



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I473810 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：099105744

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D487/02 (2006.01)

A61K31/407 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/27 美國

61/156,414

2009/11/02 美國

61/257,367

(71)申請人：霍夫門拉羅奇有限公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD (CH)

瑞士

羅氏帕羅奧多責任有限公司 (美國) ROCHE PALO ALTO LLC (US)

美國

基利法瑪席特有限責任公司 (美國) GILEAD PHARMASSET LLC (US)

美國

(72)發明人：波特 史堤芬 B PORTER, STEVEN B. (US)；布來德佛德 威廉森 利格勤
BRADFORD, WILLIAMSON ZIEGLER (US)；史密斯 派翠克 F SMITH,

PATRICK F. (US)；耶茲 艾倫 S YETZER, ELLEN S. (US)；迪 拉 羅沙 艾

伯 DE LA ROSA, ABEL (US)；羅吉斯 邁可 D ROGERS, MICHAEL D. (US)；席

門斯 威廉 T SYMONDS, WILLIAM T. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200510445A

TW 200526685A

TW 200745151A

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：67 項 圖式數：4 共 71 頁

(54)名稱

治療用組成物

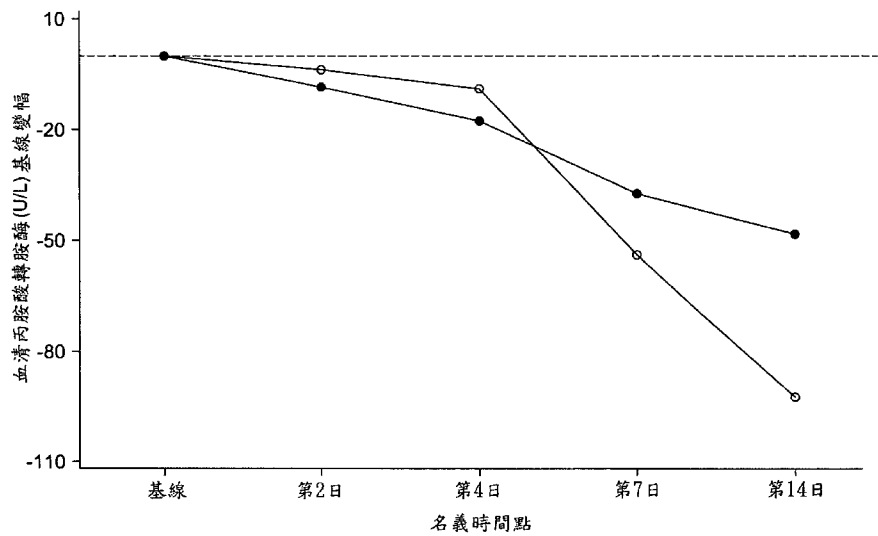
THERAPEUTIC COMPOSITION

(57)摘要

本發明所揭露之實施例係有關於一種組成物，該組成物可包括 C 型肝炎病毒聚合酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物，以及 C 型肝炎病毒蛋白酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物。另外揭露的實施例係有關於以 C 型肝炎病毒聚合酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物，以及 C 型肝炎病毒蛋白酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物來治療病情的方法，該病情例如為 C 型肝炎病毒感染、肝纖維化及/或肝功能損壞。

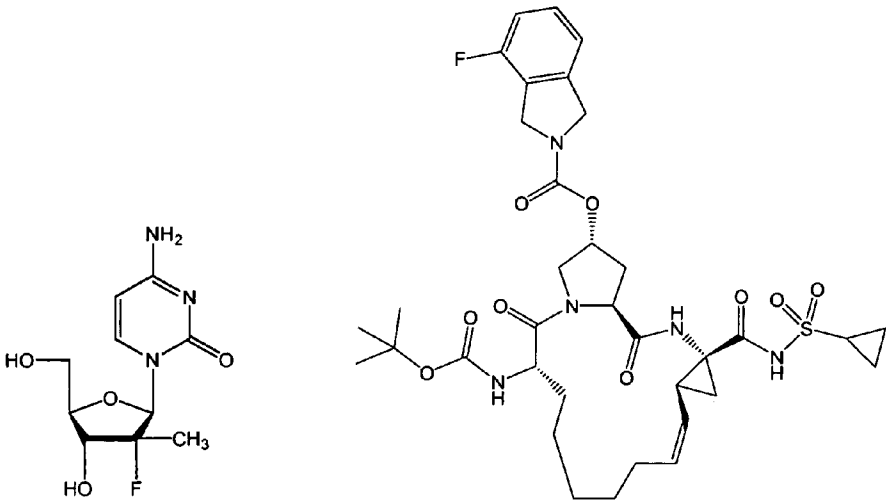
Embodiments disclosed in the present application relate to a composition that can include a hepatitis C viral polymerase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof and a hepatitis C viral protease inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. Additional embodiments disclosed relate to methods for treating a disease condition such as a hepatitis C virus infection, liver fibrosis and/or impaired liver function with a hepatitis C viral polymerase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or

prodrug thereof and a hepatitis C viral protease inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.



○ 化合物2 (100 mg, 每8小時, 第1-7日) + 化合物1a (500 mg, 一天兩次, 第4-7日) /N=9
● 化合物1a (500 mg, 一天兩次, 第1-7日) + 化合物2 (100 mg, 一天兩次, 第4-7日) /N=8

圖 4



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99105744

※申請日：99.2.26

※IPC 分類：~~A61K~~, A61P

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D487/02

治療用組成物

A61K31/407 (2006.01)

THERAPEUTIC COMPOSITION

A61P31/14 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明所揭露之實施例係有關於一種組成物，該組成物可包括C型肝炎病毒聚合酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物，以及C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物。另外揭露的實施例係有關於以C型肝炎病毒聚合酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物，以及C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物來治療病情的方法，該病情例如為C型肝炎病毒感染、肝纖維化及/或肝功能損壞。

三、英文發明摘要：

Embodiments disclosed in the present application relate to a composition that can include a hepatitis C viral polymerase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof and a hepatitis C viral protease inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. Additional embodiments disclosed relate to methods for treating a disease condition such as a hepatitis C virus infection, liver fibrosis and/or impaired liver function with a hepatitis C viral polymerase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof and a hepatitis C viral protease inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

