



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111386115 A

(43)申请公布日 2020.07.07

(21)申请号 201880076561.6

(22)申请日 2018.11.27

(30)优先权数据

62/591,667 2017.11.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.05.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/062645 2018.11.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/108551 EN 2019.06.06

(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·克里

(74)专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 樊英如 张静

(51)Int.Cl.

A61K 31/44(2006.01)

A61K 31/4412(2006.01)

A61K 31/197(2006.01)

权利要求书2页 说明书18页

(54)发明名称

用于治疗非酒精性脂肪性肝炎的方法和药物组合物

(57)摘要

在一方面,提供了治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或者预防或延迟非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)向NASH进展的方法。在一些实施方案中,该方法包括施用治疗有效量的吡非尼酮。在一些实施方案中,该方法包括作为组合疗法的一部分施用治疗有效量的吡非尼酮和乌苯美司。

1. 一种治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的方法, 该方法包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的吡非尼酮。
2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述受试者患有早期或中期NASH。
3. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中将所述吡非尼酮以100mg至3600mg的范围内的每日总剂量施用。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法, 其中将所述吡非尼酮以约300mg至约2403mg的每日剂量施用。
5. 根据权利要求4所述的方法, 其中将所述吡非尼酮以约801mg至约2403mg的剂量QD施用。
6. 根据权利要求4所述的方法, 其中将所述吡非尼酮以约400.5mg至约1201.5mg的剂量BID施用。
7. 根据权利要求4所述的方法, 其中将所述吡非尼酮以约267mg至约801mg的剂量TID施用。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法, 其中将所述吡非尼酮施用持续至少15周。
9. 根据权利要求8所述的方法, 其中将所述吡非尼酮施用持续至少52周。
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法, 其中治疗导致所述受试者中血浆CK-18水平降低。
11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中治疗导致该受试者中肝细胞气球样变性减少。
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法, 其中将所述吡非尼酮与乌苯美司组合施用。
13. 根据权利要求12所述的方法, 其中, 将所述吡非尼酮以801mg的剂量TID施用, 而将所述乌苯美司以150mg的剂量TID施用。
14. 根据权利要求12或13所述的方法, 其中所述吡非尼酮和所述乌苯美司包含速释制剂。
15. 根据权利要求12至14中任一项的方法, 其中所述吡非尼酮和所述乌苯美司包含用于口服施用的固体制剂。
16. 根据权利要求12所述的方法, 其中所述吡非尼酮和所述乌苯美司中的至少一种包含液体制剂。
17. 根据权利要求16所述的方法, 其中所述至少一种液体制剂包含脂质体。
18. 根据权利要求16所述的方法, 其中所述至少一种液体制剂适合于口服施用。
19. 根据权利要求16所述的方法, 其中所述至少一种液体制剂适合于肠胃外施用。
20. 一种延迟或预防患有非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 的受试者中NAFLD向NASH进展的方法, 该方法包括向所述受试者施用治疗有效量的吡非尼酮。
21. 根据权利要求20所述的方法, 其中治疗导致所述受试者中肝细胞气球样变性减少。
22. 根据权利要求20或21所述的方法, 其中将所述吡非尼酮以100mg至4005mg的范围内的每日剂量施用。
23. 根据权利要求20至22中任一项所述的方法, 其中将所述吡非尼酮以约100mg至约2403mg的每日剂量施用。

24. 根据权利要求23所述的方法, 其中将所述吡非尼酮以约801mg至约2403mg的剂量QD施用。

25. 根据权利要求23所述的方法, 其中将所述吡非尼酮以约400.5mg至约1201.5mg的剂量BID施用。

26. 根据权利要求23所述的方法, 其中将所述吡非尼酮以约267mg至约801mg的剂量TID施用。

27. 根据权利要求14至27中任一项所述的方法, 其中将所述吡非尼酮施用持续至少15周。

28. 根据权利要求27所述的方法, 其中将所述吡非尼酮施用持续至少52周。

29. 一种减少患有NASH的受试者中肝细胞气球样变性的方法, 该方法包括向该受试者施用治疗有效量的吡非尼酮持续至少15周。

30. 根据权利要求29所述的方法, 其中将所述吡非尼酮施用持续至少52周。

31. 一种减少患有NASH的受试者中炎症和/或纤维化的方法, 该方法包括向该受试者施用治疗有效量的吡非尼酮持续至少24周。

32. 根据权利要求31所述的方法, 其中将所述吡非尼酮施用持续至少52周。

33. 根据权利要求14至31中任一项所述的方法, 其中将所述吡非尼酮与乌苯美司组合施用。

34. 一种治疗NASH或减缓NAFLD向NASH进展的方法, 该方法包括施用包含吡非尼酮和乌苯美司的组合治疗组合物。

35. 根据权利要求34所述的方法, 其中将所述组合治疗组合物施用持续至少15周。

36. 根据权利要求35所述的方法, 其中将所述组合治疗组合物施用持续至少52周。

37. 根据权利要求36所述的方法, 其中将所述组合治疗组合物施用持续至少72周。

38. 一种药物包, 其包含吡非尼酮的单位剂型, 并且还包含乌苯美司的单位剂型。

39. 根据权利要求38所述的药物包, 其中吡非尼酮的每个单位剂型包含约267mg至约801mg的量的吡非尼酮, 并且其中乌苯美司的每个单位剂型包含约75mg至约150mg的量的乌苯美司。

40. 根据权利要求38或39所述的药物包, 其中将所述吡非尼酮和所述乌苯美司中的至少一种配制成速释剂。

41. 根据权利要求38或39所述的药物包, 其中将所述吡非尼酮和乌苯美司中的至少一种配制成控释剂。

42. 根据权利要求38至41中任一项所述的药物包, 其中所述吡非尼酮和所述乌苯美司中的至少一种是片剂、胶囊剂或丸剂形式的固体。

43. 根据权利要求38至41中任一项所述的药物包, 其中, 所述乌苯美司是用于口服施用的液体。

44. 根据权利要求38至41中任一项所述的药物包, 其中所述吡非尼酮和所述乌苯美司中的至少一种是用于肠胃外施用的液体。

用于治疗非酒精性脂肪性肝炎的方法和药物组合物

技术领域

[0001] 本公开提供了用于治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 以及预防由其引起的向肝纤维化和肝硬化以及肝细胞癌 (HCC) 进展的方法和组合物, 并且因此涉及医学、药物化学、药理学、化学和生物学领域。

背景技术

[0002] 脂肪肝 (也称为脂肪肝疾病 (FLD) 或肝脂肪变性) 是可逆的病症, 其中通过脂肪变性过程将甘油三酯脂肪的大液泡积聚在肝细胞中 (即, 细胞内脂质的异常保留)。尽管有多种原因, 但脂肪肝最常见地与过量饮酒和肥胖有关。与影响脂肪代谢的其他疾病相关的FLD被称为“非酒精性”FLD或“NAFLD”。

[0003] 脂肪改变代表甘油三酯 (中性脂肪) 的胞质内积累。在FLD发作时, 肝细胞在细胞核周围呈现小的脂肪空泡 (脂质体) (微泡脂肪改变)。在FLD的晚期, 液泡的尺寸增加并且液泡合并而产生不可逆的脂肪囊肿或病变。具有广泛炎症和高度脂肪变性的肝病经常向该疾病的更严重形式进展。

[0004] 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是NAFLD的极端和进行性形式, 其与饮酒无关, 并且还伴有炎症 (肝炎)。NASH伴随着肝细胞的气球样变性 (在本文中也称为“肝细胞气球样变性 (hepatocyte ballooning)”), 其是指在此过程中细胞尺寸增大 (即, 气球样变性), 它被认为是细胞凋亡的一种形式。气球样变性的细胞典型地是相邻肝细胞尺寸的两到三倍, 并且特征在于H&E染色的切片上束状透明细胞质。肝细胞死亡和炎症反应导致星状细胞的活化, 该星状细胞在肝纤维化中起关键作用。进一步的疾病进展导致肝硬化和肝细胞癌 (HCC), 这导致肝功能衰竭并最终导致死亡。

[0005] 对于患早期NASH的患者, 生活方式干预 (如显著的体重减轻) 可以减缓甚至逆转脂肪变性过程。然而, 对于晚期NASH患者, 目前没有可用的疗法。例如, 关于用于治疗晚期NASH的塞尼韦洛 (cenicriviroc) 的近期临床研究未能达到其在治疗一年后改善炎症和肝损伤的主要终点。鉴于FLD和NASH的严重性以及未满足的临床需求, 迫切需要有效的疗法性治疗。

