

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 02152082.8

[51] Int. Cl.

A61K 38/21 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1330373C

[22] 申请日 2002.12.2 [21] 申请号 02152082.8

[73] 专利权人 美德（江西）生物科技有限公司

地址 336400 江西省上高县科技工业园第
二期 B 区

[72] 发明人 黄才古 黄 乐

[56] 参考文献

CN1227125A 1999.9.1

W00191737A2 2001.12.6

审查员 孙大龙

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

含 alfa - 干扰素, 阿地福韦和二脱氧氟硫代胞
嘧啶的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及药物组合物或药物复方制剂在制备
治疗或预防乙型肝炎病毒 (HBV) 感染病的药中的用
途, 其中包括向需要治疗或预防乙型肝炎疾病的患
者同时、交替或按顺序给予三种药物组合物或含这
三种药物的药物复方制剂。本发明中的药物组合物
或药物复方制剂包含有抗乙型肝炎病毒 (HBV) 有效
量的 alfa - 干扰素、第二种抗乙型肝炎病毒 (HBV)
有效量的阿地福韦 (adefovir dipivoxil) 以及任选的
第三种抗乙型肝炎病毒 (HBV) 有效量的二脱氧氟硫
代胞嘧啶 (FTC or emtricitabine)。该药物组合物和
药物复方制剂对抗乙型肝炎病毒 (HBV) 和其变异体
及治疗乙肝疾病的应用中有增效和协同作用。

1. 一种药物组合物，其特征是活性组分由阿地福韦 (adefovir dipivoxil)， α -干扰素以及二脱氧氟硫代胞嘧啶 (emtricitabine) 所组成。
2. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征是包含一种或多种药学上可接受的载体。
3. 根据权利要求 2 的药物组合物，其特征为单位剂量的形式。
4. 根据权利要求 3 的药物组合物，其特征是单位剂量的形式包括胶囊，粉剂，片剂，喷雾剂，注射液，吸入剂以及口服液。
5. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征是包含 5-10 mg 的阿地福韦，20-250 mg 的二脱氧氟硫代胞嘧啶和 1-10 MU 的 α -干扰素的量。
6. 根据权利要求 5 的药物组合物，其特征是包括 10 mg 的阿地福韦，200 mg 的二脱氧氟硫代胞嘧啶和 5 MU 的 α -干扰素。
7. 根据权利要求 1 的药物组合物，其特征是 α -干扰素包括 α 1b-干扰素，长效干扰素- α 2b 和 α 2a-干扰素。
8. 根据权利要求 1-7 任一项的药物组合物在制备治疗乙型肝炎病毒感染的药物中的应用。

含 α -干扰素，阿地福韦和二脱氧氟硫代胞嘧啶的药物组合物

技术领域 本发明涉及一种含 α -干扰素，阿地福韦和二脱氧氟硫代胞嘧啶三种药物组合物或药物复方制剂在治疗和预防乙型肝炎(HBV)病毒感染的患者方面的用途。本发明还涉及 α -干扰素，阿地福韦和二脱氧氟硫代胞嘧啶这三种药物组合(联合)用药在制备治疗 and 预防乙型肝炎(HBV)病毒感染病的药中的用途，其中包括在治疗急性和慢性乙型肝炎疾病以及对核苷和 / 或非核苷抑制剂具有抗药性的 HBV 突变型感染的药中的用途。

技术背景 乙型肝炎是一种严重危害人类健康的传染性疾病，尤其是发病率高，难以治疗好的慢性乙型肝炎(Chronic Viral Hepatitis B or CH-B)。目前世界上带有乙肝表面抗原(HBsAg)的人大约有 4 亿，发患者约 1 亿人，其中亚洲占了患者总数的 75%。我国乙型肝炎病毒(HBV)感染率高达 57.63%，即全国至少有 6 亿人感染过 HBV。其中带有乙肝表面抗原(HBsAg)的人已达有 1.2 亿，发患者约 3 千万，约占全球的三分之一。发患者中约 3/4 将发展为慢性肝病，部分患者可发展为肝硬化，甚至演变为肝癌。慢性乙型病毒性肝炎的治疗时间长，医疗费用高。我国每年有 23.7 万人死于乙肝(HB)相关的疾病，同时用于治疗 HB、肝硬化、肝癌的直接医疗耗费约 300 亿人民币。因此探求乙肝疾病的有效治疗方法是当前需解决的重大课题。