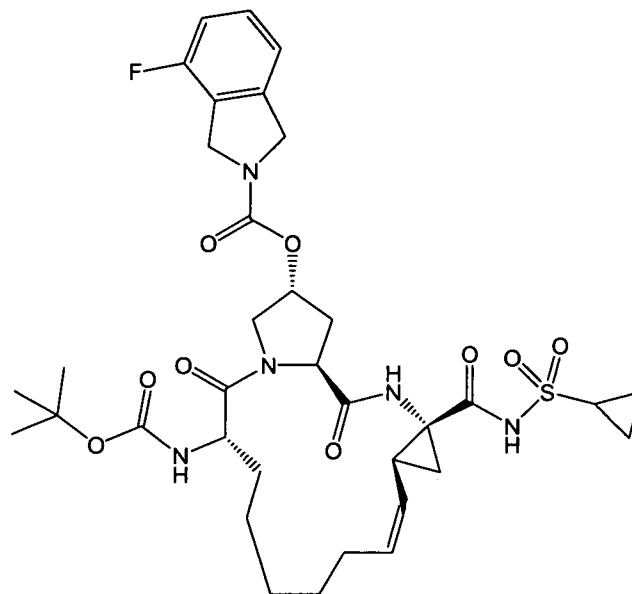
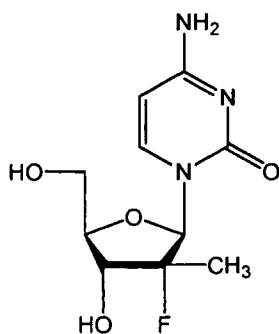
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (4) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於用以治療例如C型肝炎病毒感染、肝纖維化以及肝功能損害C型肝炎病毒(HCV)感染之病情的組成物及方法。

【先前技術】

在美國，C型肝炎病毒(HCV)感染是最普遍的慢性血源性感染。雖然新感染的數目已下降，以疾病管制中心的估計，在美國計有390萬人(1.8%)受到感染，此慢性感染的負擔是巨大的。在美國，慢性肝病為成人致死原因的第十位，且每年約計25,000例死亡，或約為死亡總數的1%。研究指出，40%的慢性肝病與HCV相關，導致每年估計有8,000-10,000例死亡，HCV關聯的末期肝病是成人肝臟移植最常見的指標。

在過去十年，慢性C型肝炎的抗病毒療法的發展迅速，在治療效果上可見到明顯的改善。然而，即使使用標準護理(SOC)的結合療法，聚乙二醇干擾素加上利巴韋林，仍有40%至50%的病人治療失敗，意即為無反應者或復發者。這些病人目前並無有效的治療替代方案。特別是，病人於肝臟活組織切片檢出嚴重肝纖維化或肝硬化者，處於發展成嚴重肝臟疾病併發症的重大風險，包括腹水、黃疸、靜脈曲張破裂出血、腦疾以及進行性肝衰竭，且肝癌的風險也顯著增加。

慢性HCV感染的高度盛行，就慢性肝病對美國的未來負

擔而言，已具有重要的公共衛生意義。源於國家健康與營養普查(NHANES III)的資料指出，HCV新感染率的大量增加發生於1960年代晚期至1980年代早期，特別是在20至40歲的人口間。據估計，長期感染HCV達20年或更久的人數，可能比從1990年到2015年間人數的四倍還多，其人數從750,000人至超過3百萬人。受感染30或40年的人增加的比例甚至更高。由於HCV相關之慢性肝病的風險與病毒感染的持續期間有關，肝硬化的風險隨著人受感染超過20年而逐漸增加，這將導致在1965-1985年間受到感染的病人，其肝硬化相關的發病率與死亡率大量增加。

HCV係為黃熱病毒科中一具有外套膜、正向單股的核糖核酸(RNA)病毒。HCV單股的核糖核酸基因組為約9500個核苷酸長度，並具有一單一開放性讀取區(ORF)，該區編碼出約3000個胺基酸的一單一大型聚蛋白。在受感染的細胞中，此聚蛋白的多個位置被細胞和病毒的蛋白酶切割而生成病毒的結構與非結構(NS)蛋白質(NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B)。

【發明內容】

本文一些實施例描述係有關於一種組成物，該組成物可包括一第一化合物或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物，其中該第一化合物為 β -D-2'-脫氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷(化合物I)；及一第二化合物，或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物，其中該第二化合物為(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-氟-1,3-二氫吡啶-2-羧酸14-叔丁氧基羰基氨基-4-環丙基磺醯

基氮甲醯基-2,15-二氧-3,16-二氮雜三環[14.3.0.04,6]十九碳-7-烯-18-基酯(化合物2)。

本文描述的其他實施例係有關於一種組成物，該組成物實質上由一第一化合物或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物所組成，其中該第一化合物為化合物1；以及由一第二化合物或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物所組成，其中該第二化合物為化合物2。

本文中所描述之一實施例係相關於使用此類組成物以製備用以改善或治療病人群體之病情的一藥劑。舉例來說，該病情可選自C型肝炎病毒感染、肝纖維化以及肝功能損壞。在一實施例中，該第一化合物之前驅藥物可為 β -D-2'-脫氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷之二異丁基酯前驅藥物(化合物1a)。在一些實施例中，第二化合物之鹽類可為(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-氟-1,3-二氮吡啶-2-羧酸14-叔丁氧基羰基氮基-4-環丙基磺醯基氮甲醯基-2,15-二氧-3,16-二氮雜三環[14.3.0.04,6]十九碳-7-烯-18-基酯之鈉鹽(化合物2之鈉鹽)。本文描述的另一實施例係相關於使用化合物1(或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物)以製備一藥劑來改善或治療病人群體的病情，其中化合物1(或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物)係為與化合物2(或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物)結合使用而製備的。本文描述之再一實施例係相關於使用化合物2(或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物)以製備一藥劑來改善或治療病人群體的病情，其中化合物2(或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物)係為與化合物1(或

其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物)結合使用而製備的。舉例來說，該病情可選自C型肝炎病毒感染、肝纖維化以及肝功能損壞。

這些及其他實施例將於下文中更詳加描述。

【實施方式】

實施例包括但不限於，治療組成物及其在治療及/或改善一病情之用途。在一些實施例中，該病情可選自C型肝炎病毒感染、肝纖維化及/或肝功能損壞。

除非另外定義，本文所使用的所有技術及科學用語具有為實施例所屬領域中具一般技藝人士所了解之相同意義。本文提及之所有出版物以引用的方式併入本文，所引用的出版品係用以揭露及描述與其相關聯之方法及/或材料。

如本文及附加的申請專利範圍所使用的，且除非文中有另外明確定義，該單數形式「一(a)」、「及(and)」以及「該(the)」包括複數的指稱對象。因此，舉例來說，提及「一種方法(a method)」包括複數的此類方法，且提及「一劑(a dose)」包括提及一或更多劑，且其同義字為所屬領域之技術人員所能了解以及諸如此類。

當提供一範圍或值，除非文中有另外清楚說明，可了解為每一介於中間的值至該下限之單位的十分之一，在所述實施例中包含介於其範圍的上下限及任何其他所述的或在其所述的範圍的中間值。這些較小範圍的上下限，其可獨立地被包括在更小的範圍內，亦包含在本發明中，受限於在所提及的範圍內任一特定排除的限制。所提及的範圍包

