

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

IPC分類：

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

，☒有 ☐無主張優先權

法

1997年8月4日 9709975 (主張優先權)

1997年8月26日 9710644 (主張優先權)

1997年9月17日 9711543 (主張優先權)

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明()

本發明係關於一種產物，其含有至少一種雙股RNA (dsRNA)及至少一種抗病毒劑，此等成份可同時，分別或經一段時間後結合使用來治療病毒性疾病。此一種產物可特別地用於治療病毒性肝炎。

申請人案已發現結合dsRNA及一種抗病毒劑，且特別與一種干擾素，對於病毒性疾病之治療，特別於病毒性肝炎之治療可產生意料外之加乘作用。

本發明之標的故而為一種產物，含有至少一種dsRNA及至少一種抗病毒劑。其中RNA係同時，分別或經一段時間後結合抗病毒劑使用以治療病毒疾病。

以dsRNA較佳地意指一種聚腺苷酸及聚尿苷酸之複合物，其以聚(A)-聚(U)或聚-adenur[®]為人所知。其他dsRNA's可用於本發明，特別為聚肉苷酸及聚胞苷酸之複合物，以聚(I)-聚(C)為人所知，以及此等相同複合物經引入尿苷酸至聚胞苷酸鏈中來改質者，如Hemispher公司製造之Ampligen[®]（此等產物之描述特別見於歐洲專利申請案EP0,300,580）。所用之dsRNA可為例如上所述dsRNA's之混合物。此等dsRNA's較佳地使用述於法國專利第2,622,586號之步驟來製備。

於本申請案中，術語"抗病毒劑"係用於指示直接作用在病毒上之化學劑，如三氮唑核苷或lamivudine，以及一種能減弱或增強免疫防禦機能之免疫調製劑，如環孢素或干擾素。該等結合dsRNA之抗病毒劑可選自例如干擾素類，如 α 、 β 或 γ 干擾素類或共有干擾素類，及特

五、發明說明(>)

別為一種 α -干擾素 (α -INF)，其他淋巴因子，例如白細胞介素類，如 IL6 或 IL9，ganciclovir，香豆黴素 A1，lamivudine，三氫唑核苷，阿糖腺苷，雙脫氧肌苷 (DDI)，硫唑嘌呤，脫氫皮醇或環孢素。

藉由 α -干擾素意指一或多種不同 α -干擾素，例如 α -2a， α -2b， α -2c， α -n₁， α -n₃ 干擾素，或者任何其他具有可比擬之免疫性質之類似物。藉由 "共有干擾素" 意指例如干擾素 INF-con1，INF-con2 及 INF-con3 (此等共有干擾素係特別述於美國專利第 US5,372,808 號及專利申請案 PCT W093/21229)。

於本申請案中藉由 "同時使用" 意指數種活性劑以相同路徑及於同一時間來投藥。藉由 "分別使用" 特別意指數種活性劑以較某一投藥時間更早或更晚且藉不同路徑來投藥。藉由 "一段期間後之投藥" 意指數種活性成份於不同時段來投藥，且特別指一種投藥方法，其中一種活性劑之整個投藥作用係在其他一或多種活性劑開始投藥前完成。以此種方法，可以在投藥其他一種或多種活性劑前，先投藥一種活性劑達數個月。於此例中，並無同時投藥產生。

病毒疾病可格外地意指病毒性肝炎，且特別為 B 型肝炎或 C 型肝炎。以本發明產物治療之病毒性肝炎可為慢性或急性。本發明產物係較佳地用於慢性肝炎。

本發明特別關於一種產物，其特徵為事實上由以下成份所組成：

五、發明說明()

i) 一種 dsRNA , 及

ii) 一種抗病毒劑

持續一段期間使用來治療病毒疾病。較佳地 dsRNA 之使用係用於抗病毒劑之使用前。

依本發明之特殊要點，該產物可含有至少一種 dsRNA 及至少一種抗病毒劑（其可為一種免疫調製劑），且事實上其亦可包含至少一種直接作用在病毒上之抗病毒劑與一或多種免疫調製劑同時或分別使用來治療病毒疾病。該或諸免疫調製劑較佳為干擾素。

依本發明之其他變化，含有至少一種 dsRNA 及至少一種抗病毒劑之產物其特徵為事實上其亦包含至少一種治療用抗病毒劑，該抗病毒劑持續使用一段時間且係在該 dsRNA 之使用前投藥以治療病毒疾病。

極特殊地，本發明係關於一種產物，其特徵為事實上係由以下成份來組成：

i) 一種抗病毒劑，及

ii) 一種 dsRNA ,

及 iii) 一種干擾素，該干擾素可同時或分別地與直接作用在病毒上之一種抗病毒劑結合。

在投藥時，各成份係於時間上分別地且以如上所示順序來進行以治療病毒性疾病。

dsRNA 及抗病毒劑之不同投藥順序可被採用。根據本發明一種特別形式，該 dsRNA 及抗病毒劑並非同時投藥。該 dsRNA 較佳地係在與其結合之抗病毒劑前投藥。