治疗乙型肝炎的关键在于杀死和抑制 HBV 病毒与强化患者免疫功能。长期以来，人们一直致力于研发对抗乙型肝炎病毒(HBV)和对强化患者免疫功能有效的药物。目前已开发出的已用于临床上治疗已肝疾病的主要药物有：生物反应调节剂，包括免疫调节剂，如 α -干扰素(α -干扰素，英文名 interferon α , or INF- α)，细胞因子，乙肝疫苗等。其中 α -干扰素在治病慢性乙型肝炎方面有一定的疗效、是目前唯一已确立的治疗乙型肝炎的免疫调节剂药物。该药物的作用机制还不是十分清楚、一般认为 α -干扰素同时具有杀死乙肝病毒和增强人体肝细胞免疫功能的能力。但干扰素可引起不良的副作用，且这种治疗方法仅对不足三分之一的患者有长期持续的显效。中国的慢性乙肝病人，由于有相当一部分在围产期或新生儿期感染，对 HBV 有免疫耐受性，所以对 α -干扰素的疗效比其他人

种要低一些。

另一类抗乙肝病毒的药是核苷类抗病毒药物如拉米夫定 (lamivudine)、泛昔洛韦 (famciclovir)、阿地福韦 (adefovir dipivoxil)、阿地福韦代谢物 (adefovir)、二脱氧氟硫代胞嘧啶 (FTC or emtricitabine) 和 洛布卡韦 (lobucavir) 等。其中拉米夫定是第一个已由 FDA 批准上市的、目前研究最多的核苷类抗乙肝病毒药物。据报道拉米夫定对抑制 HBV 复制有效, 连续给药 52 周之后, 大多数患者表现出大幅度降低复制 HBV 水平, 约有 52% 的患者保持未能检测出 HBV 病毒的水平。但是, 在应用拉米夫定超过 6 个月之后, HBV 会出现 YMDD 变异, 患者出现对拉米夫定的耐药现象, 且部分病人的 HBV-DNA 转阳, ALT 上升。研究表明在应用拉米夫定超过 4 年之后, 超过 65% 的病人出现 YMDD 变异病毒。停药之后, 有的病人的 ALT、HBV-DNA 水平反跳到比治疗前的还要高。

另一疗效较明显的核苷类抗病毒药物是阿地福韦 (adefovir dipivoxil), 该药在体内有很强的抑制 HBV 复制的活性, 阿地福韦对抑制 YMDD 变异的 HBV 病毒也有效。该药是第二个已被 FDA 批准上市的治疗乙肝疾病的核苷类药物。对慢性乙肝 HBeAg-阳性患者, 临床试验结果表明转氨酶正常化率为 48%, HBeAg 转阴率为 12%。对慢性乙肝 HBeAg-阴性患者, 临床试验结果表明转氨酶 (ALT) 正常化率为 72%。其缺点是毒付作用大, 剂量不能超过每天 10 mg。

另一疗效较明显的核苷类抗病毒药物是二脱氧氟硫代胞嘧啶 (FTC 或 emtricitabine)。此药物的化学结构与拉米夫定十分类似, 因此其抗 HBV 作用机制也可能类似于拉米夫定。该药目前正进行 III 期临床试验。据报道二脱氧氟硫代胞嘧啶对抑制 HBV 复制有效, 大多数患者服药后表现出大幅度降低复制 HBV 水平。

研究表明, 病毒存在和复制是导致乙肝进展的根本原因。治愈乙肝的关键在有效地调节人体自身免疫功能, 抑制病毒复制、杀灭病毒、恢复肝功能, 减少肝脏炎症, 促进肝细胞的恢复与再生, 减少和防止肝纤维化。多年的研究显示任何单一药物无法达到上述要求。必须施以具有不同作用机制的复方药物制剂或多种药物联合施用, 才可达到上述治

愈乙肝疾病的目标。

最近在研究用二种药物联用治疗已肝疾病方面已有一定进展。目前有 α -干扰素联合拉米夫定、 α -干扰素联合病毒唑、 α -干扰素联合胸腺肽 $\alpha 1$ 等联合治疗方法。其中研究较多的是 α -干扰素与拉米夫定联合使用。初步报告显示该联合用药可提高抗病毒效果、减少拉米夫定引起的病毒变异率及病毒变异引起的耐药。如 M. Cindoruk 等人 (Current Therapeutic Research, vol. 63, No. 3, P. 167-175, March 2002) 经临床研究发现, 与单一药物疗效相比, α -干扰素与拉米夫定联合治疗六个月之后, 可使转氨酶复常率增加 30%, 完全应答增加 6%, 部分应答增加 10%, 乙肝 e 抗原 (HBeAg) 转阴率 (seroconversion rate) 增加 8%。