括所述限制中的一或兩者，其中排除那些被包括的限制之任一或兩者的範圍亦包括在所述實施例中。

本文中「藥學上可接受的鹽類」一詞，意指一化合物之鹽類，其不會對被給藥的生物體造成嚴重刺激以及不會消除該化合物的生物活性及特性。在一些實施例中，該鹽類為該化合物之酸添加鹽。藥學上的鹽類可藉由使一化合物與無機酸反應而獲得，該無機酸如氫鹵酸(例如氫氯酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸等。藥學上的鹽類也可藉由使一化合物與一有機酸反應而獲得，該有機酸如脂肪族或芳香族羧酸或磺酸，舉例來說：乙酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、煙鹼酸、甲基磺酸、乙基磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸或萘磺酸。藥學上的鹽類亦可藉由使一化合物與一鹼基反應而獲得，反應生成之鹽類如一胺鹽、一鹼金屬鹽類(如鈉鹽或鉀鹽)、一鹼土金屬鹽類(如鈣鹽或鎂鹽)、有機鹽鹼(如二環己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羥甲基)甲基胺、C₁-C₇烷基胺、環己胺、三乙醇胺、乙二胺，以及氨基酸鹽類，如精氨酸、賴氨酸等。化合物2的鈉鹽為一藥學上可接受鹽類的非限制性範例。

「前驅藥物」意指一種在活體內被轉變成原母藥之試劑。前驅藥物經常是有助益的，因為在一些狀況下，它們可能比其原母藥來得容易給藥。舉例來說，藉著口服，它們可能是生物可利用的，而其原母藥則否。相較於其原母藥，該前驅藥物也可能是具有已改善溶解度的藥學組成物。舉例

但不限於，一前驅藥物可為一種以一酯類(前驅藥物)給藥的化合物，以改善跨越細胞膜的傳送，在細胞膜，水溶性對移動性不利，但接著該酯類被代謝水解成羧酸，其具活性的部分一旦進入細胞，水溶性便對移動性有助益。前驅藥物的再一範例可為一段與酸類基團鍵結的短胜肽(聚胺基酸)，該胜肽於與該酸類基團鍵結處被代謝以顯露出具活性的部分。化合物 1a 係為一非限制性的前驅藥物範例(在此例中為化合物 1 的前驅藥物)。用以篩選及製備合適的前驅藥物衍生物的傳統程序被敘述於，舉例來說，在 1985 年由 H. Bundgaard, Elsevier 編輯的 *Design of Prodrugs* 中，為描述合適的前驅藥物衍生物的程序和製備之目的，在此將其併入本文作為參考。

該用語「有效量」係用以意指一具活性之化合物或藥劑之量，該量引出所指示的生物或藥效的反應。舉例來說，一化合物的有效量可為需用以預防、緩解或改善疾病症狀或延長該被治療個體的存活的量。該反應可發生在組織裡、系統、動物或人類中，且該反應包括受治療病情症狀的緩解。測定一有效量為具一般技藝的技術人員所熟習的，特別是根據本文提供的詳細揭露內容。本文所揭露的該化合物的有效量，其以劑量的形式，將視給藥途徑、被治療的動物種類(其種類包括人類)及考慮特定動物的身體特徵而定。該劑量可被修改以達到所需效果，但將視此類因子如體重、飲食、目前用藥情況以及其他藥學領域中之技術人員所認可的因子而定。一般來說，本文所描述的組

成物以及選擇性的一或更多額外的抗病毒劑之有效量，係為對降低病毒量或對治療達到一持續病毒反應具有效果的一用量。

如本文中所使用的，該用語「治療(treatment)」、「治療(treating)」及類似者，意指獲得所需的藥理及/或生理的效果。該效果可為就完全或部分預防一疾病或其症狀而言的預防用藥，及/或就部分或完全治療一疾病及/或可歸因於該疾病的有害影響而言的療效。如本文中所使用的「治療(treatment)」，涵蓋治療任一哺乳動物的疾病，特別是人類，及包括：(a)預防發生於個體的疾病，其可能為已有疾病的傾向但尚未被診斷出得病者；(b)抑制疾病，即使其進展停滯；以及(c)緩和疾病，即造成疾病消退。

該用語「個體(individual)」、「宿主(host)」、「對象(subject)」及「病人(patient)」在本文中可交替地使用，並係意指哺乳類動物，其包括但不限於鼠類、靈長類、人類、哺乳類畜牧動物、哺乳類變種動物及哺乳類寵物。

如本文中所使用的，該用語「肝纖維化(hepatic fibrosis)」在本文中可與「肝纖維化(liver fibrosis)」交替使用，意指在肝臟中損傷組織的增長，該用語可能出現於提起慢性肝臟感染的上下文中。

如本文中所使用的，該用語「肝功能」意指肝臟的正常功能，其包括但不限於，一綜合的功能，其包括但不限於，合成蛋白質如血清蛋白(例如：白蛋白、凝血因子、鹼性磷酸酶、轉胺酶(例如：丙酮酸轉胺酶、草醯乙酸轉

胺酶)、5'-核苷酶、 γ -麩醯胺轉胺酶以及諸如此類)、合成膽紅素、合成膽固醇及合成膽酸；一肝臟代謝的功能，其包括但不限於，醣類代謝、胺基酸及氮代謝、荷爾蒙代謝以及脂肪代謝；外用藥物的解毒；血液動力學功能，其包括內臟的及肝門靜脈的血液動力學；及諸如此類等等。

如本文中所使用的該用語「持續病毒反應(sustained viral response)」(SVR；也意指「持續反應(sustained response)」或「持久反應(durable response)」)，意指一個體對HCV感染之治療方法的反應，該反應依據血清HCV滴定量。舉例來說，一種「持續病毒反應」意指一段時間在病人的血清中發現沒有可偵測的HCV核糖核酸(例如，少於約500、少於約200或少於約100個每毫升血清之基因組拷貝數)，一段時間意指至少約一個月、至少約二個月、至少約三個月、至少約四個月、至少約五個月及/或至少約六個月之後中斷治療。

該化合物， β -D-2'-脫氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷(此後以化合物1表示)被證明在抑制HCV複製是有效的。雖然本發明沒有被任何特定理論限制，化合物1可相信為其藉著抑制HCV核糖核酸聚合酶來抑制HCV的複製，該酶係為一種與C型肝炎病毒的複製有關的酵素。化合物1可藉使用所屬領域之技術人員所熟知的方法而獲得，例如那些描述於美國專利案號7,419,572中的方法，其全體內容於此併入本文作為參考。化合物1的藥學上可接受之鹽類或前驅藥物可被利用在本文中所描述之組成物。舉例來說，圖1所示的 β -

D-2'-脫氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷的二異丁基酯前驅藥物(化合物1a)已顯示具有增加的滲透性，可引導以增加原生質的暴露，從而改善抗病毒的效益。