发明内容

[0006] 在一方面, 本公开提供了用于治疗和预防FLD和NASH进展的方法、材料、和药物组合物。设想本文所述的方法和组合物可以减缓或预防NAFLD患者向NASH进展, 并且可以用于治疗NASH患者, 在这些患者中具有减缓、停止或逆转NASH疾病进展的有益效果。

[0007] 在一方面, 本公开涉及用于递送吡非尼酮 (pirfenidone, 5-甲基-1-苯基-2-1-(H)-吡啶酮; 也称为5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮, 或Genentech, Inc. 销售的**Esbriet®**) 以治疗FLD和NASH患者以及预防和/或缓解疾病向纤维化、肝硬化、HCC、和死亡进展的药物组合物和方法。在许多实施方案中, 将这些用于口服给药的组合物配制成速释制剂 (例如片剂、胶囊或丸剂), 并且以例如药瓶或泡罩包装的形式方便地包装, 以供患者或其护理提供

者以治疗有效量施用。

[0008] 在一些实施方案中,根据本公开,在治疗NASH时,通过以每日一次(QD施用)、每日两次(BID施用)、或每日三次(TID施用)的给药频率,口服施用范围从300mg/天至高达4005mg/天的剂量来施用吡非尼酮。在一些实施方案中,每日一次至三次施用从约267mg至约1200mg的剂量在治疗大多数FLD和NASH患者上是有效的。在一些实施方案中,每天三次施用801mg的推荐剂量。在一实施方案中,以缓释制剂的形式每天一次施用2403mg的推荐剂量。

[0009] 在一些实施方案中,患者接受连续每日吡非尼酮给药,其中患者每日至少一次服用治疗有效剂量持续一段延长的时间。在一些实施方案中,新患者在14天的期间内接受滴定剂量的吡非尼酮。例如,患者可能在第1至7天的治疗中接受267mg TID的第一剂量(801mg/天),在第8-14天的治疗中接受534mg TID的第二剂量(1602mg/天),并且第15天及以后的治疗剂量为801mg TID(2403mg/天)。在一些实施方案中,患者接受高达3600mg的最大日剂量。在一些实施方案中,患者接受399mg TID(1197mg/天)的剂量。

[0010] 直到治疗数周或更长一段时间后,才可能出现可测量的症状改善或可检测的疾病进展减慢。用以证明疗效的临床试验可能至少进行52周并且更有可能进行72周或更多周治疗。因此,患者可以连续数天、数周(例如,至2周)、数月或数年进行治疗,包括受试者的余生。

[0011] 在一些实施方案中,在患者接受吡非尼酮治疗的至少一部分时间中,在联合治疗中向患者施用包含乌苯美司的白三烯A4水解酶(LTA4H)抑制剂。在一些实施方案中,根据本公开的此类治疗可减少患者的肝细胞气球样变性和/或炎症,以在NASH中产生生化和组织学改善。

[0012] 在一些实施方案中,提供了用于治疗NASH的方法,所述方法包括将吡非尼酮施用给需要治疗的患者。在一些实施方案中,吡非尼酮口服施用。在一些实施方案中,吡非尼酮通过肠胃外施用以脂质体制剂的形式施用。在一些实施方案中,吡非尼酮以3600mg、2403mg或更少的每日剂量施用。在一些实施方案中,日剂量为约801mg至约2403mg。在一些实施方案中,日剂量在约267mg至约2403mg的范围内,并且以QD、BID或TID施用,其中日剂量使用包含剂量为267mg、399mg或801mg的量的吡非尼酮的单位剂型施用。在一些实施方案中,日剂量是以BID施用,并且每个剂量是以约130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、250mg、300mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、798mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、或2000mg的剂量施用。在一些实施方案中,日剂量以TID施用,并且每个剂量是以50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、250mg、300mg、399mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、或1500mg的剂量施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮施用持续至少15天,至少1个月,至少16周,至少26周,至少52周,至少72周,至少大于72周的一段时间,或受试者的余生。在一些实施方案中,治疗减少了患者的纤维化。在一些实施方案中,治疗减少了患者中肝细胞的气球样变性。在一些实施方案中,治疗减轻了患者的炎症。

[0013] 在一些实施方案中,提供了用于减少NAFLD或NASH患者中肝细胞气球样变性的方

法,所述方法包括使用连续的每日给药持续至少15天,以801至3600mg的日剂量施用吡非尼酮。在一些实施方案中,施用吡非尼酮持续至少52周。

[0014] 在一些实施方案中,提供了用于减少NASH患者中的炎症和/或纤维化的方法,所述方法包括使用连续的每日给药持续至少72周,以801至3600mg的日剂量施用吡非尼酮。在一些实施方案中,在受试者的余生中持续施用吡非尼酮。

[0015] 在一些实施方案中,提供了用于治疗或预防非酒精性脂肪性肝炎或其进展的方法,所述方法包括向有需要的患者施用吡非尼酮和任选的包括乌苯美司的第二药物试剂。在一些实施方案中,吡非尼酮以4005mg或更少的日剂量施用,而乌苯美司以450mg或更少的日剂量施用。在一些实施方案中,吡非尼酮以801mg的剂量TID施用,而乌苯美司以150mg的剂量TID施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮和乌苯美司施用持续至少2周,并且优选至少52周,至少72周,或受试者的余生

[0016] 在另一方面,本公开还提供了用于制造用于治疗NASH和/或用于预防NAFLD向NASH进展的药物,其中药物中的活性成分是吡非尼酮。在一些实施方案中,药物是包含吡非尼酮和至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。在各种实施方案中,配制药物用于口服施用,包括速释和缓释药物制剂。本公开还提供了用于治疗患者的药物的单位剂型的制造、以及包含具有如本文所述的吡非尼酮的固体或液体制剂的一个或多个容器的药物包和试剂盒。

[0017] 在一些实施方案中,提供了用于治疗非酒精性脂肪性肝炎的包含吡非尼酮的药物制剂。在一些实施方案中,药物制剂呈适于口服施用的片剂、胶囊或丸剂的形式。在一些实施方案中,药物制剂包含范围从约267mg至约1200mg的量的吡非尼酮。在一些实施方案中,药物制剂为适于肠胃外施用的脂质体形式。在一些实施方案中,药物制剂包含浓度范围从约50mg/ml至约3600mg/ml的吡非尼酮。

[0018] 在另一方面,提供了治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的方法,该方法包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的吡非尼酮。在一些实施方案中,该受试者具有早期或中期NASH。在一些实施方案中,将吡非尼酮以100mg至5000mg的范围内的每日总剂量施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮以约801mg至约2403mg的每日剂量施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮以每日剂量约100mg至约5000mg QD施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮以每日剂量约50mg至约2500mg BID施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮以每日剂量约400mg至约1200mg BID施用。在一些实施方案中,使用吡非尼酮持续至少15天。在一些实施方案中,施用吡非尼酮持续至少52周。在一些实施方案中,治疗导致受试者中血浆CK-18水平减少。在一些实施方案中,治疗导致受试者中肝细胞气球样变性减少。在一些实施方案中,治疗NASH的方法包括将吡非尼酮与乌苯美司组合施用。

[0019] 在另一方面,提供了延迟或预防患有NAFLD的受试者中非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)向NASH进展的方法。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的吡非尼酮。在一些实施方案中,治疗导致受试者中肝细胞气球样变性减少。在一些实施方案中,将吡非尼酮以100mg至5000mg的范围内的每日总剂量施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮以约801mg至约3600mg的每日剂量施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮以每日剂量约100mg至约5000mg QD施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮以每日剂量约50mg至约2500mg BID施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮以每日剂量约400mg至约1200mg BID施用。在一些

实施方案中,使用吡非尼酮持续至少15天。在一些实施方案中,施用吡非尼酮持续至少52周。在一些实施方案中,延迟或预防NAFLD向NASH进展的方法包括将吡非尼酮与乌苯美司组合施用。

[0020] 在又一方面,提供了减少患有NAFLD和/或NASH的受试者中肝细胞气球样变性的方法。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的吡非尼酮持续至少15天。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的吡非尼酮持续至少52周。在一些实施方案中,该方法包括在受试者的余生中持续向受试者施用治疗有效量的吡非尼酮。在一些实施方案中,受试者患有NAFLD。在一些实施方案中,受试者患有NASH。

[0021] 在另一方面,提供了减少患有NAFLD和/或NASH的受试者中的炎症的方法。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的吡非尼酮持续至少15天。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的吡非尼酮持续至少52周。在一些实施方案中,该方法包括在受试者的余生中持续向受试者施用治疗有效量的吡非尼酮。在一些实施方案中,受试者患有NAFLD。在一些实施方案中,受试者患有NASH。

