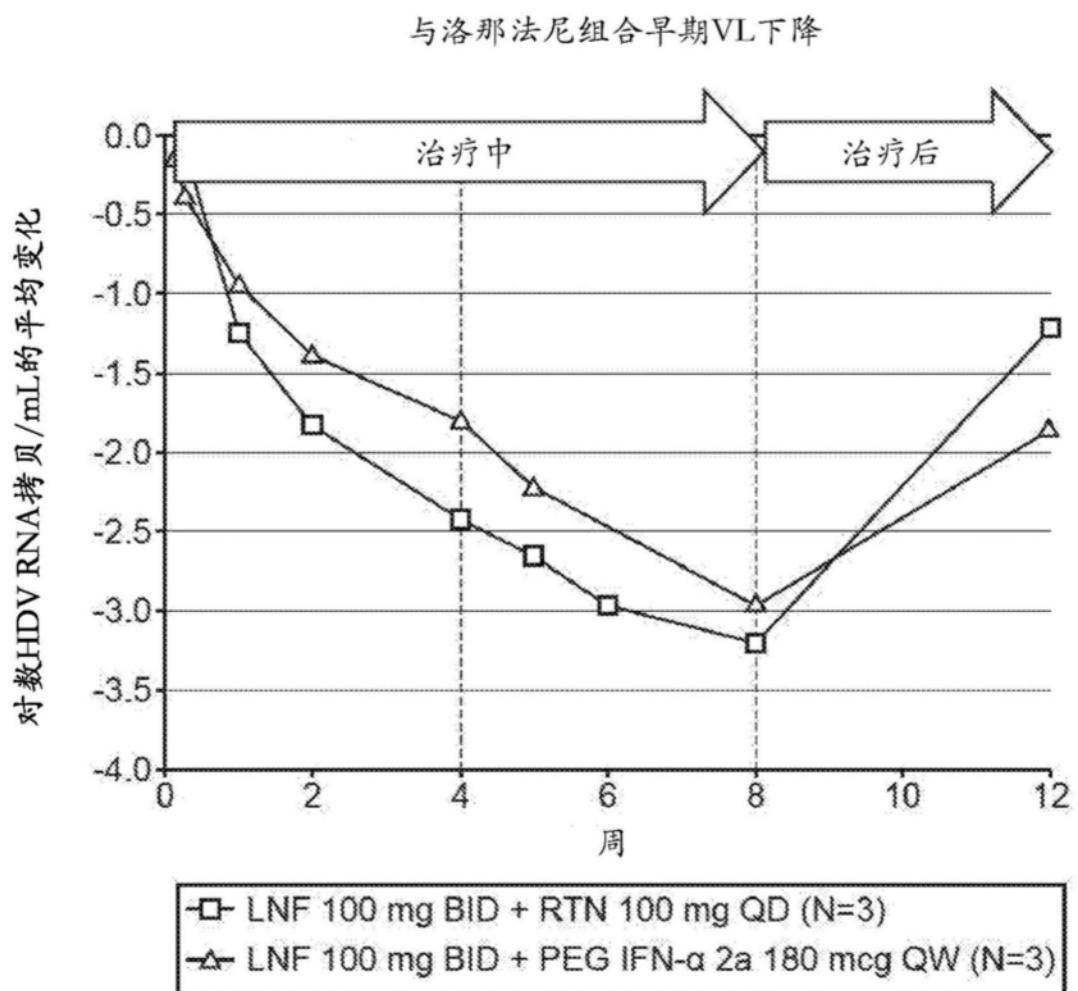


图10

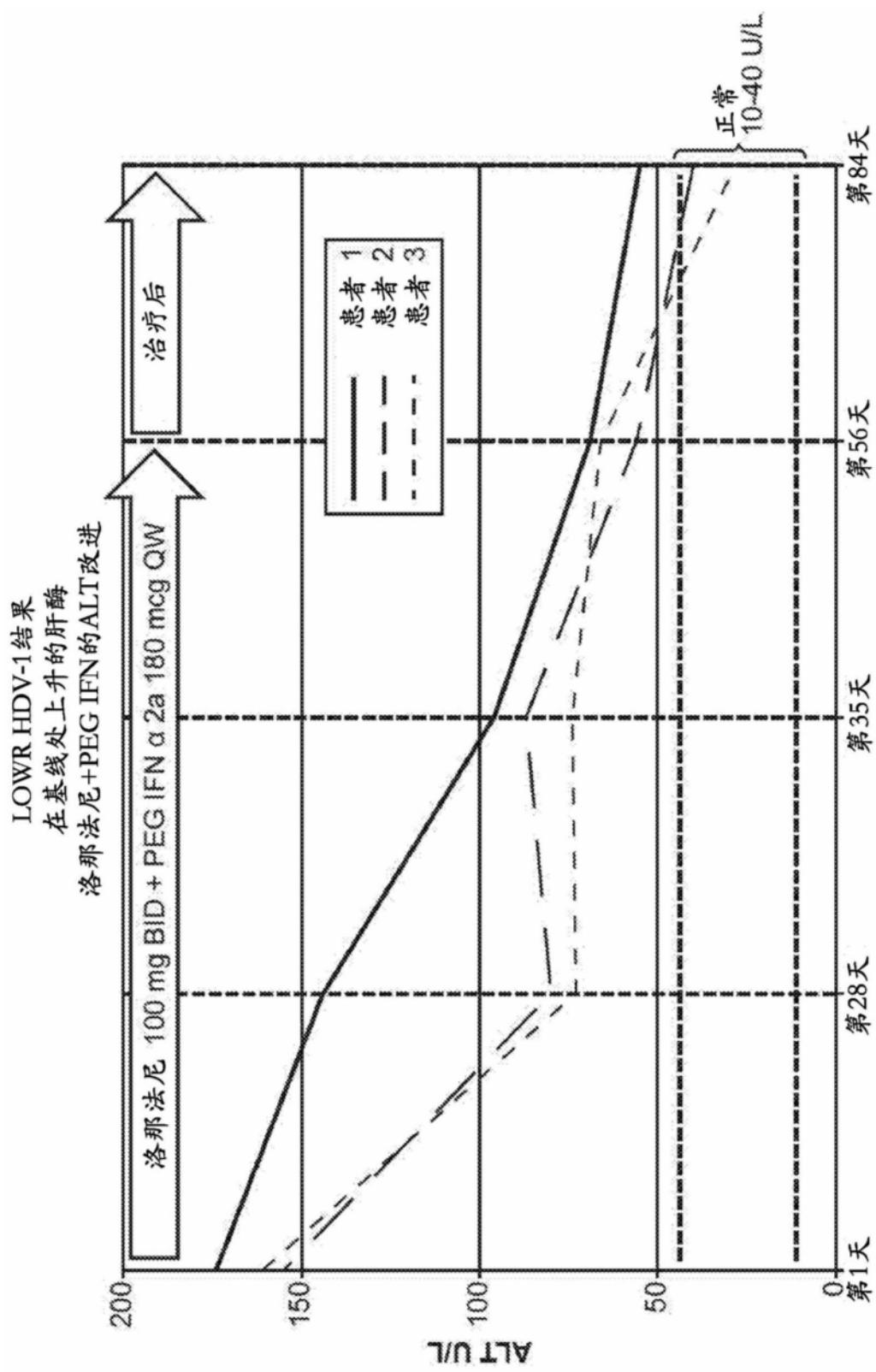


图11

LNF 75 mg BID + RTN 100 mg BID

患者 13 患者 14 患者 15