該化合物，(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-氟-1,3-二氫吡啶-2-羧酸14-叔丁氧基羰基氨基-4-環丙基磺醯基氨基甲醯基-2,15-二氧-3,16-二氮雜三環[14.3.0.0^{4,6}]十九碳-7-烯-18-基酯(此後以化合物2表示)顯示其對抑制HCV複製是有效果的。前文所提的化合物可藉使用所屬領域之技術人員所熟知的方法而獲得，其包括，舉例來說，那些被揭露於美國專利案號7,491,794的方法，其全體內容於此併入本文作為參考。雖然本發明沒有被任何特定理論限制，化合物2可相信為抑制HCV蛋白酶，特別是NS3/4A蛋白酶。化合物2的藥學上可接受之鹽類和前驅藥物可被利用在本文中所描述之組成物。舉例來說，化合物2的鈉鹽可被包含於本文中所描述之組成物。生產鈉鹽的結構及方法被描述於2006年7月21日提出申請的美國專利申請公開號2007-0054842當中，於此將其全體內容併入本文作為參考。

本文中所描述的化合物，每一立體中心的碳可為R或S組態。雖然本案中舉例的特定化合物可被描述為一特別的組態，除非另外明確指定，化合物具有在任何特定的掌性中心之相反的立體化學或其混合物之任一者，也是可想像的。當化合物的鹽類或前驅藥物中發現掌性中心時，除非另外指出，應了解該化合物包含所有可能的立體異構物。此外，應了解的是，在本文中所描述的任一化合物具有一

或更多雙鍵生成幾何異構物，該雙鍵生成幾何異構物可被定義為E或Z，每個雙鍵可獨立地為其E或Z混合物。同樣的，所有異構形式也有意被包括在內。

本文中所描述的一些實施例係相關於一組成物，該組成物可包括化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物；以及化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物。在一實施例中，化合物1的前驅藥物可為化合物1a。在一些實施例中，化合物2的鹽類可為鈉鹽。

本文中所描述的一實施例係相關於一種組成物，其實質上由化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物；以及化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物所組成。在一些實施例中，該化合物1的前驅藥物可為化合物1a。在一實施例中，該化合物2的鹽類可為鈉鹽。

在一些實施例中，例如本文中描述的那些，該組成物可進一步包括一藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑及/或載體。

多種用量的化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可被包括於本文中所描述之組成物。在一些實施例中，該組成物可包括化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一用量，其在約9000 mg至約50 mg的範圍。在其他實施例中，該組成物可包括化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一用量，其在約5000 mg至約150 mg的範圍。在另一些實施例中，該組成物可包括化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一用量，其在約

2000 mg至約300 mg的範圍。在又一些其他實施例中，該組成物可包括化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一用量，其在約1000 mg至約450 mg的範圍。在一實施例中，該組成物可包括化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一用量，其在約1000 mg至約500 mg的範圍。

類似地，多種用量的化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可被包括於所述組成物。在一些實施例中，該組成物可包括化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一用量，其在約2000 mg至約2 mg的範圍。在其他實施例中，該組成物可包括化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一用量，其在約1600 mg至約25 mg的範圍。在另一些實施例中，該組成物可包括化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一用量，其在約500 mg至約50 mg的範圍。在一實施例中，該組成物可包括化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一用量，在約200 mg至約100 mg的範圍。

利用合併化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，其潛在優點可能為減少本文中所揭露的對治療病情(舉例來說，HCV)有效的一或更多化合物所需的用量。在一些實施例中，化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物在該組成物中的用量，相較於化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物當作單藥治療給藥時，所需要達到相同病毒量降低的用量可以較少。在一些實施例

中，化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物在該組成物中的量，相較於化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物當作單藥治療給藥時，所需要達到相同病毒量降低的用量可以較少。在一實施例中，化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，以及化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的用量之總和，較基於用以治療如HCV病情之單獨的化合物1(或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物)以及單獨的化合物2(或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物)的相加組合所期望或預測的用量為少。

利用結合化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，其額外優點可能包括在化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之間的極少至無交叉抗性；用以排除化合物1及化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的不同途徑；化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之間的極少至無重疊毒性；對細胞色素P450具極少至無顯著的效應；及/或化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之間極少至無的藥物代謝動力學相互作用。

化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物在該組成物中存在的百分率亦可修改。舉例來說，在一些實施例中，該組成物可包括化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一用量，其在約1%到約98%的範圍內(w/w)，其範圍係根據在組成物中，化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的用量以及化合物2或其藥學上可

接受之鹽類或前驅藥物的用量之總和。另外的實施例，其包括但不限於，化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的用量，在約5%到約90%，約10%到約80%，約20%到約70%，約30%到約60%，以及約40%到約50%的範圍內(w/w)，其範圍係根據在組成物中，化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的用量以及化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的用量之總和。至於化合物2，在一實施例中，該組成物可包括化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一用量，其在約1%到約98%的範圍內(w/w)，其範圍係根據在組成物中，化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的用量與化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的用量之總和。另外的實施例之範例，其包括但不限於，化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的用量，在約5%到約90%，約10%到約80%，約20%到約70%，約30%到約60%，以及約40%到約50%的範圍內(w/w)，其範圍係根據在組成物中，化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的用量與化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的用量之總和。

在包括化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一組成物中，也可包括額外的治療劑。在一些實施例中，該額外的治療劑可為一抗病毒劑。在一實施例中，該抗病毒劑可為一HCV抗病毒劑。一份不施限制的合適治療劑之範例清單包括核苷酸和核苷類似物(如疊氮胸苷(AZT)(齊多夫定)及其類似物和衍生物；2',3'-雙脫氧肌

苷(DDI)(去羥肌苷)及其類似物和衍生物；2',3'-雙脫氧胞苷(DDC)(雙脫氧胞苷)及其類似物和衍生物；2',3'-雙脫氫-2',3'-雙脫氧胸苷(D4T)(司他夫定)及其類似物和衍生物；雙汰芝；阿巴卡韋；阿德福韋(dipoxil)；西多福韋；利巴韋林；利巴韋林類似物；左旋韋林、弗拉密啶、艾托立賓等)、吡非尼酮或吡非尼酮類似物、NS5B核糖核酸依賴型核糖核酸聚合酶抑制劑、腫瘤壞死因子拮抗劑(如依那西普、英夫利昔單抗和阿達木單抗)、胸腺肽- α (日達仙™)、一干擾素受體增效劑(或複數)、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、腫瘤壞死因子- α 拮抗劑、NS3解旋酶抑制劑、NS5B聚合酶抑制劑、NS3蛋白酶抑制劑(例如(VX-950)和(SCH 503034))、利托那韋(10-羥基-2-甲基-5-(1-甲基乙基)-1-[2-(1-甲基乙基)-4-噻唑基]-3,6-二氧-8,11-二(苯基甲基)-2,4,7,12-四氮烷-13-烏蘇酸、5-噻唑基甲基酯[5S(5R*,8R*,10R*,11R*)]，可取自亞培藥廠)及核酶如Heptazyme™及硫代磷酸寡核苷酸，其與HCV蛋白質序列互補，並且可抑制病毒核心蛋白質表現。