[0022] 在另一方面,提供了减少患有NASH的受试者中的纤维化的方法。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的吡非尼酮持续至少15天。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的吡非尼酮持续至少52周。在一些实施方案中,该方法包括在受试者的余生中持续向受试者施用治疗有效量的吡非尼酮。

[0023] 在另一方面,提供了药物包,其包含单位剂量形式的吡非尼酮并且还包含单位剂量形式的乌苯美司。在一些实施方案中,吡非尼酮的每种单位剂型包含100mg至5000mg量的吡非尼酮,并且乌苯美司的每单位剂型包含约30mg至450mg的量的乌苯美司。在一些实施方案中,吡非尼酮的每单位剂型包含约267mg至约801mg的量的吡非尼酮。在一些实施方案中,乌苯美司的每单位剂型包含约75mg至约150mg的量的乌苯美司。在一些实施方案中,将吡非尼酮和乌苯美司分别配制为速释剂。在一些实施方案中,将吡非尼酮和乌苯美司分别配制为控释剂。在一些实施方案中,吡非尼酮和乌苯美司为片剂、胶囊剂或丸剂的形式。在一些实施方案中,吡非尼酮和乌苯美司中的至少一种是脂质体的形式。

具体实施方式

II. 前言

[0024] 非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 是一系列肝病,其范围从简单脂肪变性至非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、纤维化、和肝硬化。NASH的关键组织学特征包括脂肪变性、肝细胞气球样变性、和小叶炎症,并且典型地也观察到纤维化。Takahashi et al., World J Gastroenterol, 2014, 20:15539-15548。

[0025] 如下文实施例部分所述,假设在NASH的动物模型中,吡非尼酮证明减缓和预防肝细胞气球样变性的功效以及减少脂肪变性和小叶炎症。因此,在一方面,提供了治疗NAFLD和/或NASH的一种或多种症状(如肝细胞气球样变性、脂肪变性、和小叶炎症)的方法。此外,实施例1假设血浆CK-18水平相对于对照动物中测量的水平显著下降。因此,在一些实施方案中,施用如本文所述的吡非尼酮在治疗开始后少至3至12周内减少了气球样变性并且可测量地降低血浆和/或肝CK-18水平。在一些实施方案中,假设连续每日施用吡非尼酮在治疗开始后2至72周内有效减少NASH中的炎症和纤维化。在一些实施方案中,假设用吡非尼酮

治疗导致一个或多个参数的改善,如改善的ALT酶水平,减少的炎症,减少的脂肪变性,降低的NASH症状严重性,降低的NASH生物标志物(如CK-18)水平,或减慢、停止或逆转肝纤维化。

II. 定义

[0026] 本文使用的术语仅出于描述具体实施方案的目的,而并不旨在进行限制。在本说明书和以下权利要求书中,将提及应定义为具有下列含义的大量术语。除非另外定义,本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。除非上下文另外明确规定,否则单数形式也包括复数。因此,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规定。

[0027] 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都加上术语“约”。

[0028] 缩略词。贯穿整个说明书使用以下缩略词,并如下定义:NASH:非酒精性脂肪性肝炎;NAFLD:非酒精性脂肪肝病;QD:每日一次;BID:每日两次;TID:每日三次。

[0029] 如本文所用,“活性剂”是指对疾病或病症发挥预防或治疗作用的化合物或药物。如本文所用,“活性剂”可以指单一活性剂或两种或更多种不同活性剂的组合。

[0030] 术语“施用(administer)”和“施用(administration)”是指将化合物、组合物或试剂递送至所希望的生物作用位点的方法。这些方法包括但不限于口服递送、静脉内递送、肠胃外递送、肌内递送、腹膜内递送、或皮下递送。

[0031] 如本文所用,“胶囊”是单位剂型(例如,用于口服施用),其中含活性剂的组合物可以以液体或固体(包括颗粒,如颗粒剂、珠、粉末或丸粒)的形式包封。合适的胶囊可以是硬的或软的,并且典型地由明胶、淀粉或纤维素材料制成。在一些实施方案中,胶囊是明胶胶囊。

[0032] 术语“化合物”是指一种分子并且不仅涵盖指定的分子实体,而且如果该化合物是活性剂或药物,还涵盖其药学上可接受的、药理学活性类似物,这些药学上可接受的、药理学活性类似物包括但不限于活性代谢物、酰胺、缀合物、酯、水合物、多晶型物、前药、盐、溶剂化物、和其他此类衍生物、类似物(包括氘代类似物和含有放射性原子或其他标记部分的类似物)、以及相关化合物。

[0033] 术语“包含”旨在表示化合物、组合物和方法包括所列举的要素,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”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要素。“由……组成”意指排除权利要求中未指定的任何要素、步骤或成分。由这些过渡术语各自所定义的实施方案在本发明的范围内。

[0034] 术语“CK-18”是指细胞角蛋白-18片段,其已被鉴定为NASH的非侵入性生物标志物,因为如通过组织学确定的,它在患有NASH的患者中显著增加,并且该片段的较高血浆水平与在肝活组织检查中具有纤维化的几率相关。参见,Feldstein et al.,Hepatology, 2009, 50:1072-8,其通过引用并入本文。

[0035] 术语“剂型”是指用于向受试者(例如,患有待治疗的疾病或病症的人或非人动物)施用的药物组合物的形式。“剂量”是指活性剂的量。“单位剂型”是指含有固定量的活性剂的剂型。例如,单个片剂或胶囊是单位剂型。在一些实施方案中,施用多个单位剂型以提供治疗有效剂量。

[0036] 如本文使用,术语“口服单位剂型”是指旨在口服施用的单位剂型。

[0037] 术语“有效量”和“治疗有效量”是指被施用的活性剂的量,该量将在一定程度上治疗疾病、障碍、或病症,例如,缓解正治疗的疾病(例如,NASH)的一种或多种症状,和/或该量将在一定程度上预防正治疗的受试者患有的或有风险发展的疾病的一种或多种症状。例如,对于给定参数,治疗有效量将显示增加或减少至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、或100%的治疗作用。治疗功效也可表示为“倍数”增加或减少。例如,治疗有效量的作用可以是对照的至少1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或更多。

[0038] 如本文所用,“赋形剂”或“载体”是指与制剂的一种或多种活性剂组合使用的生物学惰性物质。赋形剂可以用作例如增溶剂、稳定剂、稀释剂、惰性载体、防腐剂、粘合剂、崩解剂、包衣剂、调味剂、或着色剂。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,”20th edition, Lippincott,Williams,&Wilkins;Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(1999)H.C.Ansel et al.,eds.,7th ed.,Lippincott,Williams,&Wilkins;以及 Handbook of Pharmaceutical Excipients(2000)A.H.Kibbe et al.,eds.,3rd ed.Amer.Pharmaceutical Assoc.

[0039] 如本文所用,术语“脂质体”是指具有至少一个脂质双层并且包含一种或多种根据本发明的药剂的球形囊泡。

[0040] 如本文所用,术语“肠胃外施用”是指非口服施用方式,并且包括皮下、静脉内、肌肉内和吸入施用途径。

[0041] 术语“药物组合物”是指适于施用给受试者的组合物。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反应的污染物(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施用途径施用至对其有需要的受试者或患者,这些施用途径包括口服和/或肠胃外施用。

[0042] 关于化合物或组分使用的术语“药学上可接受的”意指化合物或组分通常是安全的、无毒的,并且在生物学上并非不可取的。当术语“药学上可接受的”在本文中用于指药物载体或赋形剂时,暗示该载体或赋形剂符合毒理学和制造测试的所需标准,或者该载体或赋形剂包含在由非美国食品和药物管理局制作的[非活性成分指南](Inactive Ingredient Guide prepared by the U.S.Food and Drug Administration)中。

[0043] 术语“药学上可接受的盐”是指通过制备其酸或碱盐产生的活性剂的衍生物。药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)碱性残基的无机酸盐或有机酸盐,如胺,酸性残基(如羧酸等)的碱盐或有机盐。药学上可接受的盐包括例如从无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规的无毒盐或季铵盐。药学上可接受的盐包括当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)替代而形成的那些盐;或与有机碱(如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等等)配位所形成的盐。药学上可接受的盐包括相同盐的如本文所定义的溶剂加成形式(溶剂化物)或晶体形式(多晶型物)。

[0044] 术语“预防(prevention)”、“预防(preventing)”和“预防(prevent)”意指避免临

床上明显的疾病进展的发作或减缓处于风险下的个体的疾病临床前明显阶段的发作。预防包括预防性治疗处于发展疾病的风险下的那些。

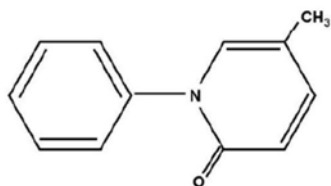
[0045] 如本文所用,术语“体征”是指疾病的指征,并且包括可以由医生、护士或其他健康护理专业人员观察到的状况。