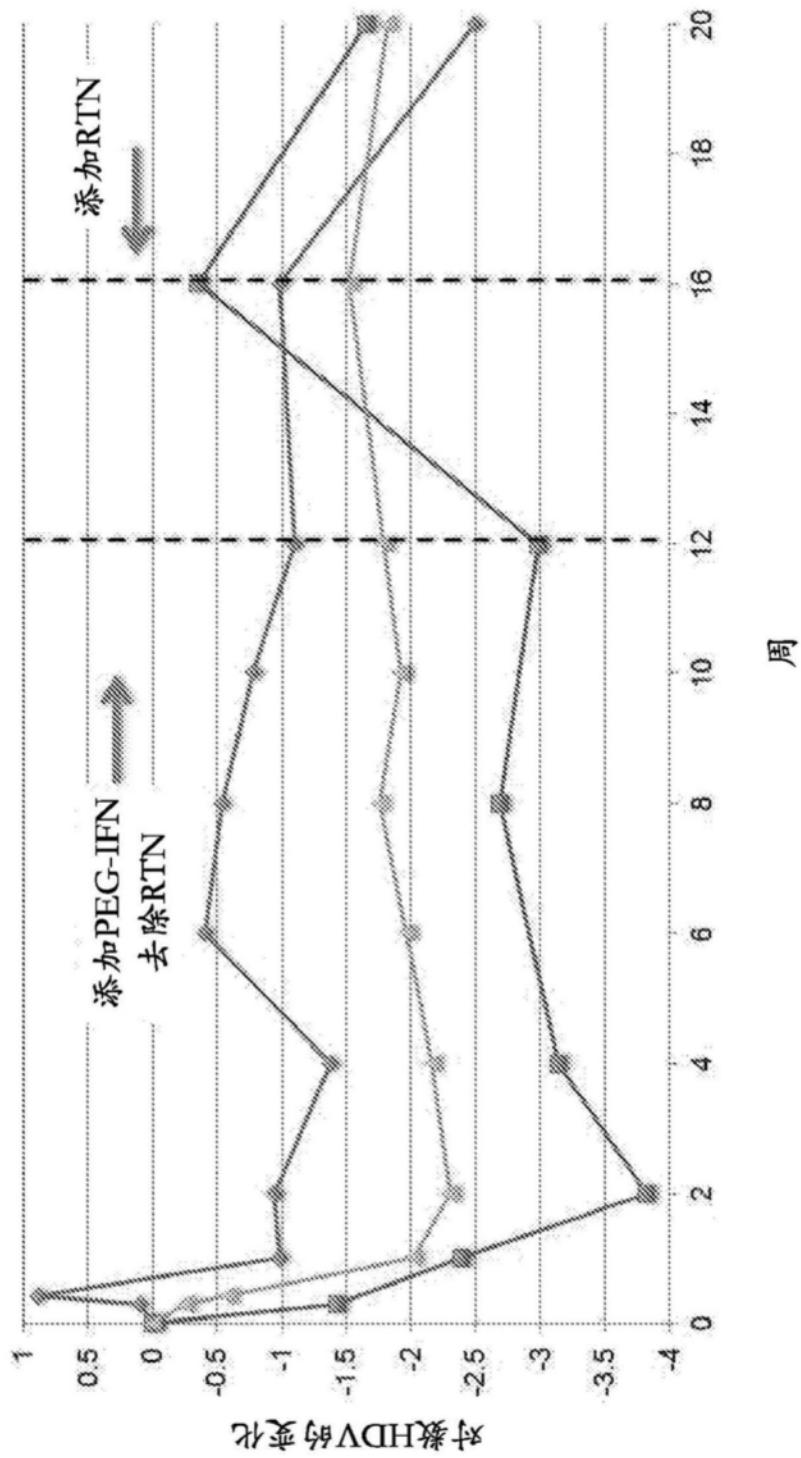


图12

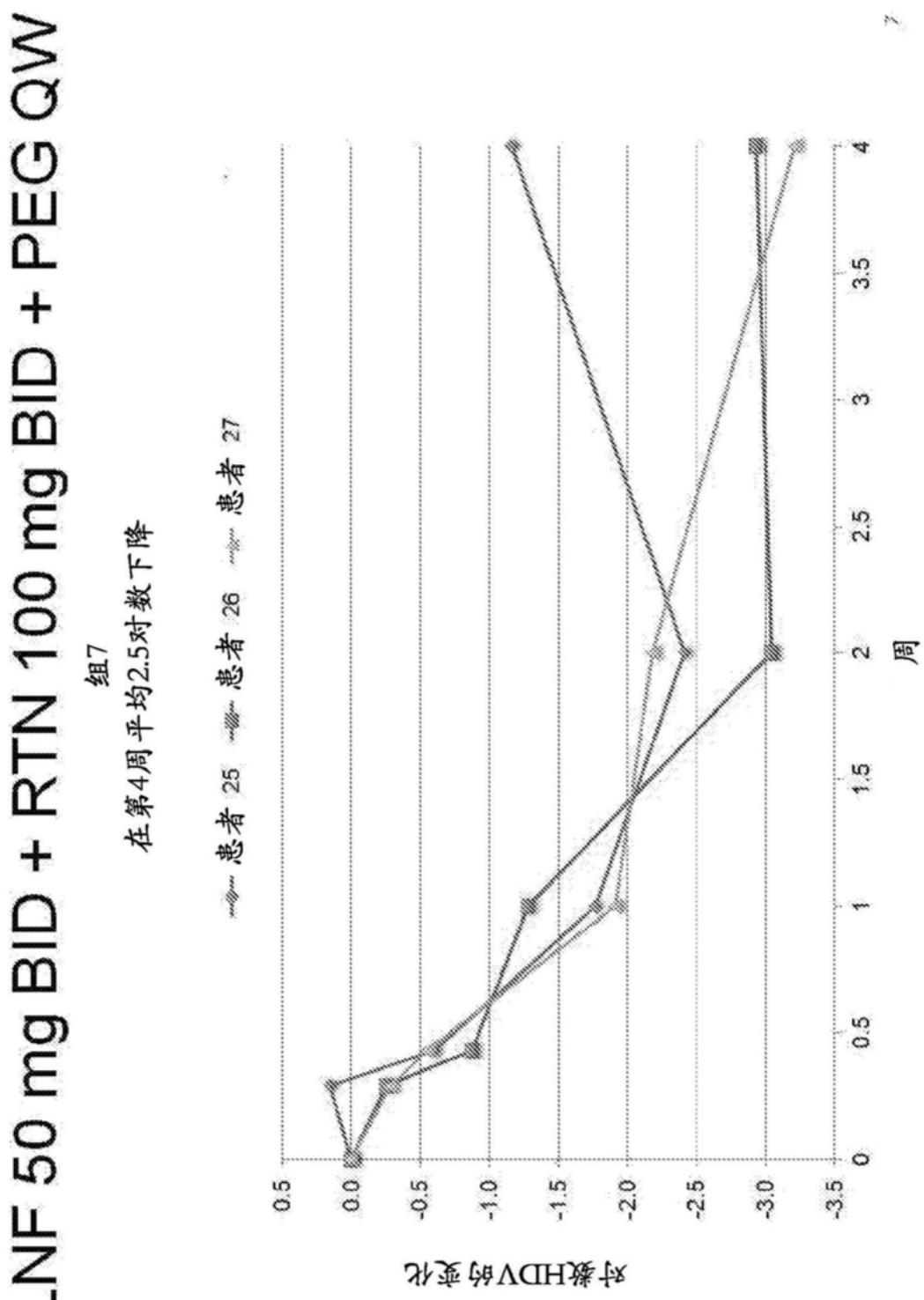


图13

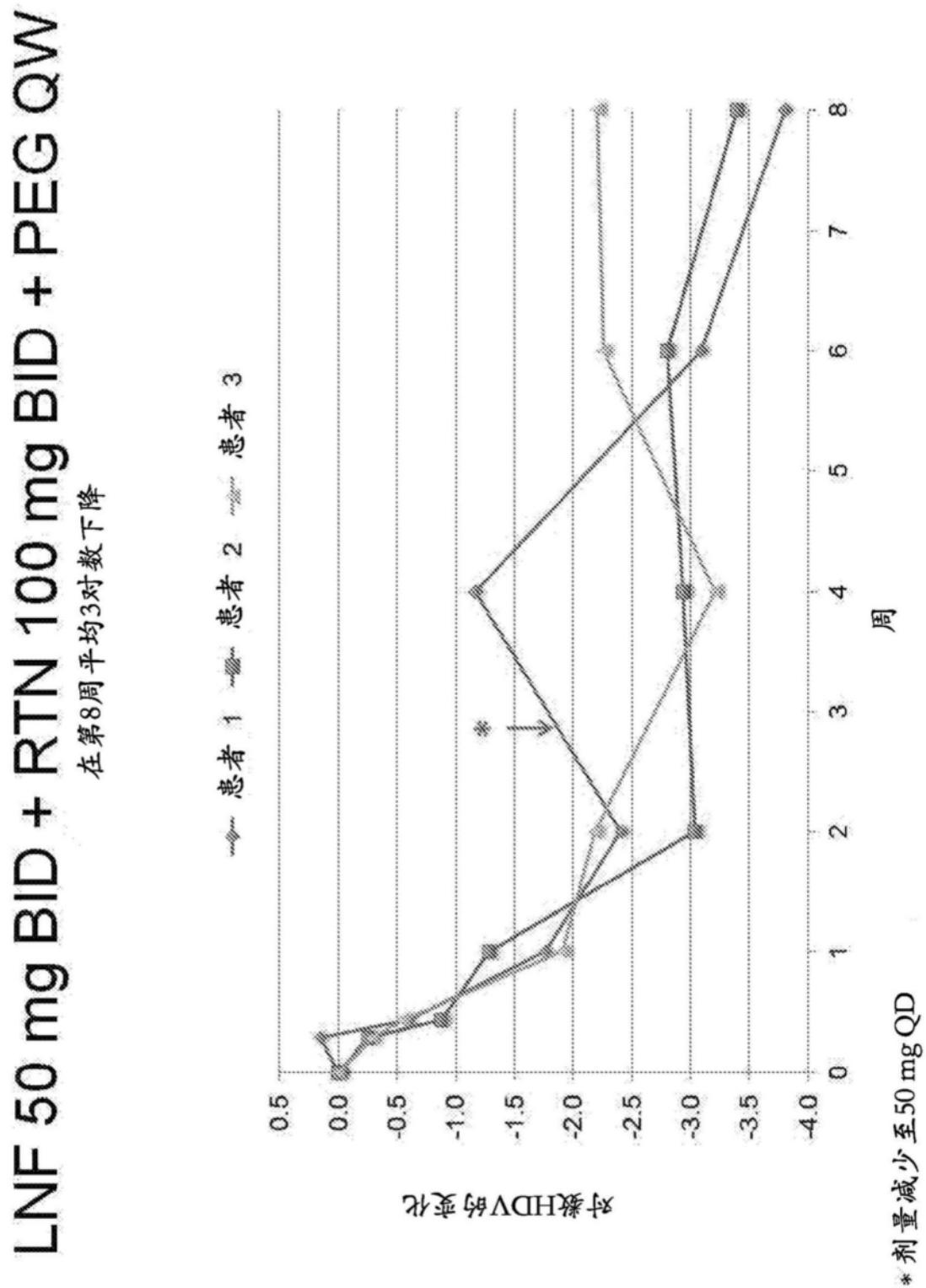


图14