五、發明說明(4)

dsRNA 之治療較佳持續 1 至 12 個月或更久之期間，例如 6 個月時間，且繼而投藥該抗病毒劑一段等長期間或不等長期間。

本發明之一目的亦為其醫藥組成物，其包括一種本發明之產物以為活性成份，亦即一種含有至少一種 dsRNA 及至少一種抗病毒劑之產物，加上適當賦形劑或媒劑，各成份為同時、分別或經一段時間後使用以治療病毒性疾病。

較佳地以本發明醫藥產物及組成物治療之病毒疾病將有病毒性肝炎，如 A 型、B 型、C 及或 G 型肝炎或"非 A，非 B，非 C，非 G"型肝炎，亦即非屬 A 型，B 型，C 型或 G 型之肝炎。本發明之醫藥產物及組成物特別意指用於 B 型肝炎或 C 型肝炎之治療。更者，以本發明之醫藥產物及組成物治療之病毒性肝炎可為急性或慢性病毒性肝炎之形式，且較佳為慢性病毒性肝炎。以本發明細胞產物及病毒性肝炎治療之病毒性肝炎較佳為慢性 B 型肝炎或 C 型肝炎。

含有至少一種本發明產物之醫藥組成物可採固體型式，如粉末，粒劑，錠劑，膠囊，微脂粒或栓劑。適當之固體媒劑可包括例如磷酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、蔗糖、乳糖、糊精、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉或蠟。

包含至少一種本發明產物之醫藥組成物可採液體型式，如溶液、乳液、懸浮液或糖漿。適當之液體媒劑可包

五、發明說明(5)

括如水、有機溶劑、如甘油或二醇類，以及其以不同比例之混合物於水。

最後，本發明係關於一種本發明產物之用途，亦即一種含有至少一種 dsRNA 及至少一種抗病毒劑之產物以製造一種醫藥產品用以治療病毒性疾病且特別為病毒性肝炎。以本發明產物治療之病毒性疾病較佳應為 B 型肝炎或 C 型肝炎，與 dsRNA 結合之抗病毒劑較佳為一種干擾素。以 α -干擾素 (α -INF) 為特佳。

施用本發明產物之方法係選自習知投藥方法。例如，dsRNA 之投藥可藉由局部、經口或非經腸路徑，藉由肌肉或靜脈注射，或藉由皮下路徑來進行。類似地，抗病毒劑可藉相同路徑投藥。對於任一此等化合物，專家將選用投藥之最適方法。

本發明醫藥產物所用之投藥劑量為每次投藥 0.1mg 至 10g 間，視所用活性成份之類型而定。

於 dsRNA 之例中，特別在聚(A)-聚(U)情形下，劑量可較佳地採用每劑 10mg 至 3g 間。例如，於 15mg 至 1.5g 間之劑量可被投藥，較佳以數量 50 至 300mg 每週 2 或 3 次為佳。

干擾素之劑量理論上為專家所常用之劑量，且較佳為每劑 0.5 至 60 百萬國際單位。於 α -INF 之例，例如，劑量可為 1 至 50 百萬單位，較佳於 1 至 10 百萬單位，且特別為 3 至 6 百萬單位。更者，投藥可為每天或一週數次來進行。特別為每週可投藥 2 至 3 次。例如，可選擇每

五、發明說明(7)

象，有 7 位患者發現疾病緩解後又復發且僅有 3 位患者對治療沒反應。

就比較而言，僅由干擾素構成之治療僅對治療例之 20 至 30% 產生緩解 (cf, Daniel Dhumeaux, La revue du praticien, 45pp 2519-1255(1995))。

實施例 2

有兩組患有慢性活動性 B 型肝炎之患者。第 1 組包括 42 位患者 (A 組)，第 2 組包括 44 名患者 (B 組)，接受如下治療，且於同一天開始治療：

- A 組患者經靜脈路徑投藥劑量 150mg 之聚 (A) 聚 (U)，治療每週 2 次計 24 週。且而後經皮下路徑投藥劑量 6 百萬單位之 α -INF，每週治療 3 次，繼續 24 週；
- B 組患者於起初 24 週未接受治療且而後經皮下路徑投藥劑量 6 百萬單位之 α -INF，每週治療 3 次，於接續 24 週內進行。

當聚 (A) 聚 (U) 治療 (若存在) 開始之日後 24 週，48 週及 72 週進行測試，以檢測 HBV 病毒 DNA 之存在及 HBe 血清試驗。此等結果以對治療有反應之患者之百分比率來表示，總述於下表：

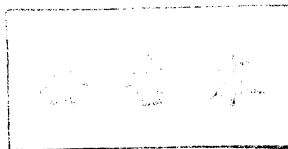
五、發明說明 (8)

標 準	24週 後		48週 後		72週 後	
	A 組	B 組	A 組	B 組	A 組	B 組
HBV病 毒 DNA 缺乏或減少 超過 50%	40%	37%	94%+	58%+	71%*	39%*
HBe血清測試	14%	7%	29%	14%	33%*	9%**