[0046] 术语“受试者”和“患者”可互换地是指适合用活性剂治疗的人或非人动物(例如,哺乳动物)。有需要的受试者可以患有疾病(例如,NASH),或相对于一般群体可能处于增加的发展疾病(例如,NASH)的风险下。在一些实施方案中,受试者已被诊断患有疾病(例如,NASH)。

[0047] 术语“症状”意指疾病、病或损伤的体征或其他指征。这些症状可以被经历它们的个体或其他(包括非医疗保健专业人员)感觉到或注意到症状。

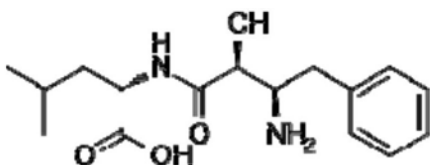
[0048] 术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”和“治疗(treat)”是指在损伤、疾病、或病症治疗或改善方面的任何成功指示,包括任何客观或主观参数,如减轻,缓解,改善患者存活,增加存活时间或比率,减轻症状或使患者更可耐受该损伤、疾病或病症,减缓变性或衰退的速率,或改善患者的身体或心理健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数。可以将治疗效果与未接受治疗的个体或个体库进行比较,或与相同患者在治疗前或治疗中不同时间的情况进行比较。

[0049] “吡非尼酮”是指5-甲基-1-苯基-2-吡啶酮;也称为5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮,其结构如下所示:



吡非尼酮属于吡啶的化学类别。吡非尼酮的分子式为 $C_{12}H_{11}NO$ 并且分子量为185.35。吡非尼酮是白色至浅黄色的非吸湿性粉末,其与水和1.0N HCl相比,更易溶于甲醇、乙醇、丙酮和氯仿。吡非尼酮的熔点为约109°C。除非另有指示或从上下文显而易见,否则本文提及吡非尼酮也包括提及吡非尼酮的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,吡非尼酮为吡非尼酮盐酸盐的形式。吡非尼酮及其药学上可接受的盐是可商购获得的(例如Genentech, Inc.)。

[0050] “乌苯美司”是指(2S)-2-[[(2S,3R)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酰基]氨基]-4-甲基戊酸,其也称为N-[(2S,3R)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酰基]-L-亮氨酸,其结构在以下显示:



乌苯美司是两性离子型分子,其在水中具有1.27mg/mL的溶解度并且具有大约251°C的熔点。乌苯美司描述于美国专利No.4,029,547和No.4,052,449(其通过引用并入本文)中。除非另有指示或从上下文中显而易见,否则本文提及乌苯美司还包括提及乌苯美司的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,乌苯美司处于乌苯美司盐酸盐的形式。乌苯美司及其药

学上可接受的盐是可商购获得的(例如,Tocris Bioscience)。也可以根据本领域已知的方法制备乌苯美司。参见例如,美国专利No.4,029,547,其通过引用并入本文。如本文所用,可将乌苯美司配制成固体药物组合物或液体药物组合物,例如包含在油性或水性运载体中的悬浮液、溶液或乳液中的乌苯美司的组合物,如PCT/US2017/054087中所述,该专利通过引用并入本文。

[0051] 除非另外说明,否则所有百分比都是%w/w。除非另有指示,否则“重量%”是具体组分与单位剂量(例如,片剂或胶囊)总重量相比的重量百分比。应当理解,由于定量测量值的取整或实际限制,参考剂型中的API或赋形剂的量可包括一些变化,如 $\pm 0.10\%$ 或 $\pm 0.5\%$ 。

III. 治疗NAFLD和NASH的方法

[0052] 在一个方面,本公开提供了用于治疗NASH的疗法,该疗法包括向有需要治疗的患者施用治疗有效剂量的吡非尼酮。在一些实施方案中,需要治疗的患者是已经被诊断患有NASH的患者。在一些实施方案中,如本文所述用吡非尼酮治疗会减缓、停止、或逆转NASH疾病进展。

[0053] 在另一方面,本公开提供了通过向需要治疗的患者施用治疗有效剂量的吡非尼酮以预防NASH或减缓NAFLD向NASH进展的疗法。在一些实施方案中,需要治疗的患者是已经被诊断患有NAFLD的患者。

患者群体

[0054] 可以通过本文讨论的或本领域技术人员已知的各种手段容易地鉴定可能受益于本公开的疗法的患者。另外,还提供了用于确定患者是否对此疗法有反应的方法。在一些实施方案中,腹部成像测试(包括超声检查、计算机断层扫描(CT)、和/或磁共振成像(MRI))可用于诊断患有该疾病的患者,例如评价是否存在该疾病及其严重性。如果需要,这种非侵入性诊断可以通过肝活组织检查更明确地确认。在一些实施方案中,使用一种或多种生物标志物来诊断NAFLD或NASH。在一些实施方案中,待根据本公开治疗的患者已经接受了NASH或NAFLD的初步诊断,并且没有用吡非尼酮治疗其目前指示的或在临床发展中的任何其他病症(例如,某些癌症患者,PAH指征,或淋巴水肿指征)。

[0055] NAFLD的特征在于肝细胞中显著的脂质沉积,并且典型地定义为肝中过多的脂肪积累(超过5%的肝细胞含有可见的细胞内甘油三酯)或影响至少5%的肝体积或重量的脂肪变性。El-Kader et al., World J Hepatol, 2015, 7:846-858。在一些实施方案中,待治疗的患者患有NAFLD。一些患者还展现出异常的肝功能,例如,通过存在升高的血清天冬氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ 谷氨酰转肽酶、或碱性磷酸酶水平确定的。在一些实施方案中,待治疗的患者患有NAFLD并且进一步具有升高的ALT水平、升高的 γ 谷氨酰转肽酶、或升高的碱性磷酸酶水平(例如,为正常的上限的约1.5至4倍的水平)。在一些实施方案中,待治疗的患者患有NAFLD并且具有在正常的上限内的ALT水平、 γ 谷氨酰转肽酶水平、或碱性磷酸酶水平。

[0056] 在一些实施方案中,使用成像测试诊断NAFLD。在一些实施方案中,使用评分系统(诸如但不限于脂肪肝指数(其中评分 >60 指示NAFLD的高风险)、NAFLD肝脂肪评分、NAFLD活性评分或肝脂肪变性指数)诊断NAFLD。在一些实施方案中,使用NAFLD活性评分(NAS)诊断NAFLD,其提供了基于脂肪变性(0-3)、小叶炎症(0-3)、和肝细胞气球样变性(0-2)的程度的综合评分。参见Kleiner et al., Hepatology, 2005, 41:1313-1321; Bugianesi et al., J

Hepatology, 2016, 65:643-644。

[0057] NASH在病理学上被分类为1型和2型,其中1型在成人患者中更常见,而2型在儿童中更常见。1型NASH典型地特征在于脂肪变性、肝细胞气球样变性、和窦周纤维化。2型NASH典型地特征在于脂肪变性、门脉炎症和门静脉纤维化。参见例如, Schwimmer et al., Hepatology, 2005, 42:641-649。NASH的进一步发展可导致严重的纤维化、肝硬化、和末期肝病。在一些实施方案中,待治疗的患者患有1型NASH。在一些实施方案中,待治疗的患者患有2型NASH。在一些实施方案中,待治疗的患者患有早期NASH。在一些实施方案中,待治疗的患者患有中期NASH。在一些实施方案中,待治疗的患者患有晚期NASH(例如,具有肝的严重纤维化和/或肝硬化)。

[0058] 在一些实施方案中,使用成像测试诊断NASH。在一些实施方案中,使用评分系统(诸如但不限于NAFLD活性评分(例如,评分 ≥ 5),或脂肪变性、活性、和纤维化(SAF)评分,或NAFLD纤维化评分);血清生物标志物(例如,细胞角蛋白-18);或其组合诊断NASH。参见 Bedossa et al., Hepatology, 2012, 56:1751-1759; Arab et al., Gastroenterol Hepatol, 2017, 40:388-394。在一些实施方案中,纤维化是使用弹性成像(例如, Fibroscan®)检测和/或测量。

[0059] 在一些实施方案中,通过使用一种或多种生物标志物(如CK-18)鉴定待治疗的患者。相对于健康个体中测量的CK-18水平,需要治疗的受试者中的水平(无论是通过免疫组织化学、肝活组织检查的组织学测量,还是通过测量怀疑处于该疾病风险下的患者或个体的血浆水平)将典型地是升高的。尽管本发明不限于特定的或任何提出的作用机制,但预期NASH患者中降低的CK-18水平与肝细胞凋亡减少相关。因此,相对于未接受治疗或标准护理,根据本公开的用吡非尼酮治疗的患有NAFLD或NASH的患者应受益于减少的肝细胞凋亡。