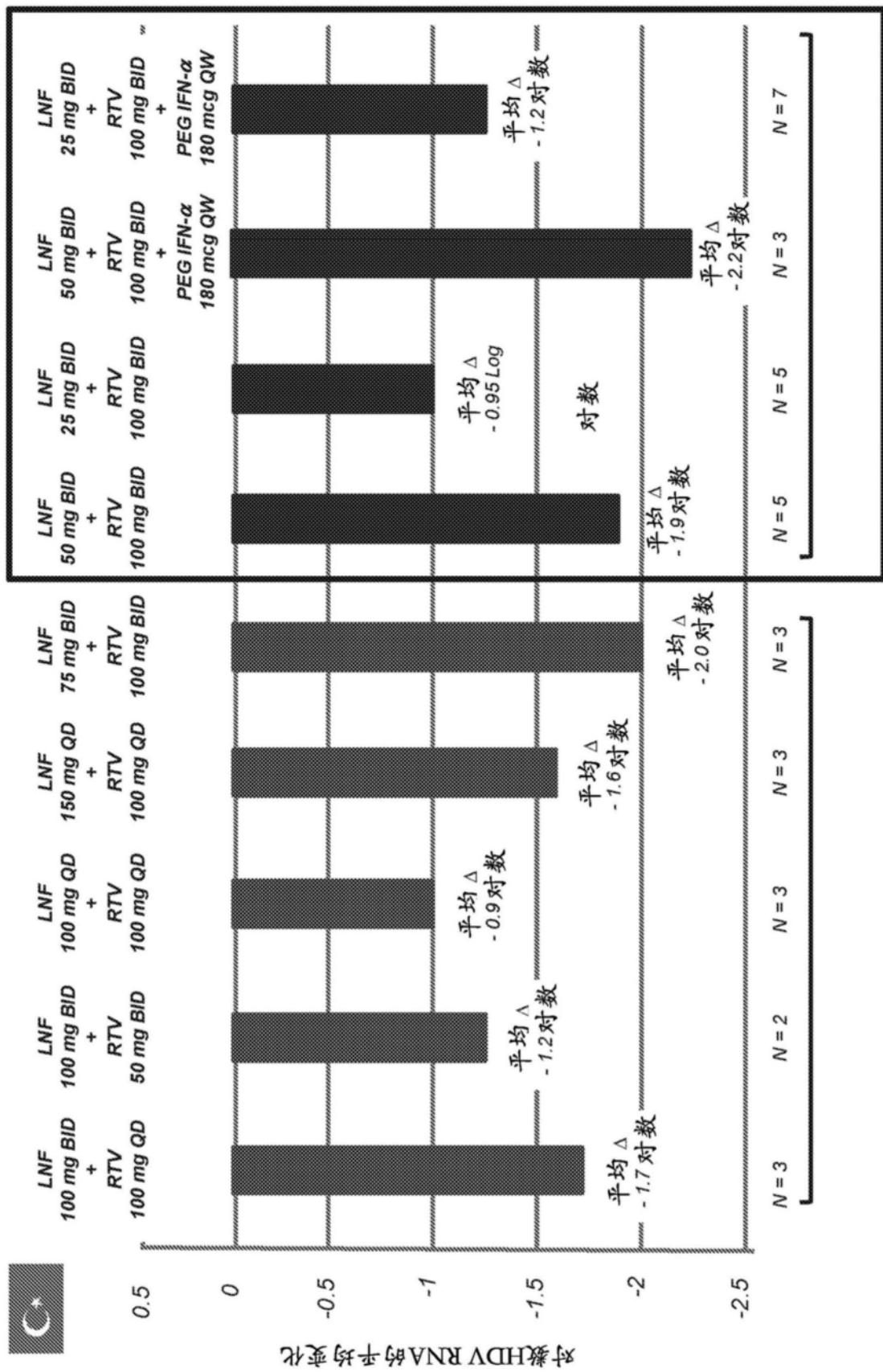


图15A

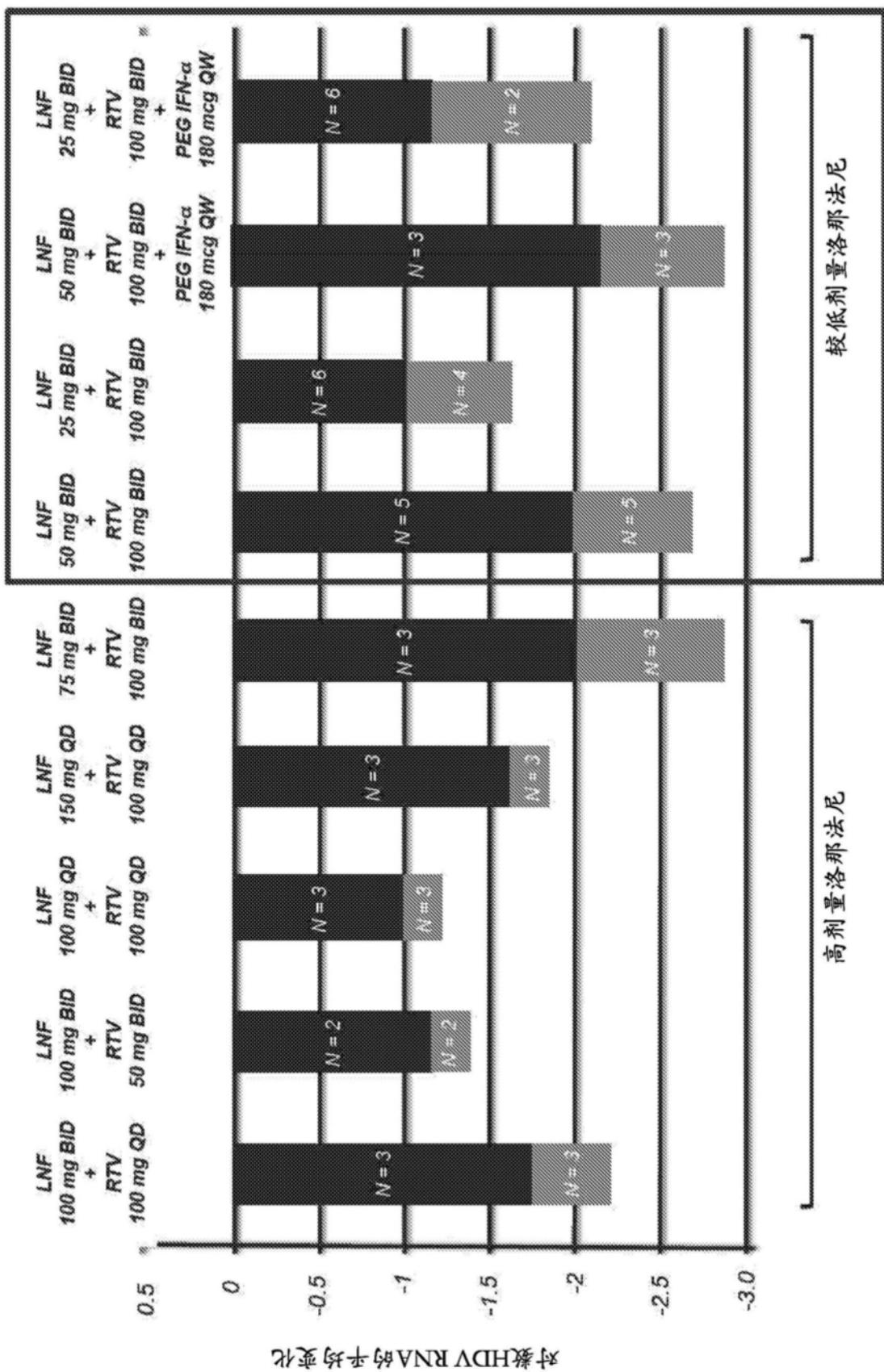


图15B

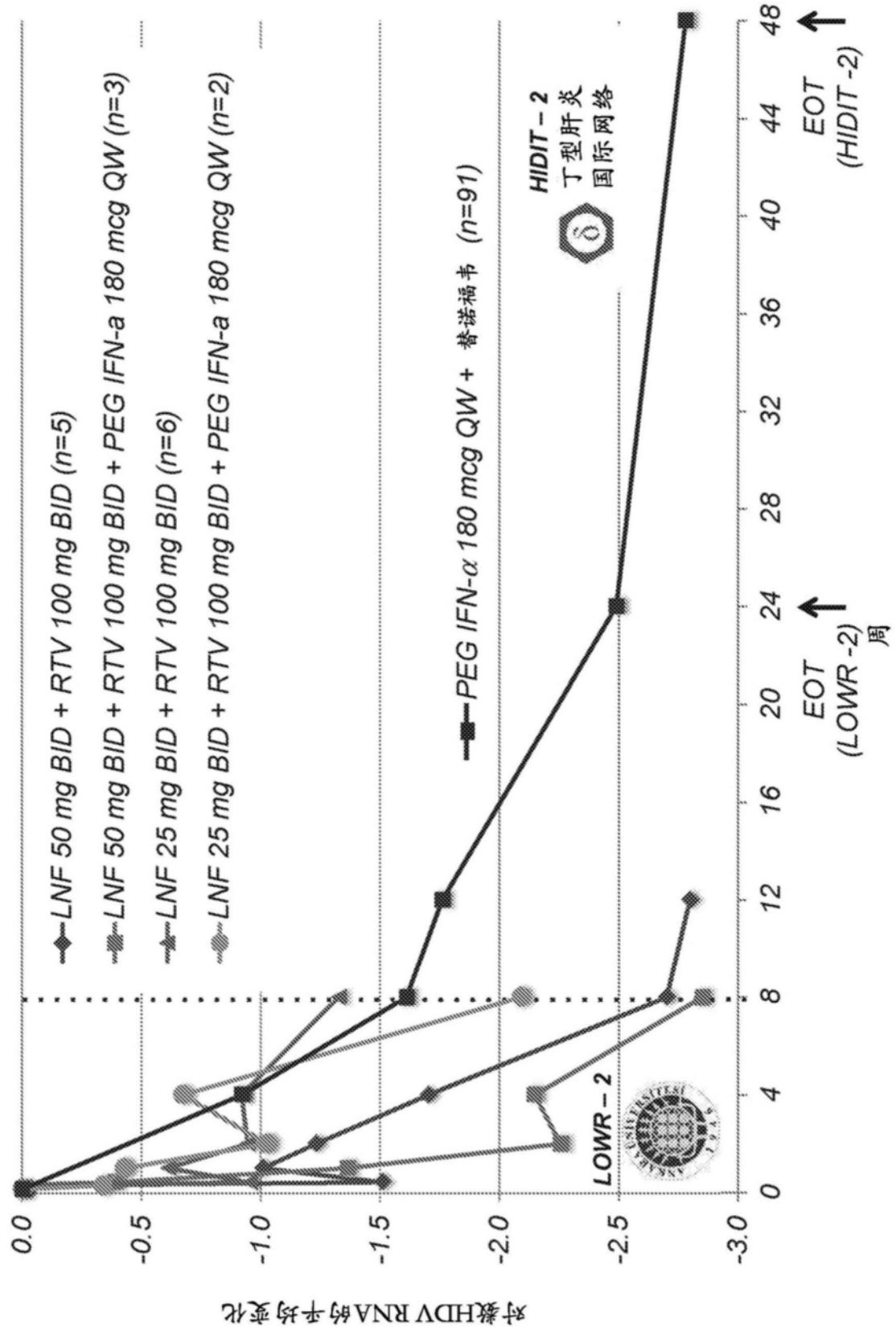


图16