早期干擾素(IFN)治療法的一個限制為快速清除血液中的蛋白質。干擾素偕同聚乙二醇(PEG)的化學衍生物導致蛋白質具有實質地改善的藥物代謝動力學的特性。珮格西施®(PEGASYS®)為一 α -2a及一40 kD的分枝單甲氧基聚乙二醇之結合物，且派樂能®(PEG-INTRON®)為一 α -2b及一12 kD的單甲氧基聚乙二醇之結合物。B.A. Luxon等人，*Clin. Therapy*. 2002, 24(9): 13631-1383；以及A. Kozlowski

and J.M Harris, *J. Control. Release*, **2001**, 72: 217-224。然而，一些病人為了一或更多的原因無法或不願遵從干擾素治療法，舉例來說，必須給予他們自己的自我注射及/或一或更多與干擾素治療法相關的副作用。化合物1及化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可進一步包括一干擾素受體增效劑，例如一第一型干擾素增效劑及/或一第二型干擾素增效劑。在一實施例中，該第二型干擾素增效劑可為 γ -干擾素(IFN- γ)。在一實施例中，該第一型干擾素增效劑可為 α -干擾素(IFN- α)，舉例來說，單聚乙二醇(30 kD，線性)-酸複合物、乾復津(INFERGEN)複合 α -干擾素、一40 kD的分枝單甲氧基聚乙二醇與干擾素 α -2b的結合物及/或一12 kD的單甲氧基聚乙二醇與干擾素 α -2b的結合物。在一些實施例中，包括化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一組成物也可包括利巴韋林。在其他實施例中，包括化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一組成物不包括一干擾素增效劑。舉例來說，該干擾素增效劑可為一第一型干擾素增效劑。在一實施例中，該第一型干擾素增效劑為如本文中所描述的那些聚乙二醇第一型干擾素增效劑。在又一些實施例中，包括化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一組成物不包括利巴韋林。

如本文中所使用的，該用語「干擾素受體增效劑(interferon receptor agonist)」意指任一第一型干擾素受體增效劑、第二型干擾素受體增效劑或第三型干擾素受體增

效劑。如本文中所使用的，該用語「一第一型干擾素受體增效劑」意指任何人類第一型干擾素受體之天然或非天然配位基，該配位基結合該受體並引起經由該受體的訊息傳遞。第一型干擾素受體增效劑包括干擾素，其包括天然的干擾素、經修飾的干擾素、合成干擾素、聚乙二醇干擾素、包含一干擾素和一異源蛋白之融合蛋白、隨機重組干擾素；對一干擾素受體具專一性之抗體；非肽類化學增效劑；諸如此類。如本文中所使用的，該用語「第二型干擾素受體增效劑」意指任何人類第二型干擾素受體之天然或非天然配位基，該配位基結合該受體並引起經由該受體的訊息傳遞。第二型干擾素受體增效劑包括天然的人類 γ -干擾素、重組 γ -干擾素形式、糖化 γ -干擾素形式、聚乙二醇 γ -干擾素形式、修飾或轉化的 γ -干擾素形式、 γ -干擾素融合蛋白、對受體專一的抗體增效劑、非肽類增效劑以及諸如此類。如本文中所使用的，該用語「一第三型干擾素受體增效劑」意指任何人類IL-28受體 α (「IL-28R」)之天然或非天然配位基，該配位基之胺基酸序列在Sheppard等人在內被描述，其結合該受體並引起經由該受體的訊息傳遞。

合適的 α -葡萄糖苷酶抑制劑包括任何上文所敘述之亞胺基糖，包括如美國專利公開號2004/0110795所揭露之亞胺基糖的長烷鏈衍生物；內質網相關的 α -葡萄糖苷酶抑制劑；與膜結合的 α -葡萄糖苷酶抑制劑；米格列醇(Glyset®)及其具活性的衍生物與類似物；及阿卡波糖(Precose®)及其具活性的衍生物與類似物。

本文中所描述的組成物本身可給藥至人類病患，或與其他具活性的原料混合在組成物中，作為在合併療法中，或其載體、稀釋液、賦形劑或組合體，及可以固體、半固體、液體或氣體形式配製，如錠劑、膠囊、粉末、顆粒、膏劑、溶液、栓劑、注射、吸入劑及氣溶膠。合適的配方可取決於所選擇的給藥途徑。本文中所描述的組成物配製及給藥的技術為所屬領域的技術人員所了解。藥學上可接受的賦形劑為所屬領域的技術人員所了解，以及被描述於多種出版品中，其包括，舉例來說：A. Gennaro (2000) 「Remington: The Science and Practice of Pharmacy,」第20版，Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999); H.C. Ansel等人編輯，第7版，Lippincott, Williams, & Wilkins; and Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe等人編輯，第3版，Amer. Pharmaceutical Assoc。

本文中所揭露的組成物可以本身可知的方式生產，例如，藉傳統的混合、溶解、使成粒狀、製成糖衣錠、磨勻、乳化、封裝、包埋或製成錠劑之程序。此外，該具活性的組成成分被控制在一達成其預期目的之有效量。本文中所揭露的該組成物中所使用的許多化合物可被提供作為具有藥學上相容的反離子鹽類。

在一些實施例中，所述化合物，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物(例如，化合物1、化合物1a和化合物2)在一緩衝液中被配製。合適的緩衝液包括但不限於，醋酸、琥

珀酸、檸檬酸以及磷酸緩衝液，其濃度由約 5 mM至約 100 mM間變化。在一些實施例中，該緩衝液包括為一等滲溶液所提供的試劑。這類試劑包括但不限於，氯化鈉；及糖類例如甘露醇、葡萄糖、蔗糖以及諸如此類。在一些實施例中，該緩衝液還包括一非等離子表面活化劑，例如聚山梨酯 20 或 80。選擇性地，該配方可進一步包括一防腐劑。合適的防腐劑包括但不限於，苯甲醇、苯酚、三氯叔丁醇、苯扎氯銨以及諸如此類。在許多情況下，該配方儲存於約 4°C。亦可將配方凍乾，在這情況下它們一般包括凍乾劑，例如蔗糖、海藻糖、乳糖、麥芽糖、甘露醇以及諸如此類。凍乾的配方可被儲存一段很長的時間，甚至是在環境溫度下。

合適的給藥途徑，舉例來說，可包括口服、灌腸、局部透黏膜或腸道給藥；腸胃外投藥，包括肌肉注射、皮下注射、靜脈注射、髓內(同鞘內)注射、直接腦室、腹腔、鼻腔、眼內注射或如霧化吸入。所述組成物一般將針對預期的給藥途徑量身訂作。在一實施例中，本文中所描述之所述組成物可為口服給藥。