[0060] 在一些实施方案中,待治疗的患者是成年人。在一些实施方案中,待治疗的患者是18岁以下的儿童(例如,从2岁至17岁)。

[0061] 在一些实施方案中,待治疗的患者不患有癌症。在一些实施方案中,待治疗的患者没患有急性非淋巴细胞白血病。在一些实施方案中,待治疗的患者没患有淋巴水肿。在一些实施方案中,待治疗的患者没患有脉动脉高血压。

给药方案

[0062] 在一些实施方案中,将吡非尼酮以约3600mg或更少(例如,小于3500mg、小于3400mg、小于3300mg、小于3200mg、小于3100mg、小于3000mg、小于2900mg、小于2800mg、小于2700mg、小于2600mg、小于2500mg、小于2400mg、小于2300mg、小于2200mg、小于2100mg、小于2000mg、小于1900mg、小于1800mg、小于1700mg、小于1600、小于1500mg、小于1400mg、小于1300mg、小于1200mg、小于1100mg、小于1000mg、小于900mg或小于800mg)的每日总剂量施用。如本文所用,剂量是指每剂施用的活性成分的量,而非药物制剂的量。在一些实施方案中,将吡非尼酮以约267mg至约2403mg的范围内(例如,从约100mg至约2403mg、从约200mg至约2403mg、从约300mg至约2403mg、从约400mg至约2403mg、从约500mg至约2403mg、从约600mg至约2403mg、从约700mg至约2403mg、从约800mg至约2403mg、从约900mg至约2403mg、从约1000mg至约2403mg、从约1100mg至约2403mg、或从约1197mg至约2403mg)的每日总剂量施用。该每日剂量可以一次全部施用;每日一次,但在一些实施方案中,每日一次剂量(QD施用)将是至少801mg或更多。对于BID施用,在一些实施方案中,每日剂量将是50-1800mg,例

如400mg至约1800mg每日两次,但在一些实施方案中,对于BID施用,剂量将是至少598mg或更多。对于TID施用,在一些实施方案中,每日剂量将是30-800mg,例如200mg至约800mg每日三次,但在一些实施方案中,对于TID施用,剂量将是至少800mg或更多。在一些实施方案中,将吡非尼酮以至少801mg、至少1197mg、至少1602mg、至少2403mg、至少3600mg、或至少4005mg的每日剂量施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮以约100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、801mg、900mg、1000mg、1100mg、1197mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1602mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2403mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg、4100mg、4200mg、4300mg、4400mg、4500mg、4600mg、4700mg、4800mg、4900mg、5000mg、或大于5000mg的每日剂量施用。

[0063] 在一些实施方案中,将吡非尼酮以剂量约801mg至2403mg QD(例如,约800mg至2400mg QD、约900mg至约2400mg QD、约1000mg至约2400mg QD、约1100mg至约2400mg QD、约1197mg至约2400mg QD、约1200mg至约2400mg QD、约1300mg至约2400mg QD、约1400mg至约2400mg QD、约1500mg至约2400mg QD、约1600mg至约2400mg QD、约1700mg至约2400mg QD、约1800mg至约2400mg QD、约1900mg至约2400mg QD、约2000mg至约2400mg QD、约2100mg至约2400mg QD、约2200mg至约2400mg QD、或2300mg至约2400mg QD)施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮以剂量约50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、267mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、480mg、490mg、500mg、510mg、520mg、530mg、540mg、550mg、560mg、570mg、580mg、590mg、600mg、610mg、620mg、630mg、640mg、650mg、660mg、670mg、680mg、690mg、700mg、710mg、720mg、730mg、740mg、750mg、760mg、770mg、780mg、790mg、800mg、801mg、810mg、820mg、830mg、840mg、850mg、860mg、870mg、880mg、890mg、900mg、910mg、920mg、930mg、940mg、950mg、960mg、970mg、980mg、990mg、1000mg、1010mg、1020mg、1030mg、1040mg、1050mg、1060mg、1070mg、1080mg、1090mg、1100mg、1110mg、1120mg、1130mg、1140mg、1150mg、1160mg、1170mg、1180mg、1190mg、1197mg、1200mg、1210mg、1220mg、1230mg、1240mg、1250mg、1260mg、1270mg、1280mg、1290mg、1300mg、1310mg、1320mg、1330mg、1340mg、1350mg、1360mg、1370mg、1380mg、1390mg、1400mg、1410mg、1420mg、1430mg、1440mg、1450mg、1460mg、1470mg、1480mg、1490mg、1500mg、1510mg、1520mg、1530mg、1540mg、1550mg、1560mg、1570mg、1580mg、1590mg、1600mg、1602mg、1610mg、1620mg、1630mg、1640mg、1650mg、1660mg、1670mg、1680mg、1690mg、1700mg、1710mg、1720mg、1730mg、1740mg、1750mg、1760mg、1770mg、1780mg、1790mg、1800mg、1810mg、1820mg、1830mg、1840mg、1850mg、1860mg、1870mg、1880mg、1890mg、1900mg、1910mg、1920mg、1930mg、1940mg、1950mg、1960mg、1970mg、1980mg、1990mg、2000mg、2010mg、2020mg、2030mg、2040mg、2050mg、2060mg、2070mg、2080mg、2090mg、2100mg、2110mg、2120mg、2130mg、2140mg、2150mg、2160mg、2170mg、2180mg、2190mg、2200mg、2210mg、2220mg、2230mg、2240mg、2250mg、2260mg、2270mg、2280mg、2290mg、2300mg、2310mg、2320mg、2330mg、2340mg、2350mg、2360mg、2370mg、2380mg、2390mg、2400mg、2403mg或2410mg QD施用。

[0064] 在一些实施方案中,将吡非尼酮以剂量约400.5mg至1201.5mg BID(例如,约400mg

至约1200mg BID、约500mg至约1200mg BID、约600mg至约1200mg BID、约700mg至约1200mg BID、约800mg至约1200mg BID、约900mg至约1200mg BID、约1000mg至约1200mg BID、或约1300mg至约1200mg BID) 施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮以剂量约400mg、400.5mg、410mg、420mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、480mg、490mg、500mg、510mg、520mg、530mg、540mg、550mg、560mg、570mg、580mg、590mg、598.5mg、600mg、610mg、620mg、630mg、640mg、650mg、660mg、670mg、680mg、690mg、700mg、710mg、720mg、730mg、740mg、750mg、760mg、770mg、780mg、790mg、800mg、801mg、810mg、820mg、830mg、840mg、850mg、860mg、870mg、880mg、890mg、900mg、910mg、920mg、930mg、940mg、950mg、960mg、970mg、980mg、990mg、1000mg、1010mg、1020mg、1030mg、1040mg、1050mg、1060mg、1070mg、1080mg、1090mg、1100mg、1110mg、1120mg、1130mg、1140mg、1150mg、1160mg、1170mg、1180mg、1190mg、1200mg、或1210mg BID施用。

[0065] 在一些实施方案中,将吡非尼酮以剂量约267mg至801mg TID(例如,约200mg至约800mg、约267mg至约800mg TID、约300mg至约800mg TID、约400mg至约800mg TID、约500mg至约800mg TID、约600mg至约800mg TID、或约700mg至约800mg TID) 施用。在一些实施方案中,将吡非尼酮以剂量约200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、267mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg、399mg、400mg、410mg、420mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、480mg、490mg、500mg、510mg、520mg、530mg、540mg、550mg、560mg、570mg、580mg、590mg、600mg、610mg、620mg、630mg、640mg、650mg、660mg、670mg、680mg、690mg、700mg、710mg、720mg、730mg、740mg、750mg、760mg、770mg、780mg、790mg、800mg、801mg、810mg TID施用。

[0066] 吡非尼酮的制剂和单位剂型进一步公开在以下IV部分。在一些实施方案中,口服施用吡非尼酮。在一些实施方案中,将吡非尼酮以治疗有效剂量口服施用,连续几天每日至少一次且不超过三次持续至少一周,并且典型地更长时间。在一些实施方案中,在治疗期的部分或全部中单独(即,不与另一种药物组合)施用吡非尼酮。在一些实施方案中,吡非尼酮与乌苯美司组合施用。