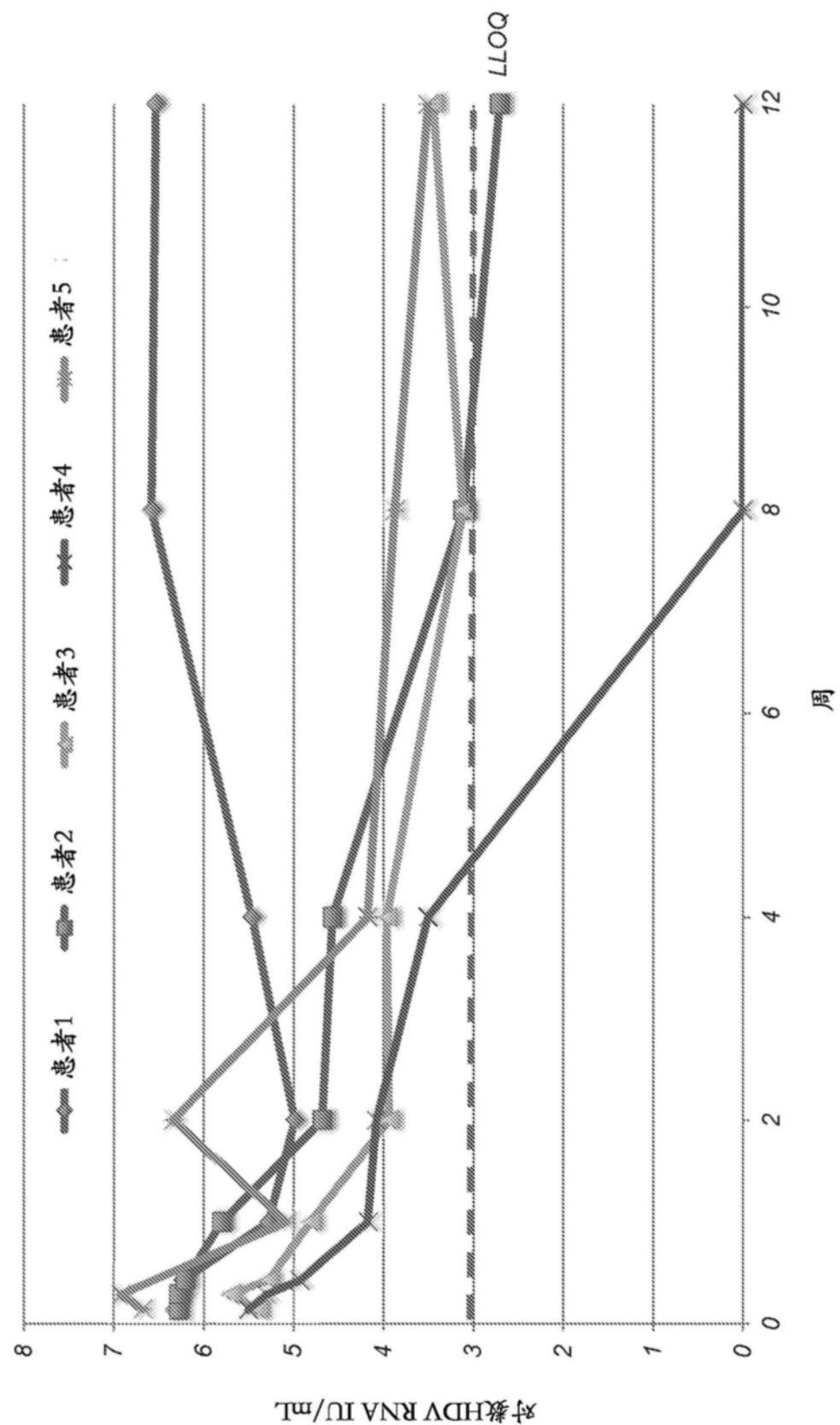


图17

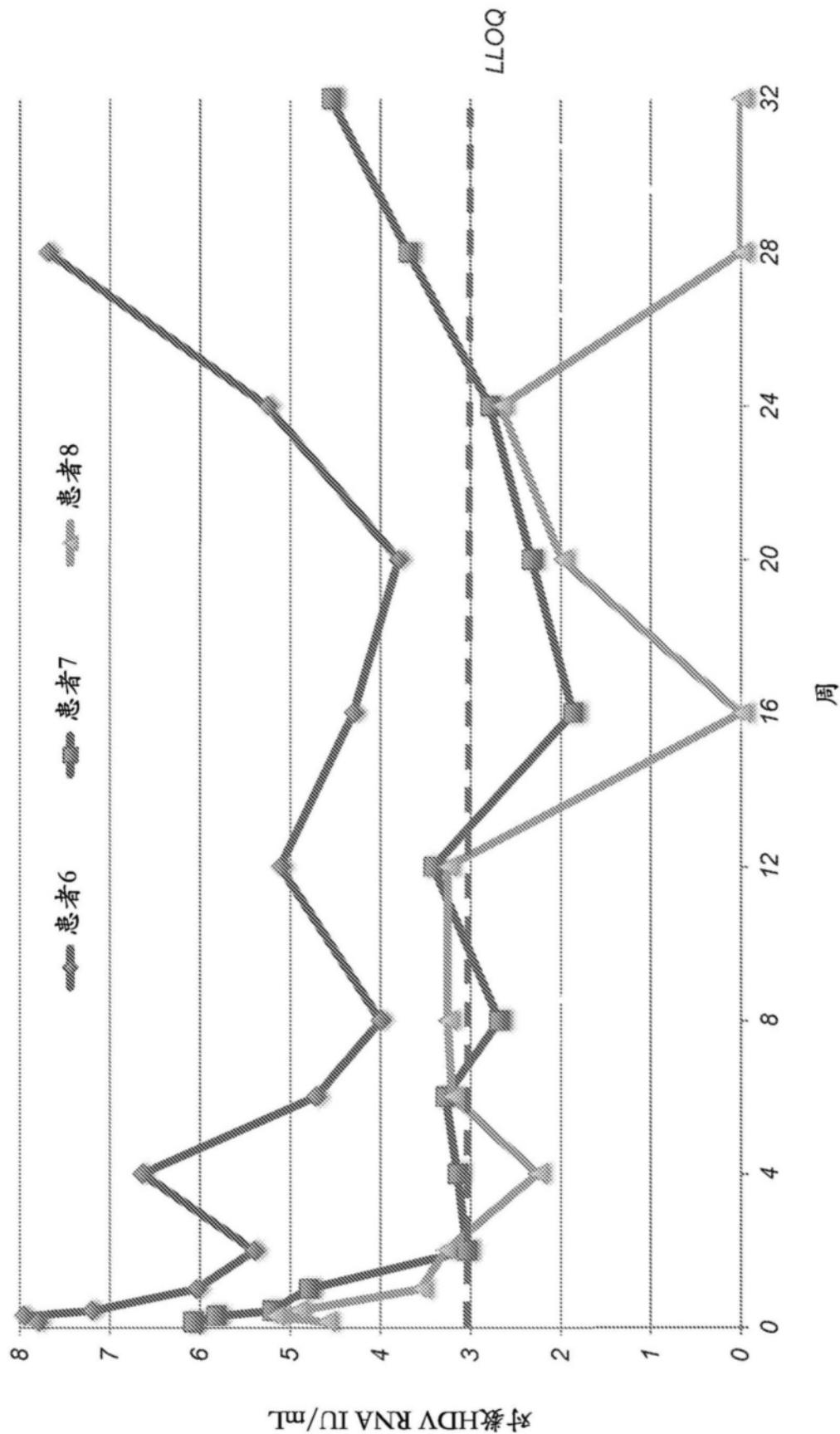


图18

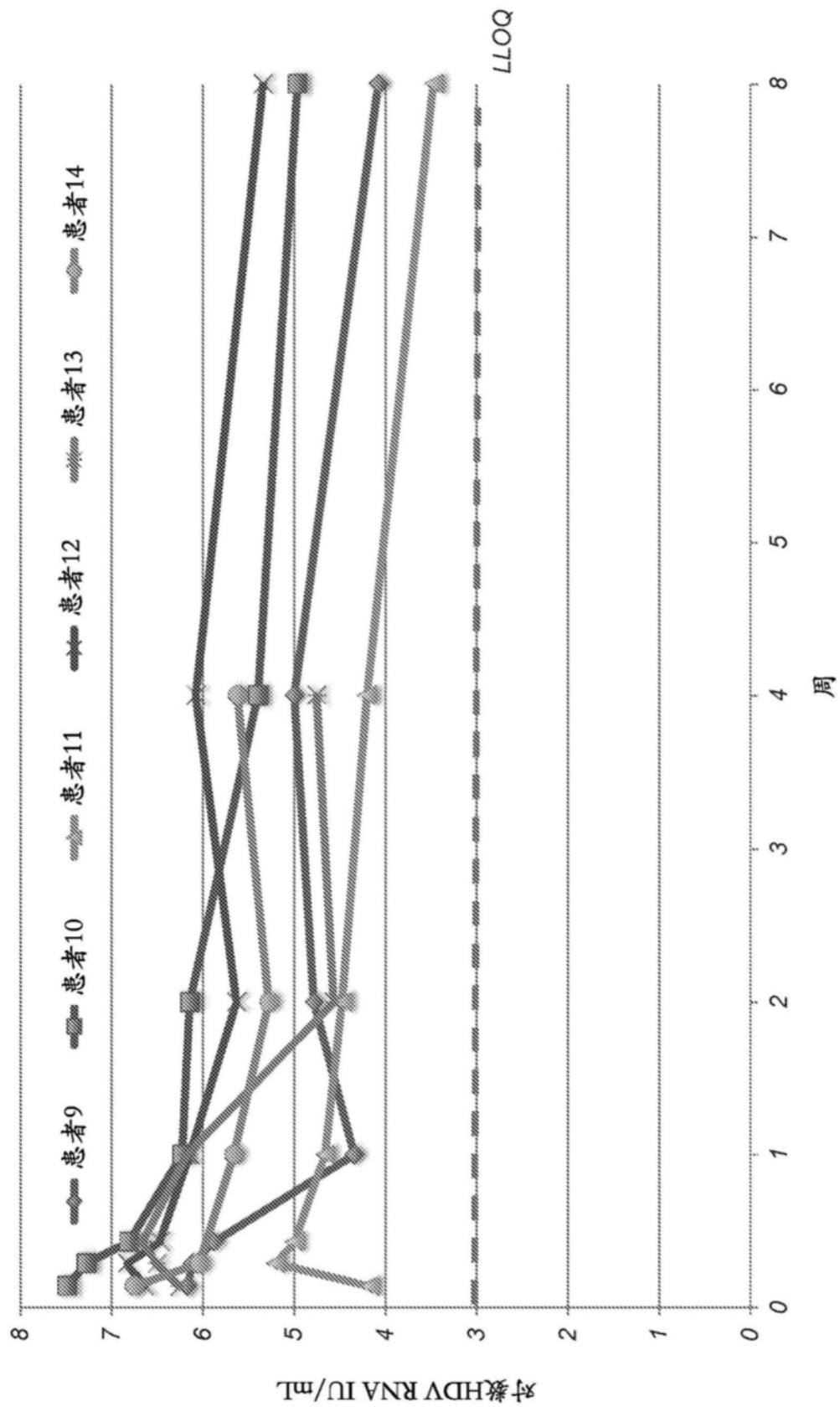


图19

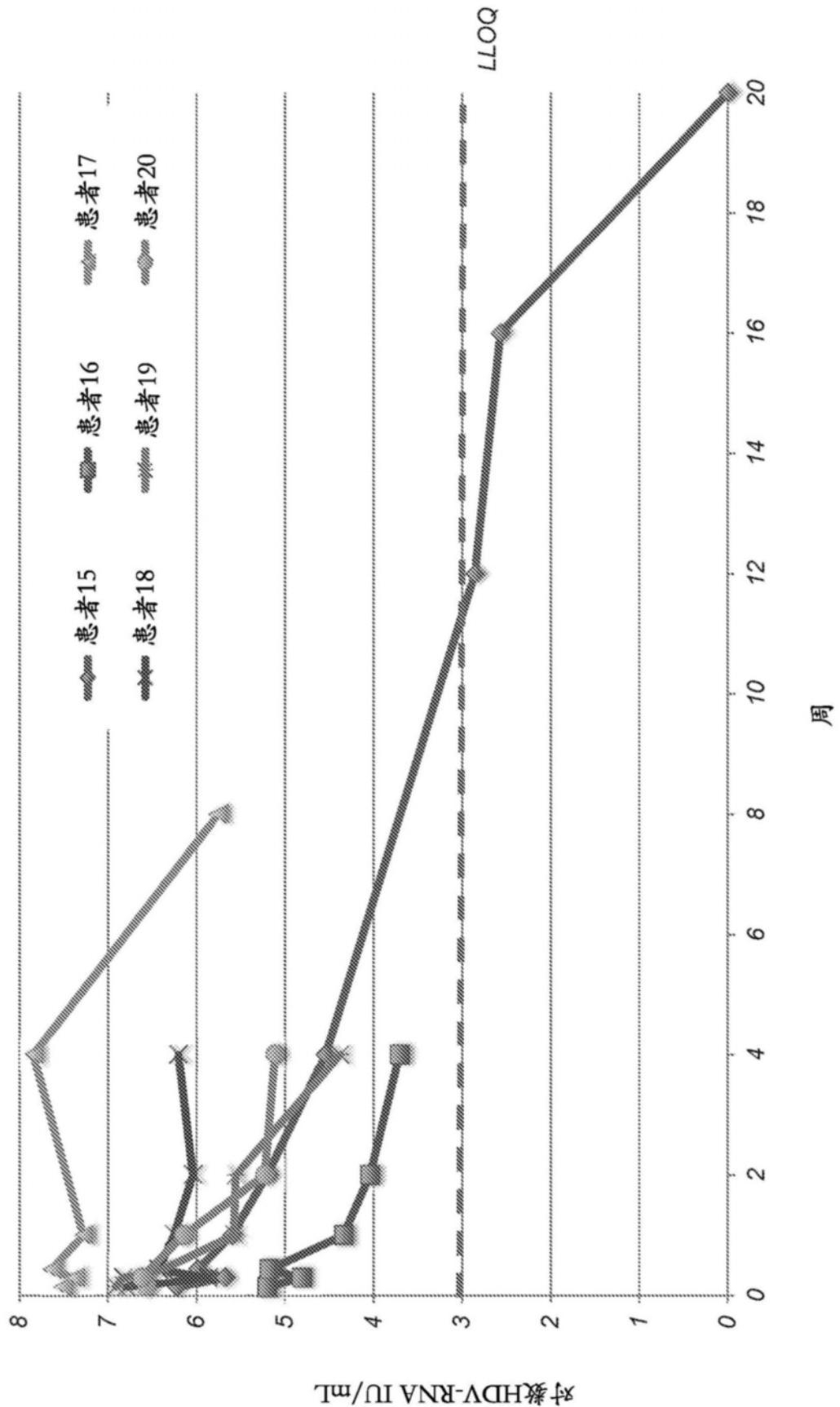


