[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
A61K 38/21
A61K 31/70

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96195591.0

[43]公开日 1998年8月19日

[11] 公开号 CN 1190895A

[22]申请日 96.5.15

[30]优先权

[32]95.5.19 [33]US[31]08/444,584

[86]国际申请 PCT/US96/06552 96.5.15

[87]国际公布 WO96/36351 英 96.11.21

[85]进入国家阶段日期 98.1.15

[71]申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 J·K·阿尔布雷克特

P·C·格林特

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孟八一 王景朝

权利要求书 2 页 说明书 3 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 三氮唑核苷和干扰素α治疗丙型肝炎的应用

[57]摘要

本发明揭示对需要治疗的病人进行慢性丙型肝炎感染治疗的方法，包括施用治疗慢性丙型肝炎的α干扰素有效之量与三氮唑核苷有效之量结合，而三氮唑核苷和α干扰素的施用，没有引起或显著降低了副作用。

权 利 要 求 书

1.给需要治疗丙型肝炎感染的患者治疗慢性丙型肝炎感染的方法，该方法包括施用治疗慢性丙型肝炎感染有效量的α干扰素与有效量三氮唑核苷相接合，同时不存在或显著地降低了三氮唑核苷和α干扰素施药所引起的副作用。

2.权利要求1的方法，其中α干扰素施用量每星期、每隔一天或每天少于3百万IU。

3. 权利要求2的方法，其中α干扰素施用量每星期、每隔一天或每天是1～2百万IU。

4. 权利要求1的方法，其中三氮唑核苷的施用量为每天400～1000mg。

5. 权利要求2的方法，其中三氮唑核苷的施用量为每天400～1000mg。

6. 权利要求3的方法，其中三氮唑核苷施用量为每天400～1000mg。

7. 权利要求1的方法，其中三氮唑核苷施用量为每天500～800mg。

8. 权利要求2的方法，其中三氮唑核苷的施用量为每天500～800mg。

9. 权利要求3的方法，其中三氮唑核苷施用量为每天500～800mg。

10. 权利要求1的方法，其中施用的α干扰素是干扰素α－2b。

11. 权利要求2的方法，其中施用的α干扰素是干扰素α－2b。

12. 权利要求3的方法，其中施用的α干扰素是干扰素α－2b。

13. 权利要求4的方法，其中施用的α干扰素是干扰素α－2b。

14. 权利要求5的方法，其中施用的α干扰素是干扰素α－2b。

15. 权利要求6的方法，其中施用的α干扰素是干扰素α－2b。

16. 权利要求7的方法，其中施用的α干扰素是干扰素α－2b。

17. 权利要求8的方法，其中施用的α干扰素是干扰素α－2b。

18. 权利要求9的方法，其中施用的α干扰素是干扰素α－2b。

19. 权利要求1的方法，其中不存在副作用或明显降低副作用，是通过将α干扰素和/或三氮唑核苷剂量降至现有技术用量以下来实现

的。

20. 权利要求1的方法，其中不存在副作用或明显降低副作用，是通过将α干扰素和三氮唑核苷的治疗持续时间缩短至现有技术治疗时间以下来实现的。

21. 权利要求20的方法，其中治疗持续时间为6～12个月。

说　明　书

三氮唑核苷和干扰素α治疗丙型肝炎的应用

丙型肝炎病毒的慢性传染是隐袭的，且缓慢进展的疾病，对生命品质有相当大的影响，它可能最终导致肝硬变，代偿失调肝病，和/或肝细胞癌。

α干扰素单一疗法通常用于治疗慢性丙型肝炎感染。然而，这种治疗不总是有效，且有时导致与剂量和治疗持续时间有关的不能忍受的副作用。有人曾建议用三氮唑核苷为单一疗法治疗丙型肝炎感染(Thomas et al.AASLD Abstracts, Hepatology Vol. 20, NO. 4, Pt2, Number 440, 1994). 然而，发现此种单一疗法治疗通常相对无效，且本身产生不希望的副作用。

有人曾建议用α干扰素和三氮唑核苷(ribavirin)结合疗法(Lai, et al. Symposium to the 9th Biennial Scientific Meeting Asian Pacific Association for the Study of the Liver. 1994)。初步的结果认为结合疗法比任何一种单一疗法更有效，然而，在建议的剂量下，仍会遇到不希望的副作用。

需要一种以α干扰素和三氮唑核苷相结合的治疗慢性丙型肝炎感染的方法，所述方法基本上不存在一般以其中任一种治疗时所带来的副作用。

发明概述

本发明可以概述为对需要此种治疗的患者进行慢性丙型肝炎感染治疗的方法，该方法包括施用治疗丙型肝炎的α干扰素有效之量与三氮唑核苷有效之量相结合，同时不存在或显著降低了由三氮唑核苷和α干扰素带来的副作用。

详细描述

本文所引用的所有参考文献均与本文结合作为参考。这里所用的术语“α干扰素”指能抑制病毒复制，细胞增殖及调节免疫反应的高同源特异性蛋白家族。典型适宜的α干扰素包括(但不限于)重组体干扰素α-2b，如购自 Schering Corporation, Kenilworth, N.J.的内含子干扰素，重组体干扰素α-2a, 如购自 Hoffmann-La Roche, Nutley, N. J.的 Roberon A 干扰素,重组体干扰素α-2c, 如 Berofor α-2 干扰素，购自 Boehringer