皮下給藥可用標準方法和裝置達成，例如針頭及注射器、皮下注射埠給藥系統等。範例見於美國專利案號 3,547,119 ； 4,755,173 ； 4,531,937 ； 4,311,137 ； 及 6,017,328。合併皮下注射埠以及所述實施例之藥學組成物的裝置以通過該埠給藥病人，在本文中稱為「皮下注射埠給藥系統」。在許多實施例中，達成皮下給藥係藉著針頭

及注射器以大丸劑給藥。

為口服目的之製備，所述化合物可單獨使用或與合適的添加物結合，以製造錠劑、粉末、顆粒或膠囊，例如傳統的添加物，像是乳糖、甘醇露、玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；與結合劑結合，如結晶纖維素、纖維素衍生物、刺槐、玉米澱粉或明膠；與粉碎料結合，如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或羧甲基纖維素鈉；與潤滑劑結合，如滑石粉或硬脂酸鎂；以及如有需要，與稀釋液、緩衝劑、潤溼劑、防腐劑及調味劑結合。

所述化合物可配製成供注射的調劑，藉由在液體或非液體溶劑中溶解、懸浮或乳化它們，該溶劑如植物性或其他相似的油、合成脂肪酸甘油酯、較高級脂肪酸酯或丙二醇；以及若有需要，以傳統添加物例如助溶劑、等滲劑、懸浮劑、乳化劑、穩定劑和防腐劑。

此外，該化合物可藉由與多種鹼類混合以製成栓劑，該鹼類如乳化鹼類或水溶性鹼類。實施例之所述化合物可藉由直腸栓劑給藥。該栓劑可包括載具，如可可脂、碳蠟及聚乙二醇，可融化於體溫，但在室溫時為固態。

口服或直腸給藥的單位劑量形式，可提供為例如糖漿、酏劑及懸浮液，其中每一劑量單位，舉例來說，一茶匙、一湯匙、錠劑或栓劑，包含一預定用量的組成物，其包含一或更多抑制劑。相似地，注射的單位劑量形式或靜脈給藥可包含抑制劑在組成物中，如無菌水溶液、生理食鹽水或另外藥學上可接受的載體。

如本文中所使用的該用語「單位劑量形式(unit dosage form)」意指物理上分散的單位，適於給人類及動物對象做為單一劑量，每單位包含實施例的化合物一預先測定的量，其被計算為足以產生預期的效果的用量，結合藥學上可接受的稀釋液、載體或載具。實施例中新的單位劑量形式，其規格視使用的特定化合物及欲達成的效果，及宿主中每一化合物的藥物代謝動力學關聯性而定。

本文中所描述的組成物可以口服、腸外或藉移植儲水囊給藥。在一實施例中，該組成物可口服給藥或注射給藥。

病人也可以在局部而非全身性給藥該組成物，舉例來說，藉直接注射組成物於受感染的區域，經常以一貯存或持續的釋放配方。此外，病人可以標靶藥物給藥系統以給藥，舉例來說，以具有組織專一性抗體覆蓋一微脂體。該微脂體將被當作目標以及選擇性地被器官攝取。

若有需要，該組成物可以存在於一包裝或分注裝置，該裝置可包含一或更多包含該活性組成分的單位劑量形式。該包裝可包含例如金屬或塑料薄膜，例如氣泡袋。該包裝或分注裝置可伴隨給藥指示。該包裝或分注器也可伴隨關於該容器的告示，該告示係以管制生產、使用或銷售藥物之政府機構所規定的形式，反映機構對該藥之形式供人類或獸醫給藥的許可。這類告示，舉例來說，可為經美國食品及藥物管理局許可的處方藥物或經許可產品內容物標籤。包含本文中所揭露之一化合物且以可相容的藥學載體配製的組成物也可被製備，被裝入合適的容器，及被標示

用於治療所指示的情況。

本文中所描述的一些實施例係相關於改善或治療一病情的方法，該方法包括給藥一用量的化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及一用量的化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，其中該病情可為C型肝炎病毒感染、肝纖維化及/或肝功能損壞。在一實施例中，該化合物1的前驅藥物可為化合物1a。

化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及/或化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，其多種劑量形式可用以改善及/或治療病情。在一些範例中，化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可存在於如本文中所描述的那些組成物的同一劑量形式。在其他範例中，化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可以分離的劑量形式給藥。舉例來說，化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可以一錠劑給藥，而化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可以一第二錠劑給藥。當化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，包含於分離的劑量形式中，該劑量形式可為相同(例如兩者皆為藥片)或不同(例如一化合物可以藥片配製，而另一化合物以可注射的形式配製)。

給藥化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及給藥化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可作變更。當化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或

前驅藥物，包含於分離的劑量形式中時，該劑量形式可同時或連續給藥。在一些實施例中，包含化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之劑量形式，可在包含化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之劑量形式之前給藥。在其他實施例中，包含化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之劑量形式，可在包含化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之劑量形式之後給藥。在又其他的實施例中，包含化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之劑量形式，可與包含化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之劑量形式在大致上相同時間給藥。

在一些實施例中，化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可同時給藥。如所使用的，該用語「同時(concurrently)」意指兩化合物的有效濃度皆存在於對象中。當同時給藥，化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可以相同或分離的劑量形式給藥。在其他實施例中，化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可被連續給藥。如本文中所使用的，該用語「連續(sequentially)」意指在第一段期間給藥一化合物，接著在第二段期間給藥一第二化合物，其中該第一和第二段期間沒有重疊。

額外的治療劑亦可給藥予帶有病情的對象。額外的治療劑的一非限制性的列表包括本文先前所描述者。當一或更多額外的治療劑被利用時，額外的治療劑可與化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及/或與化合物2，

或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，具相同的劑量形式給藥。舉例來說，額外的治療劑可包括於一組成物中，該組成物包括化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，不含化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物；或一組成物包括化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，不含化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物；或如本文中所描述的一組成物(舉例來說，包括化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的一組成物)。或者，該額外的治療劑可以一或更多分離的劑量形式給藥。若以一或更多分離的劑量形式給藥，一或更多額外的治療劑的每一劑量形式可與包含化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的劑量形式，及/或包含化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的劑量形式相同；或與包含化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的劑量形式，及/或包含化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的劑量形式不同。

當一或更多額外的治療劑以一或更多分離的劑量形式時，該一或更多額外的治療劑之劑量形式可在化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及/或化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之前、之後、之間、同時或連續地給藥。在一些實施例中，該額外的治療劑可為干擾素受體增效劑，舉例來說，一第一型干擾素受體增效劑及/或一第二型干擾素受體增效劑。在一實施例中，該第二型干擾素增效劑可為 γ 干擾素(IFN- γ)。在一實施例中，該第