图20

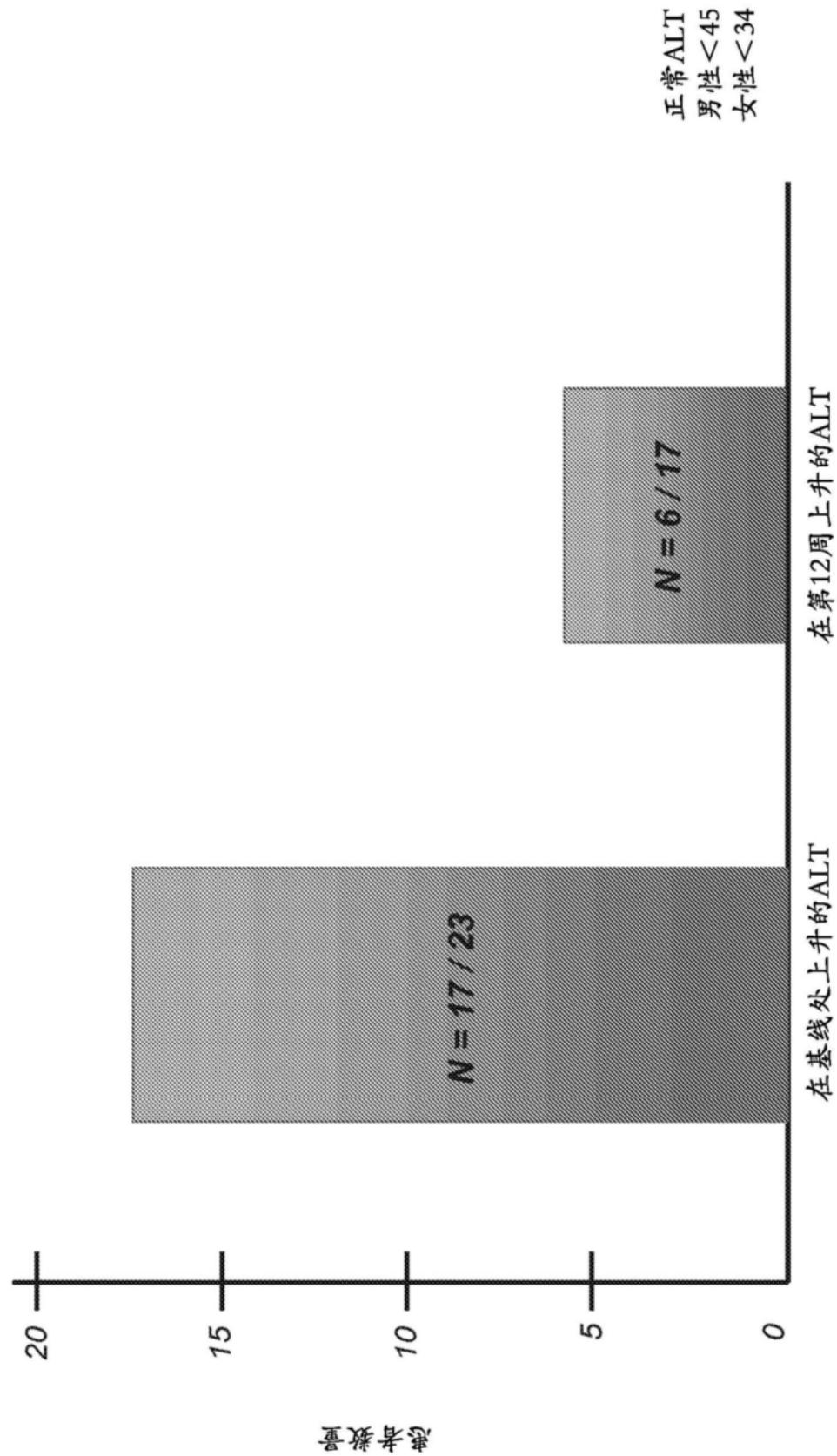


图21

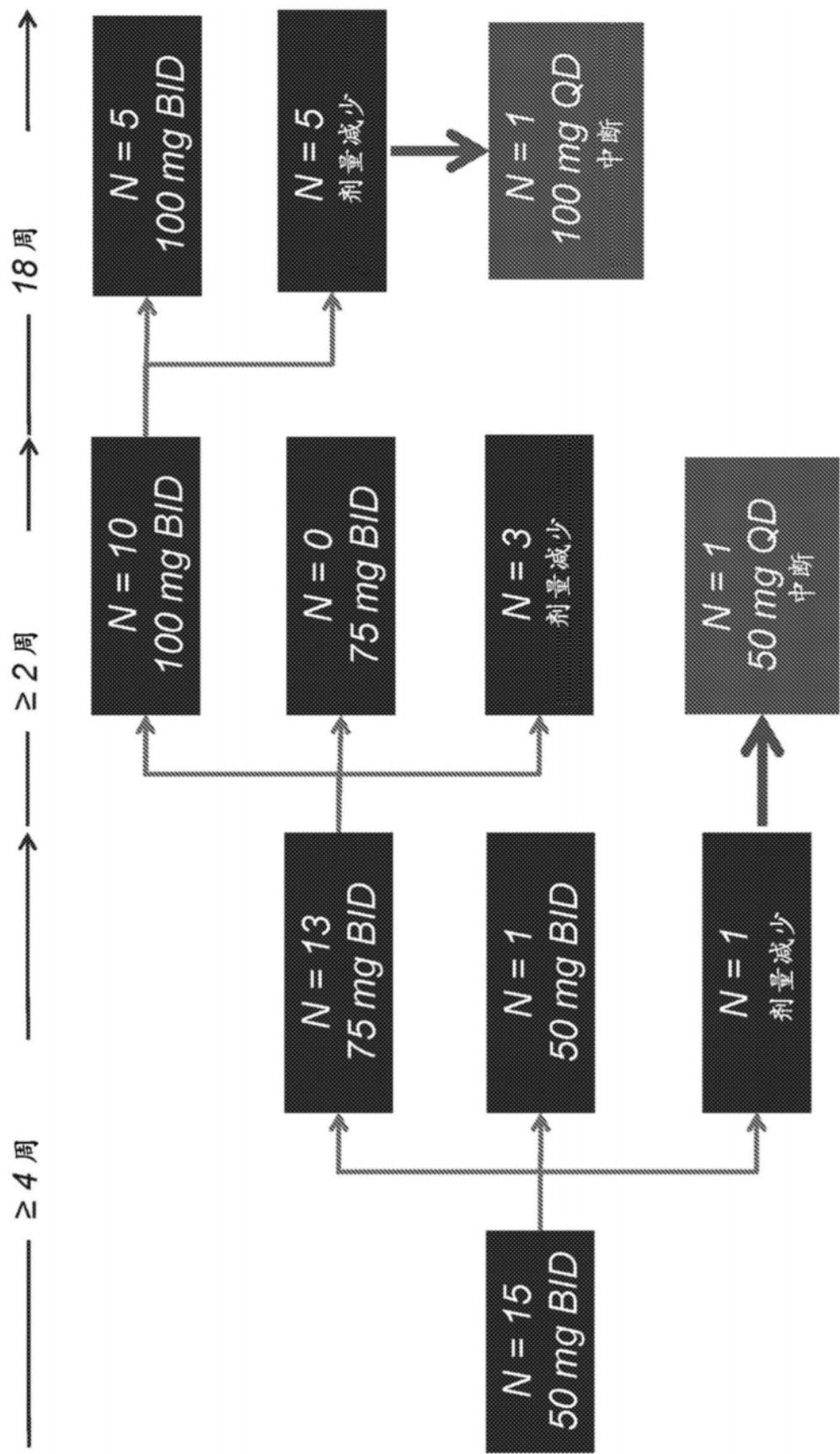


图22

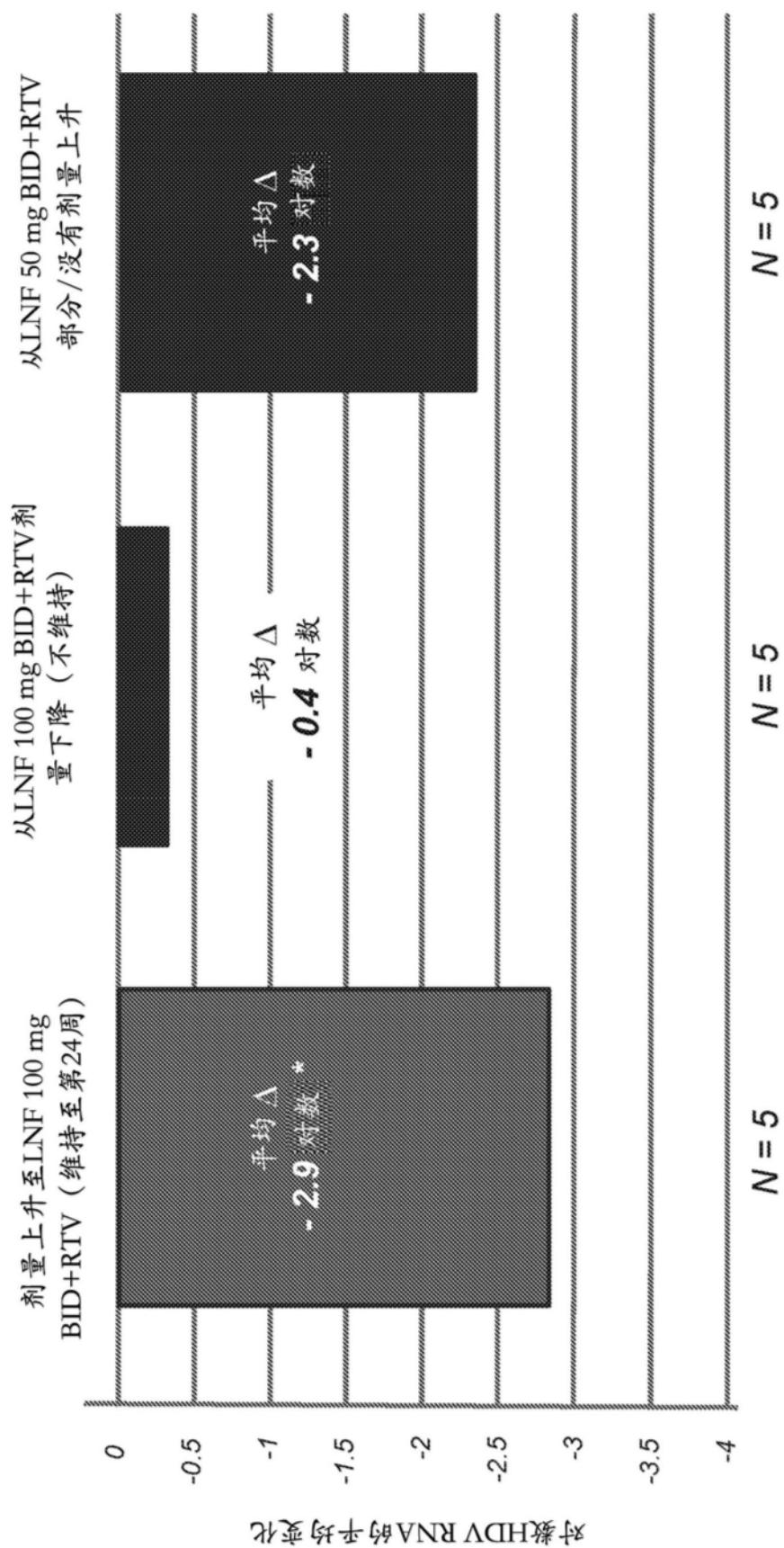