+p=0.001; * p=0.02 * * p=0.006

結 論：於患有慢性活動性B型肝炎之患者，於以 α -INF
處理前先以聚(A)聚(U)預處理會增加6個月
 α -INF治療之反應率且減少此治療後之復發數
目。

申請日期	87.7.28
案 號	87112434
類 別	18815 38/19



589189

(以上各欄由本局填註)

發明 新型 專利說明書 (93年2月修正)		
一、發明 名稱	中 文	含有一或多種雙股 RNA 與一或多種抗病毒劑組合 用於治療病毒性疾病，特別是病毒性肝炎之套組
	英 文	KIT CONTAINING AT LEAST ONE DOUBLE-STRANDED RNA COMBINED WITH AT LEAST ONE ANTI-VIRAL AGENT FOR THERAPEUTIC USE IN THE TREATMENT OF A VIRAL DISEASE, NOTABLY OF VIRAL HEPATITIS
二、發明 創作 人	姓 名	伊芙琳狄斯倩普斯迪派雷特 DESCHAMPS de PAILLETTE Evelyne
	國 籍	法國
三、申請人	住、居所	法國巴黎 75016 帝奧菲加堤爾大道 60 號
	姓 名 (名稱)	法國應用科學研究公司 (Société de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S))
	國 籍	法國
	住、居所 (事務所)	法國巴黎 75016 貝蘭契路 51/53
	代 表 人 姓 名	安卓包爾古恩 Andre BOURGOUIN

五、發明說明 (b)

週投藥 3 至 6 百萬單位 2 或 3 次。

根據本發明之另一變化，其亦可能在以一種抗病毒劑處理後以 dsRNA 進行處理。例如，某人可於第一階段投藥一種干擾素，lamivudine 或三氮唑核苷，在第二階段投藥 dsRNA，且於第三階段，可用一種干擾素伴隨至少一種抗病毒劑如三氮唑核苷或 lamivudine 來投藥。可用於治療之干擾素應較佳地為一種 α -INF。

對於投藥之方法及劑量，專家一般亦可參考如下文獻（及其內引用之參考資料）：Daniel Dhumeaux, La revue du praticien, 45pp 2519-2522(1955)。除非另有定義，在此所用之所有技術及科學術語具有如同本發明所屬領域之一般專家所通常理解之意義。類以地，在此提及之所有文獻，專利申請案，所有專利及所有其他參考資料併此以為參考。

本發明產物之臨床性質

實施例 1

一組患有 C 型肝炎之患者 10 人連續地以聚 (A) 聚 (U) 及而後以干擾素來治療。

該治療如下進行：

- 起初，患者經靜脈路徑投藥劑量為 150mg 之聚 (A) 聚 (U)，每週投藥 2 次，計 24 週；
- 於初始治療後，患者經靜脈路徑投藥劑量為 3 百萬單位之干擾素，每週投藥 3 次計 24 週。

於此兩階段治療後，有 6 位患者被觀察到疾病緩解現

四、中文發明摘要（發明之名稱： 含有一或多種雙股 RNA 與一或多種抗病毒劑 ）
組合用於治療病毒性疾病，特別是病毒性肝炎之套組

本發明係關於一種套組，其特徵在於其包含至少一種雙股 RNA(dsRNA)結合至少一種治療用抗病毒劑以治療病毒性疾病，特別為肝炎。

英文發明摘要（發明之名稱： KIT CONTAINING AT LEAST ONE DOUBLE-STRANDED RNA)
COMBINED WITH AT LEAST ONE ANTI-VIRAL AGENT FOR
THERAPEUTIC USE IN THE TREATMENT OF A VIRAL DISEASE,
NOTABLY OF VIRAL HEPATITIS

The invention concerns a kit characterised by the fact that it contains at least one double-stranded RNA (dsRNA) combined with at least one anti-viral agent for therapeutic use for the treatment of a viral disease, in particular of hepatitis.

六、申請專利範圍

第 87112434 號「含有一或多種雙股 RNA 與一或多種抗病毒劑組合用於治療病毒性疾病，特別是病毒性肝炎之套組」專利
(93 年 2 月修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種用於治療慢性病毒性肝炎之套組，其係含有一或多種選自 poly(A)poly(U) 複合物之雙股 RNAs(dsRNAs) 及一或多種干擾素，該雙股 RNAs 在干擾素之前使用，其中 poly(A)poly(U) 複合物含量為每劑 10 mg 至 3 g 之間，以及干擾素含量為每劑 0.5 至 6 仟萬國際單位之間。
2. 如申請專利範圍第 1 項之套組，其中 Poly(A)poly(U) 複合物含量為每劑 50 mg 至 300 mg 之間，以及干擾素含量為每劑 3 至 6 百萬國際單位之間。
3. 如申請專利範圍第 1 項之套組，其中該干擾素係選自 α ， β 或 γ 干擾素類或共有干擾素類。
4. 如申請專利範圍第 3 項之套組，其中該干擾素為一種 α -干擾素 (α -INF)。
5. 如申請專利範圍第 1 項之套組，其中該慢性病毒性肝炎為 B 型肝炎。
6. 如申請專利範圍第 1 項之套組，其中該慢性病毒性肝炎為 C 型肝炎。