Ingelheim 药物公司， Ridgefield, CT，干扰素α-n1，天然α干扰素的提纯混合物，如 Sumiferon，购自 Sumitomo, Japan，或如 Wellferon 干扰素α-n 1 (INS)，从 GIaxo － Wellcorne 有限公司 London. Great Britain 购得，或者一致α干扰素，从 Amgen 公司., Newbury Park, CA 购得，或由 interferon Sciences 制得的干扰素α-n3，是天然α干扰素的混合物，并从 Purdue Trederick 公司， Norwalk, CT.，以 Alferon 商品名购得。优选使用干扰素α-2a 或α-2b。由于在全部干扰素中，干扰素α-2b 用于治疗慢性丙型肝炎感染已在全世界得到广泛认可，最优选干扰素α－2b。 U.S 专利 NO, 4,530901 描述了干扰素α-2b 制法。当然所谓α干扰素包括明显的等同物，如已知与α干扰素有相似性质的某些β干扰素。

从 ICN 药物公司 Costa Mesa, California 购得的三氮唑核苷，即 1－β－D－呋喃核糖基(ribofuranosyl)－ 1H － 1,2,4-三唑－ 3 － 甲酰胺在 Merck Index，化合物 NO. 8199,(第 11 版本)上有所介绍。有关制备法和制剂描述在 U.S 专利 NO. 4,211,771 中。

患慢性丙型肝炎感染的病人可以表现出一种或多种下述征兆或症状:

(a) ALT 升高。

(b) 实验抗－ HCV 抗体为阳性。

(c) 由 HCV － RNA 实验阳性证明 HCV 存在。

(d) 慢性肝病的临床特征。

(e) 肝细胞的损伤。

为实施本发明，将α干扰素(下文写作α-IFN)和三氮唑核苷施用于呈现一种或多种上面征兆或症状的患者，其量足以消除或至少减轻一种或多种征兆或症状。

在以前用α-IFN 单一疗法治疗慢性丙型肝炎感染时,α-IFN 给药剂量约 3 百万至 1 千万国际单位(IU)，每周三次。此外 3 百万至 1 千万 IU α-IFN 是 QOD(每隔一天)或每天给药。其剂量延续时间从 12 至 24 个月。若α-IFN 单一疗法采用该量和持续时间,对某些病人可减轻丙型肝炎的症状,但同时会引起不希望的副作用,例如某些人有类似流感的症状。

为实施本发明的结合疗法，α－ IFN 优选剂量小于以前的量，即小于 3 百万 IU，更优选 1 到 2 百万 IU，每周三次， QOD 或每天给药。

而如果每周三次，QOD 或每天服用以前的剂量 3 百万到 1 千万 IU，则可以用较短的持续时间，即为 6 至 12 个月。两种情况下都可予期会减轻副作用，因为降低了剂量或持续时间。

在以前治疗慢性丙型肝炎感染用三氮唑核苷的单一疗法中，通常每天给与三氮唑核苷剂量是 1000 到 1200mg 。该三氮唑核苷的量发现对少量百分比病人可有限地减轻症状，但引起不希望的贫血副作用。

为实施本发明，优选三氮唑核苷剂量每天约 400 到 1000mg，更优选 500 到 800，该日剂量以单一剂量每天给药一次或以分剂量给药。

病人施用三氮唑核苷结合α-IFN，即在病人接受三氮唑核苷剂量的同时，又给与α-IFN 剂量。目前，α-IFN 制剂口服时无效，施用α-IFN 优选方法是非肠道给药，优选皮下注射，静脉注射或肌内注射。三氮唑核苷。可以胶囊或片剂口服，并与非肠道施用α-IFN 结合起来。当然如果可以的话两种药物其它类型的给药方式也可以考虑，例如鼻喷射，透皮给药，栓剂，持续释放剂量形式等。任意形式的给药均可以，只要能输送适合剂量而又不破坏有效成分。

通过结合疗法与单一疗法对照临床实验来测定治疗效率。结合疗法减轻慢性丙型肝炎感染的征兆和症状的效果，及副作用的频度和严重性将以前的α-IFN 和三氮唑核苷单一疗法进行比较，以患慢性丙型肝炎传染的三个群体进行评估:

1.以前未治疗的病人。

2.以前用干扰素或三氮唑核苷治疗，且随后又复发的病人。

3.用干扰素或三氮唑核苷在以前治疗没有反应的病人。

测定结合疗法的效率是通过先前所述慢性肝炎征兆和症状减轻的程度，及α-IFN 和三氮唑核苷的正常副作用消除或显著降低的程度来进行的。通过与以前的单一疗法比较减少剂量或缩短剂量持续时间，或者二者兼施，来实现副作用的降低或消除。

α-IFN 正常副作用列在 INTRON － A 干扰素α-2b(即重组体)包装插页中,由 Schering 公司， Kenilworth NJ 10/94 发表。主要有类似流感症状，如发烧、头痛、寒战、肌痛、疲劳等，及中枢神经系统相关的症状，如抑郁、感觉异常、削弱注意力等。

三氮唑核苷的正常副作用是溶血性贫血。