图23

患者3 患者14

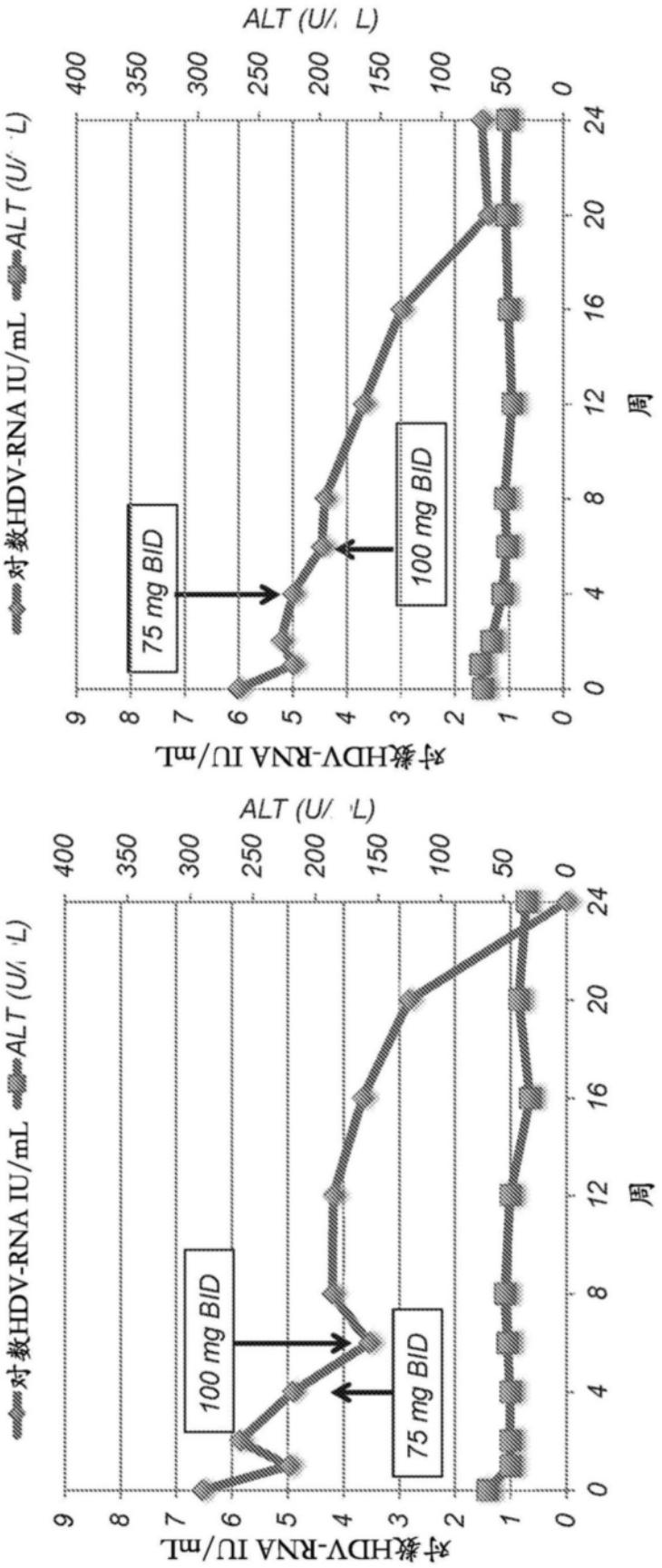


图24

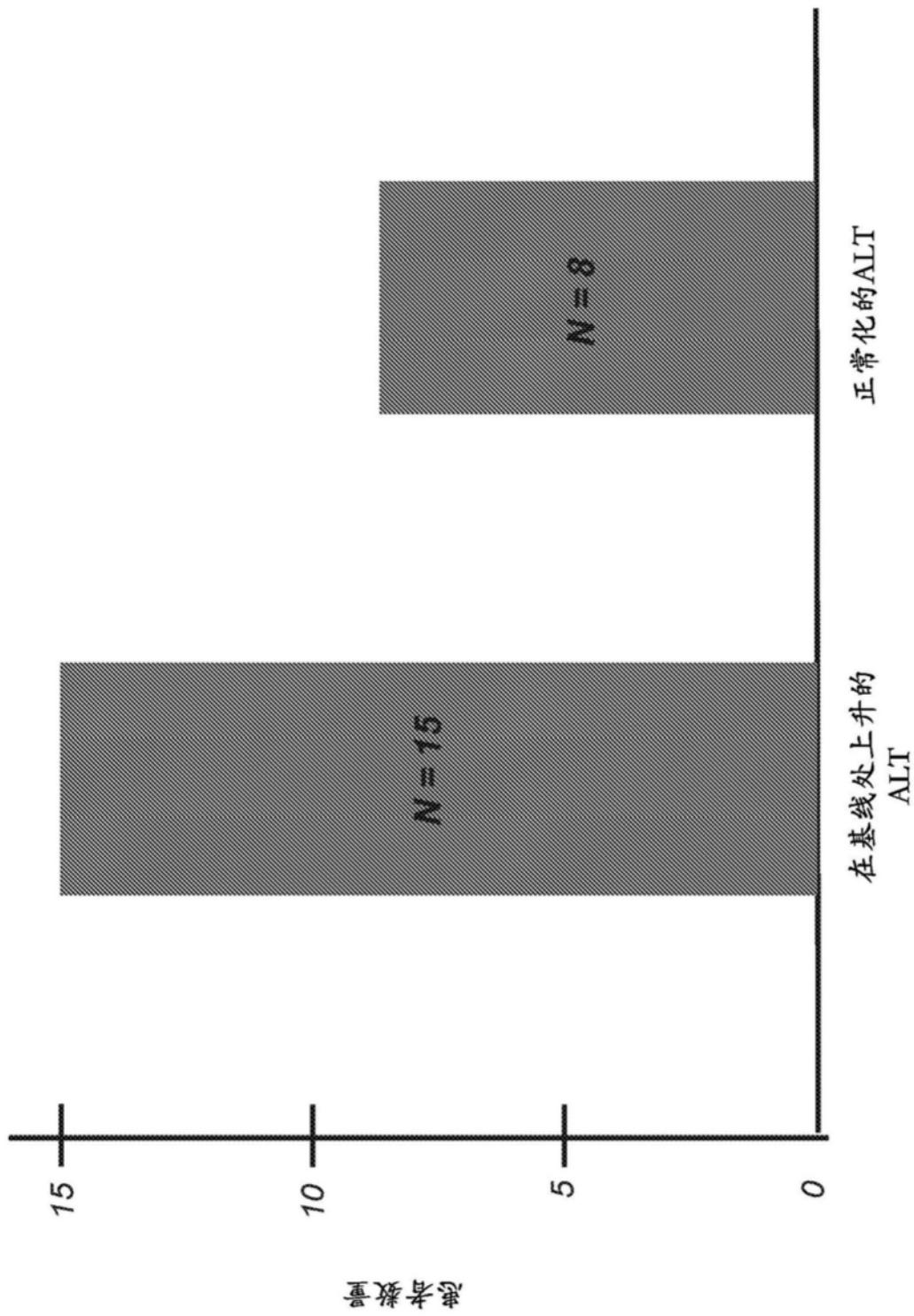


图25

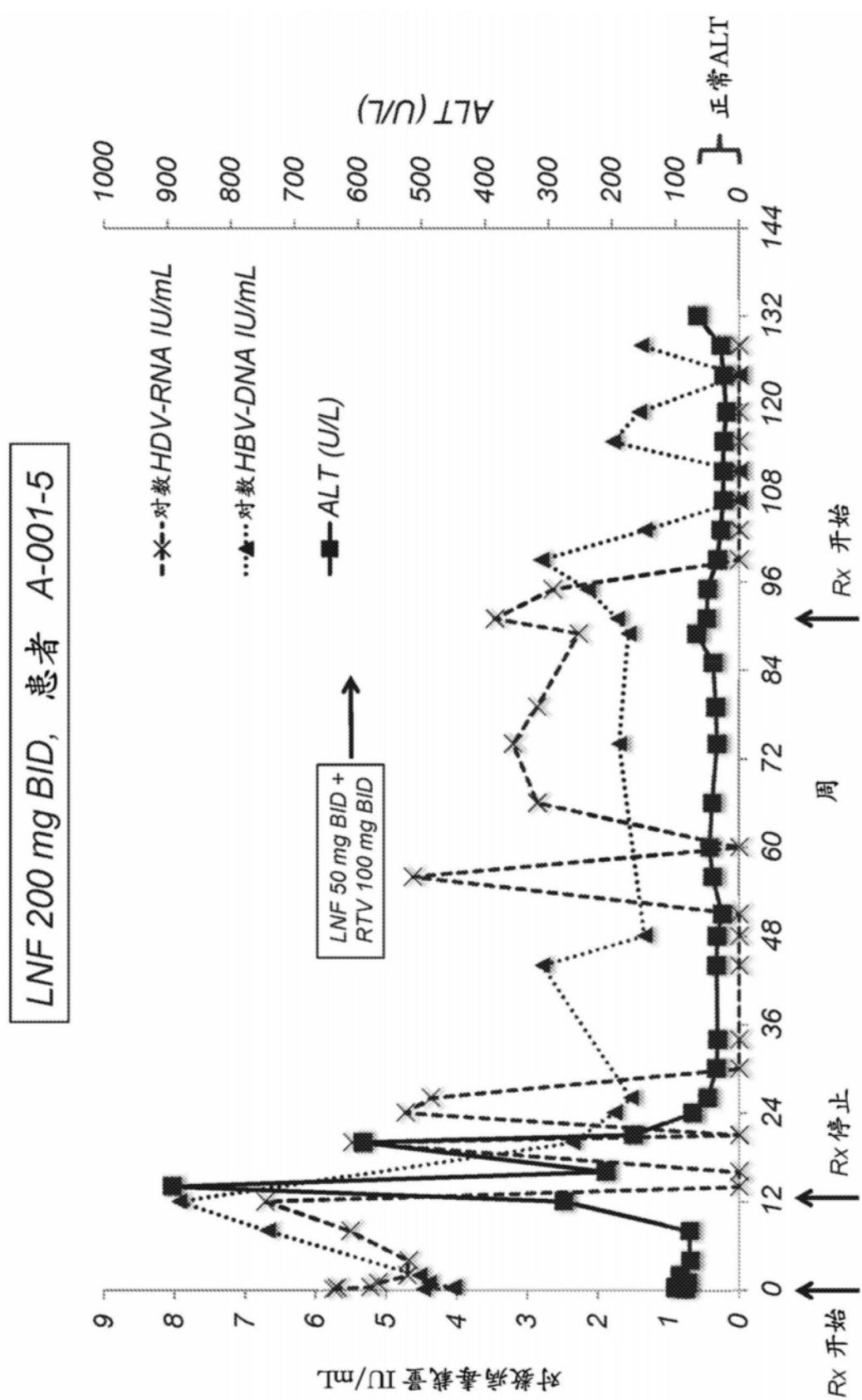