[0067] 在一些实施方案中,吡非尼酮作为适合口服施用的药物制剂施用。在一些实施方案中,吡非尼酮以适合于肠胃外施用的药物制剂的形式施用。在一些实施方案中,用于根据本公开使用的药物制剂被制备用于口服施用且处于适于QD、BID或TID施用的速释剂形式,并且剂量方案在本文提供的范围内根据多种因素选择,这些因素包括患者的类型、种类、年龄、体重、性别和医学病症;待治疗的病症的严重性;给药途径;患者的肾和肝功能;以及采用的特定制剂。鉴于本文的传授内容,具有普通技术医师或兽医可以容易地确定并且开处用于预防、对抗或停滞病症进展所需的药物有效量。

治疗持续时间、治疗终点、和监测疗效

[0068] 在一些实施方案中,施用吡非尼酮(以及任选的第二治疗剂)进行的治疗持续预定的时间、无限期、或直到达到终点。在一些实施方案中,治疗持续至少15天、至少60天或两个月、至少90天或三个月、至少120天或四个月、至少150天或五个月、或至少180天或六个月、至少52周或1年、至少72周或受试者的余生。在一些实施方案中,治疗持续至少一年。在一些实施方案中,施用吡非尼酮(例如,连续每日施用如本文所述的吡非尼酮)持续至少两周、持续至少一个月、持续至少3个月、或持续至少6个月到至少一年。在其他实施方案中,继

续治疗持续受试者的余生或直至施用不再有效地提供有意义的治疗益处。在一些实施方案中,连续每日施用治疗。在一些实施方案中,几乎连续每日施用治疗(例如,每日向患者施用吡非尼酮治疗,但患者可以偶尔错过一天的治疗)。

[0069] 在一些实施方案中,患者经历初始的2周滴定方案,其中对于治疗第1至7天,吡非尼酮以每日总剂量801mg施用,对于治疗第8至14天,吡非尼酮以每日总剂量1602mg施用,并且对于治疗第15天及以后,吡非尼酮以每日总剂量2403mg施用。在一个实施方案中,对于治疗第1至7天的每日总剂量以剂量267mg TID施用,对于治疗第8-14天的每日总剂量以剂量534mg TID施用,并且对于第15天及以后的每日总剂量以剂量801mg TID施用。

[0070] 在一些实施方案中,通常连续(或接近连续)每日给药持续直至治疗似乎不再具有有益效果或直至出现不可接受的副作用。许多患者将进行药物治疗持续至少2周、至少一个月、以及至少一年或更长时间。在一些情况下,患者将进行药物治疗大约6个月至大约1年。在一些情况下,患者将进行药物治疗持续超过1年。许多患者将进行药物治疗持续他们的余生。

[0071] 在一些实施方案中,根据本文所述方法进行治疗导致一种或多种参数的改善,例如但不限于NAS(气球样变性和炎症)和/或纤维化的改善;以及SAF(脂肪变性、活性、和纤维化)评分的改善;彻底消除脂肪性肝炎;纤维化没有恶化;纤维化改善而脂肪性肝炎没有恶化;或者疾病进展到肝硬化、死亡、肝移植、肝细胞癌、和代偿失调事件(如肝性脑病、需要住院的静脉曲张出血、需要干预的腹水、和自发性细菌性腹膜炎)的时间增加,如通过组织病理学评估测得的。在一些实施方案中,根据本文所述方法进行治疗导致肝细胞气球样变性的改善(即,减少)。在一些实施方案中,使用苏木精和伊红染色使肝细胞气球样变性可视化。

[0072] 在一些实施方案中,根据本文所述方法进行治疗导致NAFLD或NASH的一种或多种生物标志物的改善,这些生物标志物诸如但不限于细胞凋亡标志物(例如,CK-18片段)、脂肪因子(例如,脂连蛋白、瘦蛋白、抵抗素、或内脂素)、炎症标志物(例如,TNF- α 、IL-6、化学引诱蛋白-1、或高敏C-反应蛋白)。参见例如,Neuman et al.,*Can J Gastroenterol Hepatol*,2014,28:607-618;Castera et al.,*Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.,2013,10:666-675。在一些实施方案中,使用包含流体(例如,血液、血浆、血清、尿液、或脑脊髓液)的样品测量生物标志物值。在一些实施方案中,使用包含细胞和/或组织(例如,肝细胞或肝组织)的样品测量生物标志物值。在一些实施方案中,治疗导致生物标志物CK-18的改善。在一些实施方案中,治疗导致受试者中血浆CK-18水平减少。

[0073] 在一些实施方案中,使用如本文所述的诊断测试(例如,使用腹部成像测试)在吡非尼酮疗法过程中监测患者。在一些实施方案中,该方法还包括继续疗法过程(例如,如本文所述的吡非尼酮剂量)。在一些实施方案中,该方法还包括如果诊断许可,例如当实现治愈、较低剂量似乎更安全或与更高剂量同样有效、或者预期不到持续治疗作用时,则逐渐削减(tapering)、减少、或停止施用的吡非尼酮量。在一些实施方案中,该方法可以包括如果确定不具有效力则增加吡非尼酮的施用量,以及如果确定剂量递增或在任何剂量下继续给药不可能有效则停止疗法。

[0074] 在其中患者正经受根据本公开进行治疗的一些实施方案中,通过腹部成像、超声检查、磁共振成像、CT扫描、和/或活组织检查得到的NASH指征可小于在治疗之前在患者

中测量的那些,这指示患者对疗法有积极的反应。在患者对本公开的疗法有积极反应的情况下,将疗法继续直到病症的存在降低到与正常对照水平相当的水平。任选地,继续疗法以维持NASH症状的缓解。可替代地,继续疗法直至在患者中达到所希望的脂肪变性水平(包括没有脂肪变性)。只要通过腹部成像、超声检查、磁共振成像、CT扫描、和/或活组织检查进行的评估确定有效,就可以继续治疗。通过脂肪变性、气球样变性、和坏死性炎症中一项或多项的测量的改善,可以确定治疗是有效的。在一个实施方案中,通过由诱导的气球样变性减少所指示的测量改善确定治疗是有效的。在一个实施方案中,通过由炎症减轻所指示的测量的改善确定治疗是有效的。在一个实施方案中,通过测量的改善确定治疗是有效的,该测量的改善由降低的血清ALT水平、改善的胰岛素敏感性、降低的脂肪变性、减少的炎症、和减少的纤维化中的至少一项指示。在一个实施方案,通过由诱导的纤维化和/或肝硬化消退或逆转所指示的测量的改善确定治疗是有效的。

[0075] 在一些实施方案中,治疗导致与对照值相比一种或多种参数改善(例如,NAS或SAF评分减少、肝细胞气球样变性减少、纤维化减少、或CK-18水平减少)至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、或至少90%。在一些实施方案中,治疗导致与对照值相比一种或多种参数改善至少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、至少9倍、或至少10倍。在一些实施方案中,对照值是受试者的基线值,它是在治疗开始之前测定的。

[0076] 在一些实施方案中,本公开提供了通过以下确定NASH治疗在有需要的受试者中的功效的方法:(a)通过腹部成像、超声检查、磁共振成像、CT扫描、和/或肝活组织检查来测量NASH的水平和严重性,其中在治疗开始后测量NASH的水平和严重性,(b)将在步骤(a)中测量的NASH的水平和严重性与NASH的基线水平和严重性进行比较,其中该基线水平和严重性是在治疗开始之前在相同受试者中测量的,并且(c)基于比较步骤确定NASH治疗的功效。

[0077] 此外,在一些实施方案中,本公开提供了通过以下确定NASH治疗在有需要的受试者中的功效的方法:(a)在治疗开始后测量有需要的受试者中NASH的水平和严重性,(b)将NASH的水平和严重性与参考值比较,其中参考值表示从患NASH的患者群体确定的平均值,并且(c)基于比较步骤确定NASH治疗的功效。在一些实施方案中,通过肝活组织检查和分析以评价NAFLD活性评分(NAS)和纤维化来确定疗法的功效;出于此目的,可以采用经颈静脉肝活组织检查方法。合适的患者包括具有活组织检查证实的NASH的患者、具有NASH高风险的患者、具有大于或等于4的NAS的患者、具有肝纤维化的NASH患者、和具有2级或更高级的肝纤维化的NASH患者。

[0078] 在一些实施方案中,预期响应于根据本发明的疗法的患者在疗法继续时显示至少减慢CK-18水平的任何增加。在一些实施方案中,因为实现了完全的治疗益处,那些对疗法最有利响应的患者的CK-18水平将随着时间的推移稳定和下降。因此,在一些实施方案中,本公开提供了通过以下确定NASH治疗在有需要的受试者中的功效的方法:(a)通过测量来自受试者的样品(例如,血液、血浆、或组织样品)的一个样品中的生物标志物CK-18的水平来测量NASH的水平和严重性,其中在治疗开始后测量NASH的水平和严重性,(b)将在(a)中测量的NASH的水平和严重性与在治疗开始前在同一受试者中测量的受试者中的NASH的基线水平和严重性进行比较,以及(c)基于比较步骤确定NASH治疗的功效;其中CK-18水平的平稳或降低指示NASH治疗的功效。