世界专利 (WO0016755 A2) 公开了拉米夫定 (lamivudine) 与阿地福韦 (adefovir 或 PME A 和 adefovir dipivoxil) 联合用药或这两种药物的复方制剂来治疗及预防带已肝病毒 (HBV) 患者的方法和用途。

世界专利 (WO0016754 A2) 公开了拉米夫定 (lamivudine) 与洛布卡韦 (lobucavir) 联合用药或这两种药物的复方制剂来治疗及预防带已肝病毒 (HBV) 患者的方法和用途。

世界专利 (WO9823285 A1) 公开了 α -干扰素与潘昔洛韦 (penciclovir) 联合用药或这两种药物的复方制剂来治疗及预防带已肝病毒 (HBV) 患者的方法和用途。

世界专利 (WO0025797 A1) 公开了脱氧氟硫代胞嘧啶 (FTC) 与潘昔洛韦 (penciclovir)、与阿地福韦 (adefovir 或 PME A 和 adefovir dipivoxil) 或泛昔洛韦 (famciclovir) 联合用药或其中两种药物的复方制剂来治疗及预防带已肝病毒 (HBV) 患者的方法和用途。

近年来, 二种药物联合用药在治疗爱滋病毒 (HIV) 方面已成为一种十分重要的方法。三种药物联合用药来治疗爱滋病毒 (HIV) 方面也已取得重要进展。研究表明三种药物联合用药来治疗爱滋病毒 (HIV) 方法明显优于二种药物联合用药在治疗来治疗爱滋病毒 (HIV)。多种药物联用已使爱滋病患者的生存时间至少可延长 5 年。而在治疗已肝病毒方面, 二种药物联合用药已有些初步研究结果并显示其增加了总疗效, 但还不理想。

发明内容 本发明所涉及的三种药物复方制剂或本发明所涉及的三种药物组合物联合给药, 具有调节人体自身免疫功能, 抑制病毒复制、杀灭病毒、减少和防止肝纤维化的出乎意料的效果。我们现在出人意料地发现 α -干扰素与阿地福韦、二脱氧氟硫代胞嘧啶三种药用联合显示出意外的增效和协同作用, 其特点是应用这些药物组合物将提供协同抗 HBV 病毒作用、更完全彻底的杀死和抑制病毒作用、长期的病毒抑制作用、限制药物抗性 HBV 变异体如 YMDD 的出现、减低单个药物的剂量与相应的毒性、强化人体自身免疫功能、减少和防止肝纤维化, 从而达到长期控制、甚致治愈乙肝疾的目的。这些药物组合物的应用还可降低每日给药次数, 因些增加患者按医嘱服药的依从性。

使用本发明的三种药物复方制剂或本发明的三种药物组合物联合给药可以通过药物间的协同作用强化和提高三种药物对乙肝患者的总疗效, 同时克服这些药物的缺点 (疗效低、毒付作用和耐药性)。通过联合用药, 即在降低毒性和副作用的同时产生相应的抗病毒作用、或者由于药物之间的协同作用而增加药效。药物总剂量的降低还会降低 HBV 发生药物抗性变异体的频率。

本发明所涉及的 α -干扰素、阿地福韦 及其抗 HBV 有效的代谢物和二脱氧氟硫代胞嘧啶以及它们在生理或药学上可接受的盐, 包括药学上可接受的无机和有机酸的盐, 如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐; 也包括适当碱的盐, 如钠、镁、钙和铵盐; 还包括药前体 或前药(prodrug)、酯及具有抗病毒活性的代谢产物。

本发明所涉及的阿地福韦 (adefovir dipivoxil, 二 (新戊酰氧基甲基) 9 - [(R) - 2 - (膦酰基甲氧基) 乙基] 腺嘌呤)。还包括阿地福韦代谢物 (adefovir), 以及它们的脂和具有抗病毒活性活性的其他代谢产物。

本发明所涉及的二脱氧氟硫代胞嘧啶 (FTC 或 emtricitabine), 还包括其脂和具有抗病毒活性的代谢产物。

本发明所涉及的 α -干扰素 (interferon α , or IFN- α), 还包括天然干扰素和人工重组干扰素及其亚型, α 1b-干扰素 (IFN- α 1b), 长效干扰素- α 2b (PEG-IFN- α 2b), α 2a-干扰素(IFN-

α 2a), α n1-干扰素 (IFN- α n1).