图26

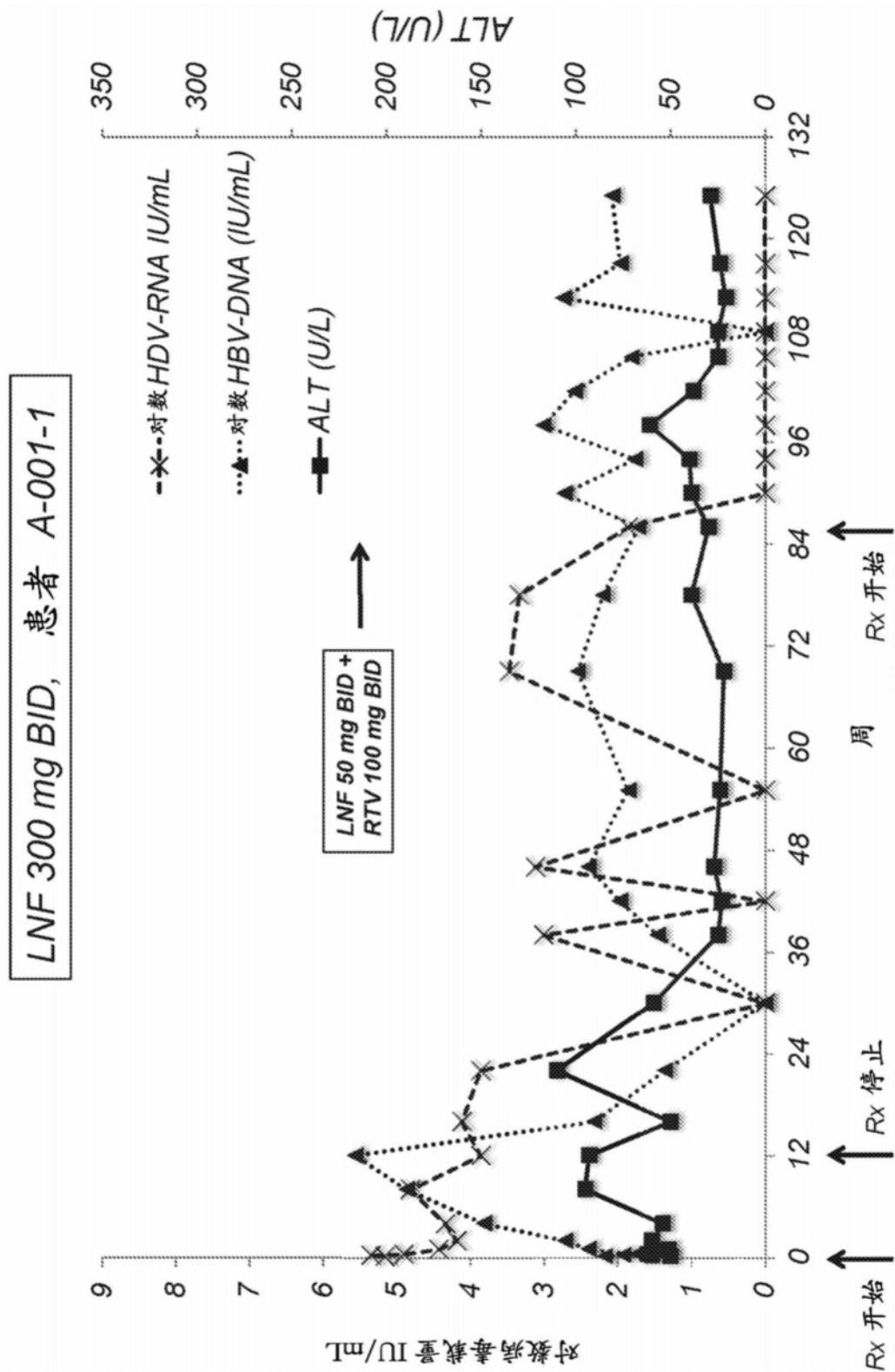


图27

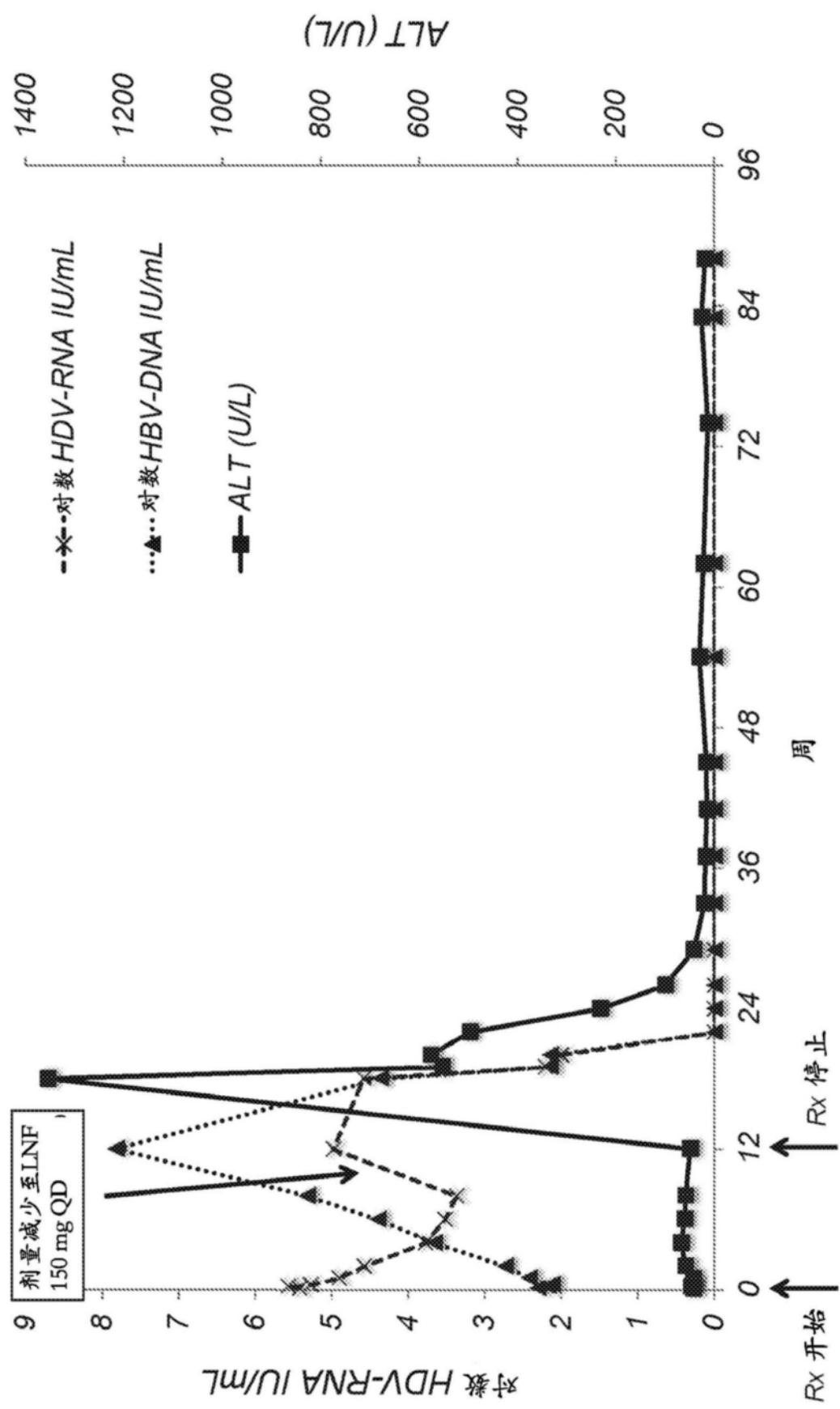


图28

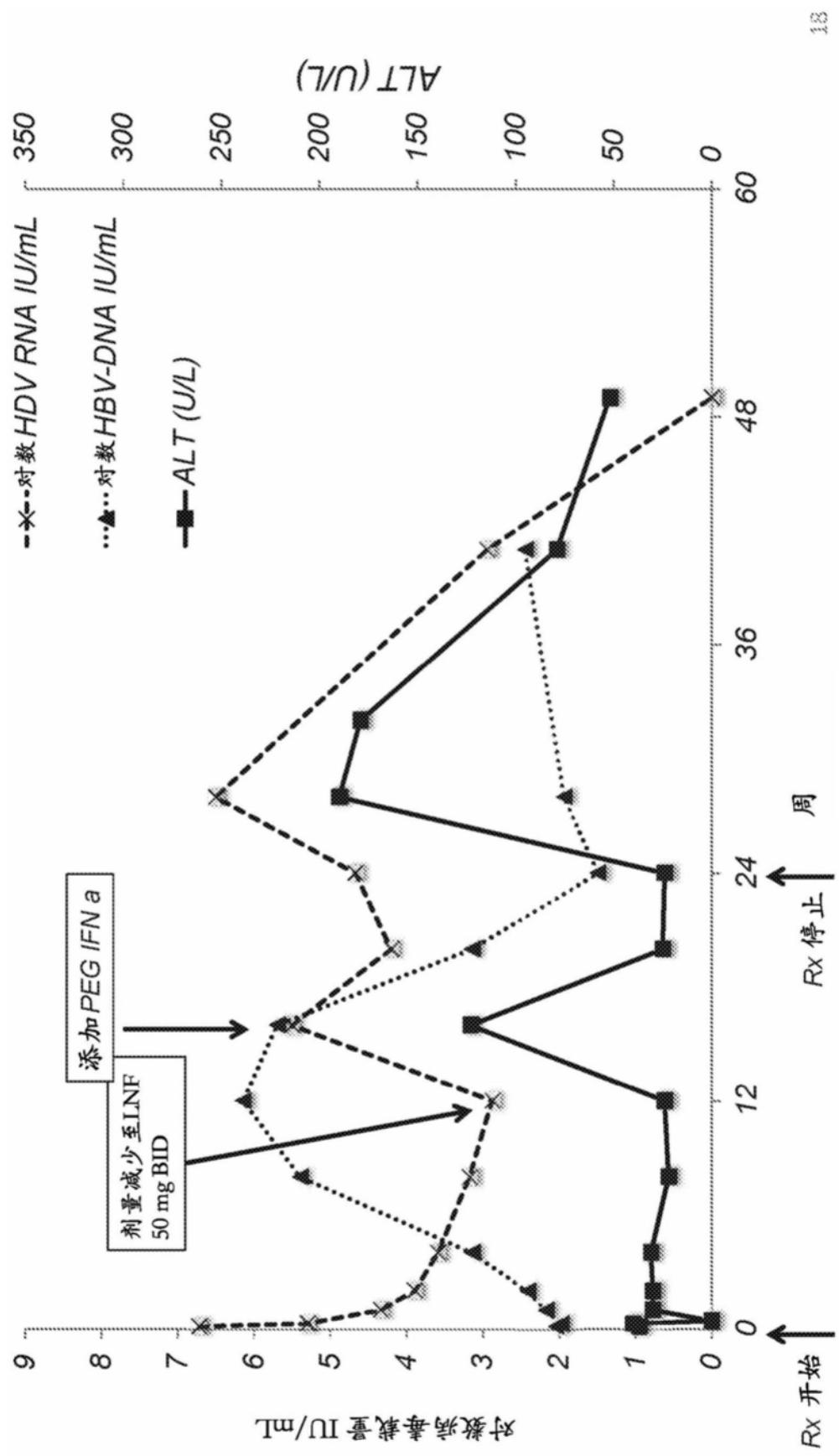