IV. 包含吡非尼酮的组合物、单位剂型、和试剂盒

[0079] 在另一方面,提供了用于本文所述方法中的包含吡非尼酮的组合物、单位剂型、药物包和试剂盒。在一些实施方案中,将制剂、单位剂型、药物包、和/或试剂盒用于治疗NASH。在一些实施方案中,将制剂、单位剂型、药物包、和/或试剂盒用于延迟或预防患有NAFLD的受试者中NAFLD向NASH进展。

[0080] 在一些实施方案中,组合物、单位剂型、药物包、和/或试剂盒包含吡非尼酮或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,组合物、单位剂型、药物包、或试剂盒包含吡非尼酮或吡非尼酮盐酸盐。在一些实施方案中,组合物或单位剂型包含按总组合物的重量计从约10%至50%、或从约20%至约40%、或约30%至约35%、或从约15%至约25%的量的吡非尼酮或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,吡非尼酮以适合肠胃外施用的液体脂质体制剂提供。在一些实施方案中,组合物或单位剂型包含吡非尼酮或其药学上可接受的盐,其浓度为约50-3600mg/ml、100-3200mg/ml、200-2403mg/ml、267-2200mg/ml、300-1800mg/ml、399-1201.5mg/ml或534-801mg/ml。

在一些实施方案中,将吡非尼酮配制为包含一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,赋形剂包含增溶剂、稳定剂、稀释剂、惰性载体、防腐剂、粘合剂、崩解剂、包衣剂、调味剂或着色剂。可以使用药物制剂领域中已知的常规方法制备合适的药物组合物、制剂和单位剂型,并描述在相关文本和文献中,例如,在Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995)中。典型地,本公开的药物制剂包含吡非尼酮和一种或多种药学上可接受的(经州或联邦监管机构批准用于人,或列入U.S. Pharmacopia [美国药典]、European Pharmacopia [欧洲药典])赋形剂或载体。

[0081] 在一些实施方案中,选择至少一种赋形剂以为制剂提供一种或多种有益的物理性质,如提高一种或多种活性剂的稳定性和/或溶解度。合适的赋形剂的实例包括某些惰性蛋白质,如白蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如天冬氨酸(其可替代地被称为天冬氨酸盐(aspartate))、谷氨酸(其也可替代地称为谷氨酸盐(glutamate))、赖氨酸、精氨酸、甘氨酸和组氨酸;脂肪酸和磷脂,如烷基磺酸脂和辛酸盐;表面活性剂,如十二烷基硫酸钠和聚山梨醇酯;非离子表面活性剂,如TWEEN®、PLURONIC®、或聚乙二醇(PEG);碳水化合物,如葡萄糖、蔗糖、甘露糖、麦芽糖、海藻糖和糊精(包括环糊精);多元醇,如甘露醇和山梨糖醇;螯合剂,如EDTA;以及成盐反离子,如钠。

[0082] 在一些实施方案中,将吡非尼酮配制为用于以脂质体肠胃外施用以靶向肺(参见Meng H, Xu Y. Pirfenidone-loaded liposomes for lung targeting: preparation and in vitro/in vivo evaluation. Drug Des Devel Ther. 2015;9:3369-3376)。在一些实施方案中,吡非尼酮脂质体制剂还包含一种或多种配制剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。在一些实施方案中,用于递送吡非尼酮的包含脂质体的溶液或悬浮液可以包括以下组分: 无菌稀释剂,如注射用水、盐溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇、聚山梨醇酯、生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)或其他合成溶剂;抗菌剂,如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;以及用于调节张力的试剂,如氯化钠或葡萄糖。可用酸或碱调节pH值,例如盐酸或氢氧化钠。这些制剂可以被封装在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0083] 在一些实施方案中,吡非尼酮配制成速释剂。如本文所用,“速释剂”意指在施用后相对短的时间内(例如,在约1小时内)释放至少大部分药物的药物制剂。在一些实施方案中,速释制剂在施用后约30-60分钟内释放至少约80%的药物。

[0084] 在一些实施方案中,吡非尼酮配制成缓释剂或延释剂。如本文所用,“缓释剂”和“延释剂”意指在延长的时间段内药物逐渐释放的药物制剂,并且典型地(尽管不一定)导致在延长的时间段内药物的血液水平基本上恒定。在一些实施方案中,缓释制剂在约4至约12小时的范围内(典型地在约6至约10小时的范围内)的时间段中提供药剂的基本上恒定的血液水平。例如,缓释制剂可以在施用后提供药物血液水平的平缓增加,使得直到至少4-6小时后才达到峰值血液水平(其中血液水平药物的增加速率近似线性),随后是血液水平峰值持续期,并且然后是持续释放期结束时血液水平同等逐渐下降。

[0085] 在一些实施方案中,吡非尼酮配制成延释剂。如本文所用,“延释剂”是指在施用患者后、在药物从制剂释放到该受试者体内之前提供可测量的时间延迟的药物制剂。

[0086] 在一些实施方案中,口服吡非尼酮制剂被配制为速释制剂,并且例如以丸剂、胶囊、或片剂形式的单位剂型方便地包装,其进而可以处于药瓶或泡罩包装中。本公开的药物组合物的剂量和希望的药物浓度可取决于预想的特定用途而变化。确定合适的剂量或给药途径完全在本领域技术人员的技能范围内。合适的剂量也在以上III部分中描述。在一些实施方案中,以单位剂型以固定剂量提供口服形式的吡非尼酮,该单位剂型是含有范围从100-2500mg、200-2403mg、267-2400mg、300-2300mg、400-2200mg、500-2100mg、534-2000mg、600-1900mg、700-1800mg、800-1700mg、900-1600mg、1000-1500mg、1100-1400mg、或1200-1300mg的量的吡非尼酮的丸剂、片剂、或胶囊。具体的单位剂型将取决于待施用的剂量,这可取决于患者是成人还是儿童或取决于疾病的严重性。

[0087] 在一些实施方案中,将吡非尼酮脂质体制剂配制成缓释制剂,并方便地以例如小瓶、安瓿、注射器、瓶或其他液体相容性容器形式的单位剂型包装。在一些实施方案中,提供的吡非尼酮脂质体制剂的吡非尼酮浓度范围为50-3600mg/ml、100-3200mg/ml、200-2403mg/ml、267-2200mg/ml、300-1800mg/ml、339-1201.5mg/ml、或534-801mg/ml。具体的单位剂型将取决于要施用的剂量,这可以取决于患者是成人还是儿童或疾病的严重程度。

[0088] 在一些实施方案中,大多数成年患者(60-100kg或更多)将从接受801mg每天三次的吡非尼酮剂量中得到治疗益处。在一些实施方案中,大多数成年患者将从801-2403mg/天的范围内的单次剂量中获得治疗益处,其中一些以801-2403mg每天至少一次、400.5-1201.5mg每天两次或267-801mg每天三次实现完全的治疗效果。然而,可批准按这些计划表(QD、BID、和TID)施用的200mg、339mg、534mg、598.5mg、801mg、1200mg和1800mg的最小剂量用于临床用途。一些患者将随每餐施用处方剂量。一些患者将在餐前施用此剂量。一些患者将施用此剂量作为慢性药物治疗;预计一些患者每日服用该药物持续6个月或更长时间。

[0089] 本公开还提供了适用于本文所述治疗方法的多种特定单位剂型。例如,可以将吡非尼酮以含有100、200、267、300、399、400、500、534、598.5、600、700、800、801、900、1000、1100、1200、1201.5、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2403或2500的吡非尼酮的单位剂型施用,根据本公开,该单位剂型适于每日递送一次、两次、或三次以提供医生开处方的每日剂量。在一优选的实施方案中,吡非尼酮以801mg TID的单位剂型施用。此外,吡非尼酮的先前制剂和单位剂型可以用于本公开的方法中。吡非尼

酮已以商品名 **Esbriet®** 出售用于治疗特发性肺纤维化。在本公开的多种实施方案中,将吡非尼酮(包括但不限于可商购获得的 **Esbriet®** 267mg、534mg或801mg单位剂型的吡非尼酮)施用于患有NASH的患者。

[0090] 在一些实施方案中,提供了包含吡非尼酮和包含乌苯美司的第二治疗剂的药物包和试剂盒。在一些实施方案中,药物包或试剂盒包含吡非尼酮和乌苯美司的速释单位剂型。在一些实施方案中,药物包或试剂盒包含吡非尼酮和乌苯美司的延释单位剂型。在一些实施方案中,药物包或试剂盒包含吡非尼酮的延释单位剂型和乌苯美司的速释单位剂型。