第一型干擾素增效劑可為 α 干擾素(IFN- α)。在一些實施例中，該第一型干擾素增效劑可選自單聚乙二醇(30 kD，線性)-酸複合物、乾復津(INFERGEN)複合 α -干擾素、一40 kD的分枝單甲氧基聚乙二醇與干擾素 α -2b的結合物及一12 kD的單甲氧基聚乙二醇與干擾素 α -2b的結合物。在一實施例中，該額外的治療劑可為利巴韋林。在一些實施例中，可給藥化合物1和化合物2，但不給藥一或更多額外的治療劑，例如干擾素受體增效劑及/或利巴韋林。在一實施例中，該干擾素受體增效劑可為一第一型干擾素受體增效劑，例如一聚乙二醇第一型干擾素受體增效劑。

一或更多額外的治療劑可在給藥化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，以及給藥化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之後給藥。舉例來說，一或更多額外的治療劑可在完成一治療法之後給藥，該治療法係以化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，以及化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物。在一些實施例中，該額外的治療劑可為一干擾素受體增效劑，例如一第一型干擾素受體增效劑。在一實施例中，該第一型干擾素受體增效劑可為一聚乙二醇第一型干擾素受體增效劑。在一些實施例中，該額外的治療劑可為利巴韋林。

可用多種方法來確定主題方法對治療HCV感染是否有效。舉例來說，藉病毒量的降低、血清轉換(病毒在病人血清中無法測得)時間的縮短、對治療持續病毒反應率的增加、臨床結果發病率或死亡率的降低，或其他疾病反應

的指標。因此，主題方法對治療HCV感染是否有效，可用測量病毒量，或藉測量與HCV感染相關的參數來確定，其參數包括但不限於，肝纖維化、血清轉胺酶量之升高，及肝臟的壞死性發炎反應。

在一些實施例中，結合給藥及/或結合使用化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可降低的病毒量多於單獨以實質相同量給藥化合物1或其藥學上可接受的鹽類及前驅藥物所達成的病毒量降低。舉例來說，相較於以實質相同量的化合物1或其藥學上可接受的鹽類及前驅藥物以當作單藥治療給藥時所達成的HCV病毒量的降低，結合化合物1和化合物2或藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可降低病毒量至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%或至少約90%，或更多。在一些實施例中，結合給藥及/或使用化合物1和化合物2，或其藥學上可接受的鹽類及前驅藥物，可降低的病毒量多於單獨以實質相同量給藥化合物2，或其藥學上可接受的鹽類及前驅藥物所達成的病毒量降低。如示例，相較於以實質相同量的化合物2或其藥學上可接受的鹽類及前驅藥物以當作單藥治療給藥時所達成的HCV病毒量的降低，結合化合物1和化合物2，或其藥學上可接受的鹽類及前驅藥物，可降低病毒量至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約

80%，或至少約90%，或更多。

在一些實施例中，化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的用量，及化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物的用量，為一協同作用量。如本文中所使用的，「協同作用的結合(synergistic combination)」或「協同作用量(synergistic amount)」為一結合劑量，該結合劑量對HCV感染的治療或預防治療法的效果，優於可被預測或期望的，僅附加結合(i)化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物當給藥以相同劑量作為單藥治療的治療或預防疾病的益處及(ii)化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物當給藥以相同劑量作為單藥治療的治療或預防疾病的益處的增進改善的治療結果。該用語「協同作用的結合」或「協同作用量」也可用於意指一種結合劑量，該結合劑量對HCV感染的治療或預防治療法的效果，優於可被預測或期望的，根據混合物規則結合(i)化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物給藥的治療或預防疾病的益處及(ii)化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物給藥的治療或預防疾病的益處的效果。因此，在一些實施例中，相較於由混合物規則或附加結合所預期或期望的HCV病毒量的減少而給藥化合物1或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物，及化合物2或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物，結合化合物1和化合物2，或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物，可降低病毒量至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約40%、至少約

50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%，或至少約 90%，或更多。在一些實施例中，前述的病毒量減少程度為根據對象的群體的平均值。HCV 病毒量及病毒量降低可以所屬領域所知的方法來測定。舉例來說，HCV 病毒量可藉使用合適的試驗如反轉錄酶聚合酶連鎖反應試驗以測量 HCV 核糖核酸的程度。在一實施例中，該試驗為供研究使用之羅氏全自動「達可」C 型肝炎病毒量核酸檢驗套組 (COBAS® AmpilPrep/COBAS® Taqman® HCV Test RUO)。

結合化合物 1 和化合物 2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可縮短一對象達成對治療的持續病毒反應所需時間。舉例來說，相較於以實質上相同用量給藥化合物 1 或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療時，對象達成對治療的持續病毒反應所需時間，結合化合物 1 和化合物 2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可縮短一對象達成對治療的持續病毒反應所需時間。同樣或替代地，相較於以實質上相同用量給藥化合物 2 或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療時，對象達成對治療的持續病毒反應所需時間，結合化合物 1 和化合物 2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可縮短對象達成對治療的持續病毒反應所需時間。在一實施例中，相較於根據混合物規則或附加結合所期望或預期的，以實質上相同用量給藥化合物 1 或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥的治療對象所達成對治療持續病毒反應所需時間之減少，以及以實質上相同用量給藥化合物 2 或其藥學上可接

受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療的對象所達成對治療的持續病毒反應所需時間，結合化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可縮短對象達成對治療的持續病毒反應所需時間至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%，或至少約90%或更多。在一些實施例中，該達成持續病毒反應的時間係以對象族群為基礎的平均值。

如上面提到的，一主題方法是否對治療HCV感染有效，可由測量與HCV感染相關的參數，例如肝纖維化來決定。測定肝纖維化程度的方法為所屬領域之技術人員所熟知。在一些實施例中，肝纖維化的血清標記的水平指示肝纖維化的程度。

如一非限制性的範例，使用標準試驗測量血清丙胺酸轉胺酶(ALT)的程度。一般來說，ALT的程度小於45國際單位被視為正常。在一些實施例中，相較於經歷單藥治療之一對象中該標記的程度(例如以實質上相同用量單獨給藥化合物1或化合物2，或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物)，結合化合物1和化合物2，或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物，降低肝纖維化標記在血清的程度至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%，或至少約80%或更多。在其他實施例中，相較於根

據混合物規則或附加結合，使用實質上相同量的化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物所預期的肝纖維化標記在血清的降低程度，結合化合物1和化合物2，或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物，降低肝纖維化標記在血清的程度至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%，或至少約80%或更多。在一些實施例中，降低肝纖維化標記在血清的程度為平均值，其依對象族群而定。

一被治療病情的對象可能經歷對一或更多治療劑的抗性(例如，化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及/或化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物)。如本文中所使用的，該用語「抗性(resistance)」意指一對象表現對治療劑延遲的、變少的及/或不存在的反應。舉例來說，帶有HCV的對象已變為對抗病毒或其結合物具抗性，相較於該對象變為對抗病毒或其結合物具抗性之前所顯示的病毒量的降低量，該對象之病毒量可能降至一較少的程度。在一些實施例中，相較於對象以實質上相同用量給藥化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療所測得的抗性程度，對被治療之病情的抗性程度可被降低。在一些實施例中，相較於對象以實質上相同用量給藥化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療所測得的抗性程度，對被治療之病情的抗性程度可被降