图29

LNF 50 mg BID + RTV 100 mg BID, 患者 A-002-23

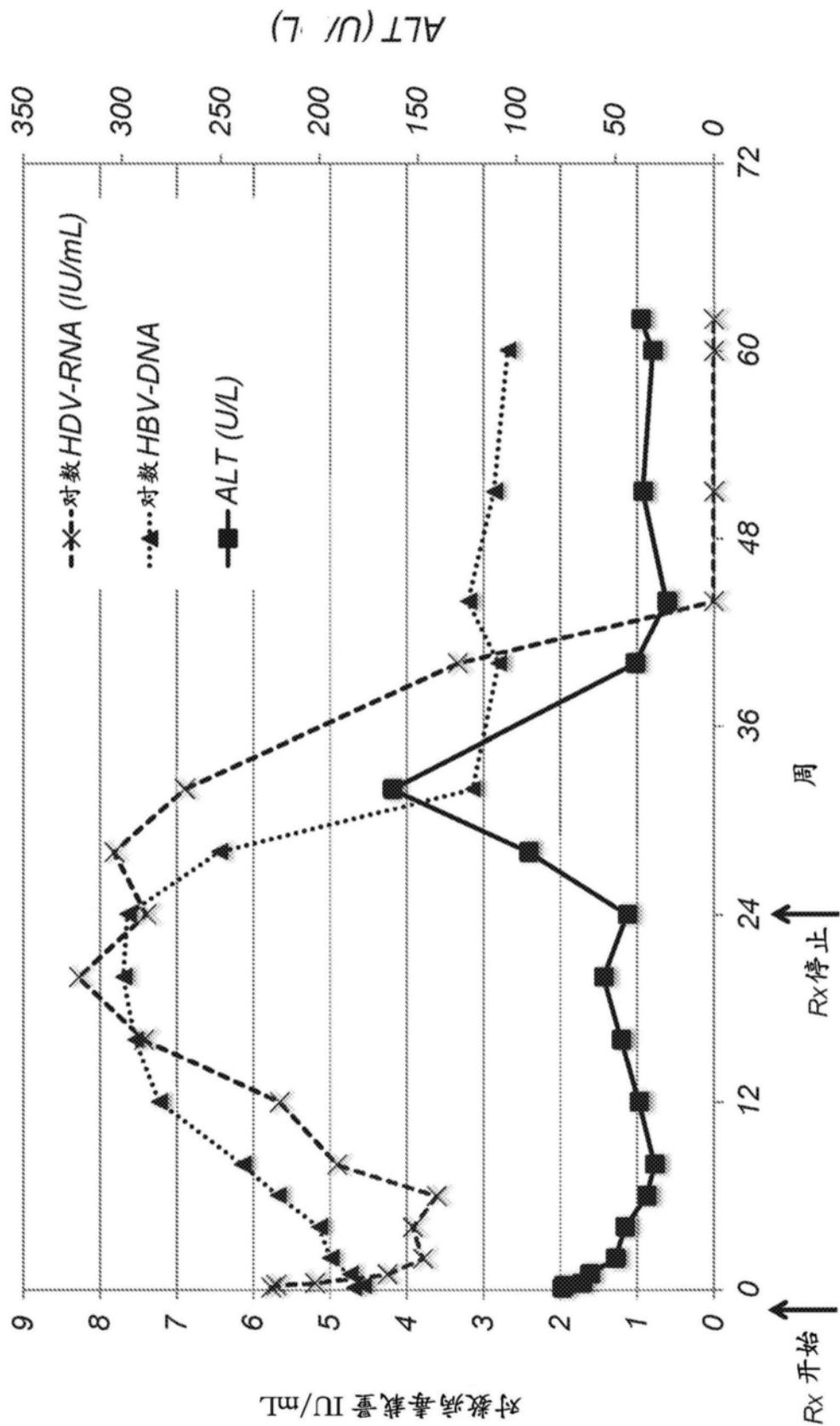


图30

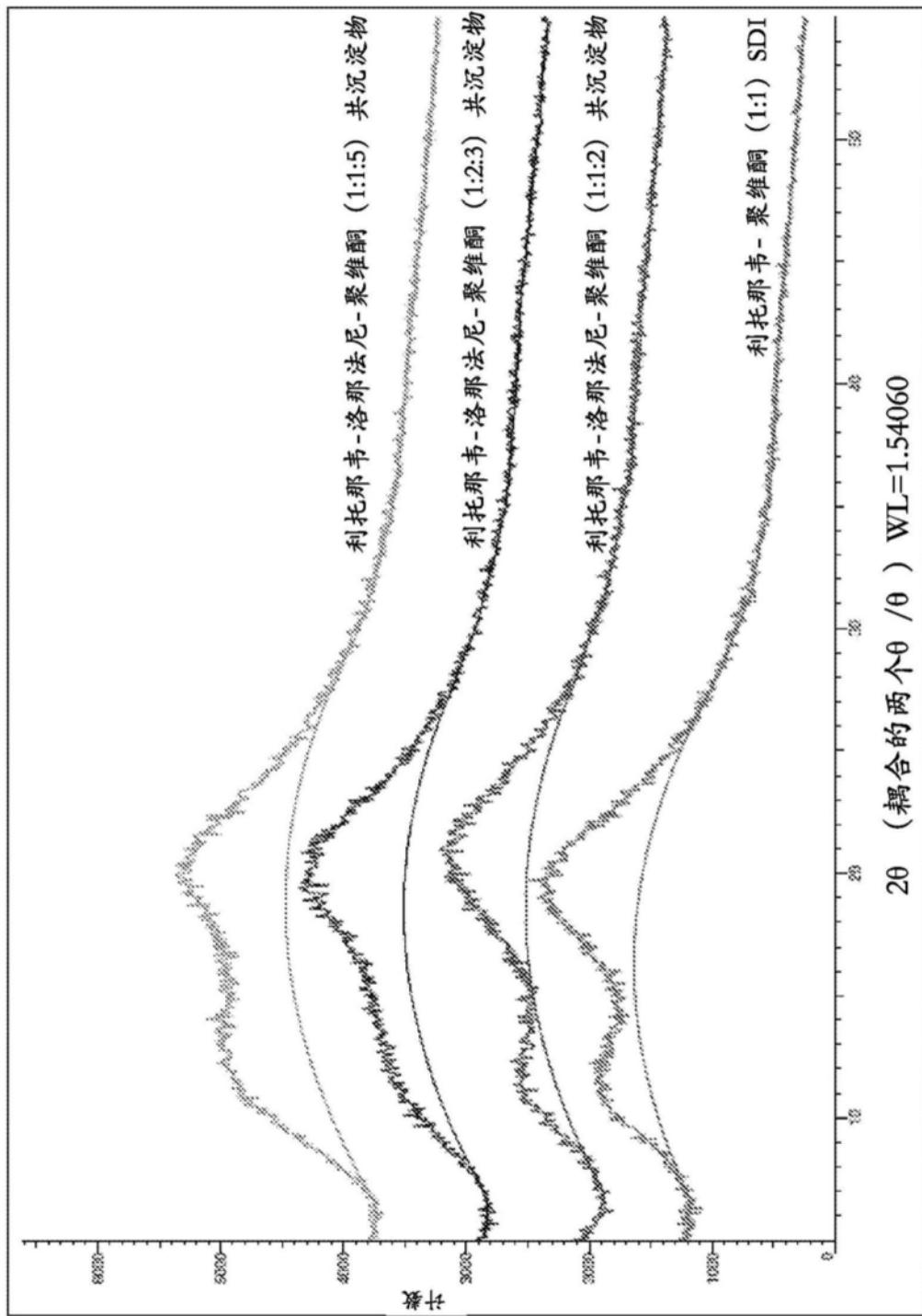


图31