本发明还提供用于制备治疗 HBV 感染和慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B), 包括针对乙型肝炎病毒复制的核苷和或非核苷抑制剂抗药性的感染的药物组合给药和或复方制剂的用途; 另一方面, 本发明还提供用于治疗制备 HBV 感染的哺乳动物 (包括人) 的方法, 它包括治疗有效量的药物组合给药和/或复方制剂的用途。

应该理解, 本发明所述药物组合给药 (施用) 包括同时、交替和依顺次(序贯)给乙肝病毒感染者或慢性乙型肝炎患者予 α -干扰素、阿地福韦和二脱氧氟硫代胞嘧啶。如是交替或依顺次给药, 第二种和第三种药物的延迟不应降低药物活组份之间的相互协同作用。

应该理解, 本发明所述药物复方制剂包括 α fa-干扰素、阿地福韦和二脱氧氟硫代胞嘧啶三种药物为单一组合制剂形式。即复方制剂中同时含有 α fa-干扰素、阿地福韦和二脱氧氟硫代胞嘧啶三种药物。

本发明还提供 α -干扰素、阿地福韦和二脱氧氟硫代胞嘧啶三种药物在单一组合制剂 (或复方制剂) 和药物组合物中各个化合物(药物)的协同存在的剂量。组合物中每个化合物的用量一般可采用其单个使用时显示抗 HBV 病毒活性的量比较有利。但是在药物组合物或复方制剂中, 这三种药物的量是可以变化的, 需考虑的因素包括给药的途径、制剂的形式与性质、人的体重及身体状况以及所治疗的乙型肝炎疾病的严重程度。

本发明所涉及的物组合物和药物复方制剂中, α -干扰素的剂量为 1-10 MU (1 次/日, 3 次/周), 优选剂量为 2-6 MU (1 次/日, 3 次/周), 最优选剂量为 3-5 MU (1 次/日, 3 次/周); 二脱氧氟硫代胞嘧啶的剂量为每日 1-500 mg, 其优选剂量为每日 20-250 mg, 最优选剂量为每日 50-200 mg; 阿地福韦的剂量为每日 1-50 mg, 其优选剂量为每日 2-10 mg, 最优选剂量为每日 5-10 mg。除非有另外说明, 本发明中药物组合物的所有活性化合物都是按药物本身的重量来计算。如果是 α -干扰素、阿地福韦和二脱氧氟硫代胞嘧啶药学上可接受的盐、酯或代谢物, 应按比列调整它们相应的剂量。

本发明所述药物复方制剂中, α fa-干扰素、阿地福韦和二脱氧氟硫代胞嘧啶或其药学上可

接受的盐、酯或活性代谢产物的含量分别为 1-10 MU, 1-50 mg 和 1-500 mg。优选量为 2-5 MU, 5-10 mg 和 25-200 mg。

本发明所述药物组合物的制剂中, 在 alfa-干扰素制剂中其活性成份含量为 1-10 MU, 优选量为 2-5 MU; 在阿地福韦制剂中其活性成份含量为 1-50 mg, 优选量为 5-10 mg; 在二脱氧氟硫代胞嘧啶制剂中其活性成份含量为 1-500 mg, 优选量为 25-200 mg。

本发明所述药物组合物给药方法, 也包括以药物包的形式开处方给患者, 该药物包中含有以各单一药物制剂所组成的用于整个疗程的药物组合物。也包括三包装, 其包中分别含有用 α -干扰素、阿地福韦和二脱氧氟硫代胞嘧啶或其药学上可接受的盐、酯或活性代谢产物所做成的制剂。

应该理解, 本发明所述药物复方制剂和药物组合物的用药途径包括口服、注射、外用以及吸入等常用的给药方法。虽然可以原料药的形式给药, 但本发明优选以药物的制剂形式给药。药物的制剂形式通常包括片剂、胶囊、口服液、注射液、粉末剂、颗粒剂、水或非水中的溶液剂或混悬剂、水包油或油包水液体乳剂以及喷雾剂。用以制备单个药物和复方药物制剂的载体可以是一种或多种, 这些载体必须是药学上可接受的, 且可与配方中的其它组分在化学和物理性质方面相容。

可按制药工业中熟知的常规方法制得本发明所述的各种单一制剂或复方制剂。

对于口服制剂如胶囊或片剂, 可按常规方法用药学可接受的载体如粘合剂(如淀粉衍生物、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)以及聚乙烯吡咯烷酮); 润滑剂、惰性辅料和崩解剂。片剂可涂上一层膜。口服液可由制成均匀的溶液及混悬液或者制成干粉剂后在使用前再用水溶解。这种口服液可由常规方法用药学上可接受的载体如混悬试剂 如山梨(糖)醇浆, 纤维素衍生物或氢化后的可食用脂肪, 乳化剂 (如卵磷脂), 非水载体以及防腐剂 (甲基或丙基乙苯酸酯) 来制备。口服液制剂也可含有色素、甜味剂和 缓冲盐。