[0091] 在一些实施方案中,将药物包或试剂盒用于治疗NASH。在一些实施方案中,将药物包或试剂盒用于延迟或预防患有NAFLD的受试者中NAFLD向NASH进展。在一些实施方案中,药物包或试剂盒还包含用于根据本文所公开的方法使用的说明材料。虽然说明材料典型地是书面材料或印刷材料,但它们不限于此。任何能够存储此类说明书并将其传送给最终使用者的介质都被本说明所涵盖。这样的介质包括但不限于电子存储介质(例如,磁盘、磁带、盒式磁带(cartridge)、芯片)、光学介质(例如,CD-ROM)等。此类介质可以包括提供此类指导材料的因特网网站的网址。

V. 用于治疗 and/或预防NASH的组合法

[0092] 在另一方面,将吡非尼酮与另外的治疗剂组合施用。用于治疗 and/或预防NASH的组合法还可包括与一种或多种生活方式改变(如运动以减轻体重和/或改善身体和/或心理健康的活动)组合施用吡非尼酮。

[0093] 在一些实施方案中,吡非尼酮与乌苯美司或其药学上可接受的盐组合施用。在一些实施方案中,吡非尼酮以剂量约267mg至约2403mg QD(例如,QD、BID或TID)施用,而乌苯美司以剂量约10至500mg(例如,QD或BID)施用。在一优选的实施方案中,吡非尼酮以每日剂量2403mg施用,而乌苯美司以剂量450mg施用。在另一优选的实施方案中,吡非尼酮以速释制剂的形式以剂量801mg TID施用,而乌苯美司以速释制剂的形式以剂量150mg TID施用。在另一优选的实施方案中,吡非尼酮以缓释制剂的形式以剂量2403mg QD施用,而乌苯美司以缓释制剂的形式以剂量450mg QD施用。在一实施方案中,吡非尼酮和乌苯美司中的至少一种以缓释制剂的形式施用

[0094] 该组合或吡非尼酮与乌苯美司的有益作用可以包括但不限于由治疗剂的组合产生的药代动力学或药效动力学共同作用。此类组合法可以得到改善的参数,诸如但不限于改善的NASH评分(例如,通过NAFLD活性评分测量的)、降低的纤维化评分、和降低的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平;NASH的生化和组织学改善;以及脂肪变性、炎症、和纤维化的改善。

[0095] 施用与乌苯美司组合的吡非尼酮典型地在定义的时间段内进行(例如,在数天、数周、数月或数年的时间内进行,具体取决于所选的组合)。本发明的组合法包括以顺序方式(其中每种治疗剂在不同的时间施用)施用治疗剂,以及以基本上同时的方式施用两种治疗剂。基本上同时施用可以例如通过向受试者施用具有固定比率的每种治疗剂的单一胶囊或每种治疗剂的独立胶囊来实现。在一些实施方案中,将乌苯美司和第二治疗剂分开配制。在一些实施方案中,将吡非尼酮和乌苯美司配制在单个组合物中。

[0096] 顺序或基本上同时施用每种治疗剂可以通过包括但不限于口服途径以及肠胃外途径在内的任何适当途径来实现。可以通过相同途径或通过不同途径施用两种治疗剂。例

如,可以通过肠胃外施用吡非尼酮,同时可以口服施用乌苯美司。替代地,例如,可以口服施用所有治疗剂或可以通过肠胃外施用所有治疗剂。对于本文所公开的组合疗法,预期每种药剂能以“速释剂”方式或以“控释剂”或“延释剂”方式施用。

[0097] 作为非限制性实例,每日施用一次的组合剂型可包含在801mg至2403mg范围内的控释剂(例如,缓释剂或延释剂)形式的吡非尼酮和在150mg至450mg的范围内的控释剂(例如,缓释剂或延释剂)形式的乌苯美司,其中每种活性剂以合适的重量比存在。例如,在一个实施方案中,乌苯美司比吡非尼酮的合适重量比为约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:8、约1:10或约1:16。

[0098] 组合疗法还包括将如上文所述的吡非尼酮和乌苯美司进一步与其他非药物治疗法(例如,外科手术或物理疗法)组合施用。当组合疗法包含非药物治疗时,非药物治疗可在任何适合时间进行,只要从治疗剂与非药物治疗的组的共同作用实现有益作用即可。例如,在适当的情况下,当非药物治疗暂时从治疗剂的施用中移除时(也许是几天甚至几个星期),仍然能获得有益的效果。

实施例

[0099] 提供以下实例以说明但不限制要求保护的本发明。

实施例1:用于治疗 and/或预防非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的药物组合物。

[0100] 提供一种用于治疗 and/或预防NASH的药物组合物,其包含吡非尼酮(5-甲基-1-苯基-2-1-(H)-吡啶酮;也称为5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮)或其药学上可接受的盐,包括但不限于吡非尼酮盐酸盐。

实施例2:用于治疗 and/或预防NASH的药物组合物

[0101] 提供了用于治疗 and/或预防NASH的药物组合物,其包含吡非尼酮或其药学上可接受的盐和乌苯美司((2S)-2-[[(2S,3R)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酰基]氨基]-4-甲基戊酸;也称为N-[(2S,3R)-3-氨基-2-羟基-2-苯基丁酰基-L-亮氨酸)或其药学上可接受的盐。

实施例3:用于治疗NASH的方法和疗法

[0102] 向NASH患者以最大日剂量最高达3600mg施用吡非尼酮,并且优选以剂量801mg TID施用吡非尼酮,并持续不少于15天,优选至少30天,至少60天,至少90天,至少6个月,至少1年或至少大于一年,包括患者的余生。在某些情况下,向NASH患者施用吡非尼酮的口服制剂。在某些情况下,口服制剂是速释制剂。在某些情况下,口服制剂是控释制剂(例如,延释剂或缓释剂)。在某些情况下,向NASH患者施用吡非尼酮的液体制剂,其肠胃外施用。在某些情况下,液体制剂是控释制剂。在一些情况下,液体制剂包括吡非尼酮的脂质体制剂。

实施例4:预防NASH的方法和疗法

[0103] 向FLD或NAFLD患者以最大日剂量最高达3600mg施用吡非尼酮,优选以剂量801mg TID施用吡非尼酮,并持续不少于15天,优选至少30天,至少60天,至少90天,至少6个月,至少1年或至少大于一年,包括患者的余生。在某些情况下,向FLD或NAFLD患者施用吡非尼酮的口服制剂。在某些情况下,口服制剂是速释制剂。在某些情况下,口服制剂是控释制剂(例如,延释剂或缓释剂)。在某些情况下,向FLD或NAFLD患者施用吡非尼酮的液体制剂,其肠胃外施用。在某些情况下,液体制剂是控释制剂。在一些情况下,液体制剂包括吡非尼酮的脂质体制剂。

实施例5:用于治疗 and/或预防NASH的方法和疗法

[0104] 作为组合疗法的一部分,向NASH、FLD或NAFLD患者施用治疗有效量的吡非尼酮与治疗有效量的乌苯美司的组合。在某些情况下,向患者以最大每日剂量最高为3600mg施用吡非尼酮,优选以剂量801mg TID施用吡非尼酮,并且另外以最大每日最大剂量最高为450mg施用乌苯美司,优选地以剂量150mg TID施用乌苯美司。在某些情况下,吡非尼酮和乌苯美司以速释制剂的形式同时施用给患者。在某些情况下,吡非尼酮和乌苯美司以控释(例如,延释或缓释)制剂的形式施用。在某些情况下,吡非尼酮和乌苯美司以口服制剂形式施用。在一些情况下,吡非尼酮和乌苯美司中的至少一种作为用于肠胃外施用的液体制剂来施用。例如,在一种情况下,吡非尼酮以脂质体形式给药。在一种情况下,吡非尼酮和乌苯美司均以液体制剂形式施用。在一种情况下,吡非尼酮和乌苯美司均以一种或多种脂质体制剂的形式施用。

[0105] 通常用组合疗法治疗患者不少于15天,优选至少30天,至少60天,至少90天,至少6个月,至少1年或至少大于一年,包括患者余生。

[0106] 虽然本公开参考其优选实施方案已经进行了具体显示和描述,但本领域的技术人员应当理解的是,在不偏离由所附权利要求书所涵盖的本公开的范围的情况下,可以在其中做出在形式和细节方面的多种改变。

[0107] 本文中引用的所有出版物、专利、专利申请、或其他文献出于所有目的以引用方式以其全文并入,在程度上就像每个单独的出版物、专利、专利申请、或其他文献被单独地指出以出于所有目的以引用方式并入那样。