口服制剂还可以做成缓控剂型以控制任选其中一种活性成份或任选其中二种活性成份和所有三种活性成份的释放速率。

对于注射给药的制剂，可制成胶状注射液 (bolus injection) 或连续输送液 (continuous injection)。

对其它给药方法，药物制剂可制成 栓剂(塞药)或保留灌肠(retention enemas) 的形式。

二脱氧氟硫代胞嘧啶(FTC or Emtricitabine) 和它的对映体的制备方法分别描述于美国专利 5,204,466, 5,700,937, 5,728,575 and 5,827,727 之中。

Alfa-干扰素 (alfa-interferon) 的制备方法描述于专利CN1099799A 及其引用的相关文件资料中。

阿地福韦 (adefovir dipivoxil)的制备方法描述于欧洲专利 No. 481214 中; 阿地福韦代谢物 (adefovir) 的制备方法描述于欧洲专利 No. 206459 中, 美国专利 US5641763 和 US5142051 描述它的抗乙型肝炎病毒的活性。

实施实例 实例一: 本例研究了两位患有慢性乙型肝炎的病人, 每位病人都曾接受过 alfa-干扰素的治疗且都没有显示明显疗效。本治疗开始时检查结果显示, 这两位病人的 HBeAg 和 HBsAg 均为阳性, HBV-DNA 水平为 100-250 pg/ml, 血清转氨酶 ALT 在 100-150 IU/L 左右。但是施用二脱氧氟硫代胞嘧啶(每日 200 mg) 二个月之后, 两位病人的 HBV-DNA 水平显著下降。乙肝 e 抗原(HBeAg) 持久转为阴性, 但乙肝表面抗原(HBsAg)仍为阳性。停止服用二脱氧氟硫代胞嘧啶之后, 观察到反跳现象, 即血清转氨酶 ALT 上升、HBV-DNA 水平上升、HBeAg 转阳性。此时引入药物组合物给药方法。

先分别每日服用 100 mg 二脱氧氟硫代胞嘧啶和 5 mg 阿地福韦, 让 HBV-DNA 下降到接近正常水平。然后再注射 alfa-干扰素 (每日一次、剂量是每次 5 MU、每周三次), 疗程为 6 个月。经过药物联合给药方法之后, 两位病人的肝功能完全恢复正常, 转氨酶 ALT 降至正常水平, HBeAg 阴转, 抗 HBe 阳转(称为 HBeAg/抗 HBe 血清转换), HBsAg 阴转, HBV-DNA 用 PCR 技术无法检测到。此外, 病人对此药物组合给药方法有很好的承受性及安全性且没有观察到副作用出现。也没有检测到有耐药性的变异的乙肝病毒如 YMDD。

实例二：本例研究了三位患有慢性乙型肝炎的病人，本治疗开始时检查结果显示，这三位病人的 HBeAg 和 HBsAg 均为阳性，HBV-DNA 水平为 100-250 pg/ml，血清转氨酶 ALT 在 100-150 IU/L 左右。每位病人先接受 alfa-干扰素/二脱氧氟硫代胞嘧啶的联合治疗三个月，其中 三人的 ALT 和 HBV-DNA 水平都下降到正常水平 (<20 pg/ml)，其中二位病人 HBeAg 阴转，但 HBsAg 仍为阳性。有一位病人从前已接受过拉夫米定治疗而产生耐药性，即出现 YMDD 变异乙型肝炎病毒，其 HBeAg 和 HBsAg 仍为阳性。但是继续联合施用二脱氧氟硫代胞嘧啶 (每日 100 mg)，阿地福韦 (每日 5 mg) 和 alfa-干扰素 (每日一次、剂量是每次 3-5 MU、每周三次) 六个月后，三位病人的 HBV-DNA 完全受到抑制。HBeAg 和 HBsAg 均转为阴性，其中一位病人的 YMDD 变异乙型肝炎病毒也随之消失。三位病人的肝功能完全恢复正常，ALT 降至正常水平，抗 HBe 阳转(称为 HBeAg/抗 HBe 血清转换)。结果清楚地显示联合用药的治疗优势及药物之间互补及协同作用。此外，病人对此药物组合给药方法有很好的承受性及安全性且没有观察到副作用出现。