低。在其他實施例中，相較於根據混合物規則或附加結合，使用實質上相同用量的化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物所期望的降低抗性的程度，結合化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，降低對治療病情的抗性程度至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%，或至少約80%或更多。在一些實施例中，抗性程度為平均值，其依對象族群而定。

一些受HCV治療的對象發展出或具有對一或更多治療之抗性，而經歷病毒量回升。如本文中所使用的，該用語「病毒量回升(viral load rebound)」意指在結束治療前，一持續高於最低點、大於等於0.5 log IU/ml的病毒量增加，其中該最低點為較基線減少大於等於0.5 log IU/ml。在一些實施例中，相較於以化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療，或以化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療，共同給藥化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，導致較少對象經歷病毒量回升。在一些實施例中，相較於單藥治療，例如以化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療，以及以化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療，共同給藥化合物1和化合物2，或其藥學上可接受

之鹽類或前驅藥物，導致至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%，或至少約80%或更多的減少經歷病毒量回升的對象數量。在一些實施例中，共同給藥化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物導致變少超過約75%、變少超過約50%、變少超過約40%、變少超過約30%、變少超過約20%、變少超過約10%，或變少超過約5%的病人族群經歷病毒量回升。在其他實施例中，相較於根據混合物規則所期望之降低經歷病毒量回升的病人族群百分率，結合化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物人族群經歷病毒量回升。降低經歷病毒量回升的病人族群百分率至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%，或至少約80%或更多。

一些受HCV治療的對象發展出或具有對一或更多治療之抗性或變為不反應者。如在本文中所使用的，該用語「不反應者(non-responder)」意指在治療期間病毒量下降小於等於0.5 log IU/ml。在一些實施例中，相較於以化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療，或以化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療，共同給藥化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥

物，以及化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，導致較少對象為不反應者。在一些實施例中，相較於單藥治療，共同給藥化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，導致至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%，或至少約80%或更多的減少病人為不反應者的數目。在一些實施例中，共同給藥化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，導致變少超過約75%、變少超過約50%、變少超過約40%、變少超過約30%、變少超過約20%、變少超過約10%，或變少超過約5%的病人族群為不反應者。在其他實施例中，相較於根據混合物規則所預期之減少病人族群為不反應者的百分率，結合化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，減少病人族群為非應者的百分率至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%，或至少約80%或更多。

此外或替代地，相較於當在一對象身上的抗性開始發生，以實質上相同用量給藥化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療，在一些實施例中對治療病情抗性的開始可被延遲。相較於當在一對象身上的抗性開始發生，以實質上相同用量給藥化合物2或其藥學上可接

受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療，在一些實施例中對治療病情抗性的開始可被延遲。在一實施例中，化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可延遲對化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之抗性開始。舉例來說，化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可延遲對化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之HCV抗性開始，例如一HCV複製子試驗所指示。如本文中所使用的，該措辭「抗性開始(onset of resistance)」為當該對象表現對一或更多治療化合物具抗性的時間點。在一實施例中，該疾病可為HCV。在一些實施例中，相較於當根據混合物規則或附加結合而使用實質上相同用量的化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，所被預測或期望的抗性開始，結合化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可為一協同的結合使抗性開始可被延遲至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%，或至少約90%或更多。在一些實施例中，抗性開始的時間為一平均值，其依對象族群而定。

受治療劑如抗病毒化合物治療的對象經常經歷一或更多副作用。在一些範例中，該副作用可為以該劑治療可能不可行或不建議，以致對一些對象治療非為一可選擇的或治療須停止的這種程度。藉減少或降低副作用的數目及/或嚴重性，可增加順從治療的對象。在一些實施例中，比起

以實質相同用量給藥化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為唯一具活性藥劑的對象所顯現之副作用數目，相關於共同給藥化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之副作用的數目可較少。在一些實施例中，比起以實質相同用量給藥化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為唯一具活性藥劑的對象所顯現之副作用數目，相關於共同給藥化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之副作用的數目可較少。在其他實施例中，比起根據混合物規則或附加結合而以實質上相同用量給藥化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，所預測或期望的一對象經歷的副作用，結合給藥化合物1和化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物之對象可表現較少副作用，對象經歷的副作用減少至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%，或至少約80%。在一些實施例中，副作用的數目為一平均值，其依對象的組群而定。

如先前所述，藉減少一或更多以具活性化合物作單藥治療關聯的副作用嚴重性，對象對於抗病毒治療的順從也可增加。在一些實施例中，相較於給藥化合物1，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療之對象所經歷副

作用之嚴重性，副作用相關於結合化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，其嚴重性減少。在一實施例中，相較於給藥化合物2，或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物作為單藥治療之對象所經歷副作用之嚴重性，副作用相關於結合化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，其嚴重性減少。在一些實施例中，相較於根據混合物規則或附加結合而以實質相同用量化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及以實質相同量化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，所預測或期望之副作用嚴重性，副作用嚴重性相關於結合化合物1或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，及化合物2或其藥學上可接受之鹽類或前驅藥物，可減少至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%，或至少約80%。在一些實施例中，副作用嚴重性為一平均值，其依對象族群而定。

如同對所屬領域之技術人員顯而易見地，有效體內劑量的給藥及給藥的特別模式將取決於年齡、體重、病痛嚴重性及所治療哺乳動物種類、特殊化合物的使用，及這些所使用化合物的特殊用途而變化。(參見如Fingl等人1975, in 「The Pharmacological Basis of Therapeutics」，於此將其全體內容併入本文作為參考，特別引用第一章第一頁)。

有效劑量程度的測定，係為達成希望的結果所需的劑量程度，可由所屬領域之技術人員使用例行的藥理學方法完成。典型地，產品的人類臨床應用開始於較低劑量程度，隨著劑量程度被增加直到達到所需效果。替代性地，可接受之體外研究可利用目前已建立的藥理學方法以用來建立有用的給藥之劑量及途徑。

雖然確實的劑量會以藥物並列的基礎來測定，在大部分情況，可對於劑量作一些概括。依對象所需要，劑量可為單一或連續二劑或更多，給於一或更多天的過程。在一些實施例中，所述化合物將被在一段連續治療期間給藥，例如在一星期或更久，或在數月或數年。

在範例中，化合物之人類劑量係為至少一些情況而建立，那些相同劑量，或介於約0.1%至500%間的劑量，較佳地為介於約25%至250%間所建立的人類劑量將會被使用。當無人類劑量建立，如為新發現的藥學組成物的例子，一合適的人類劑量可從ED₅₀或ID₅₀數值，或其他衍生於體外或體內研究的合適數值推論出，例如藉由在動物的毒性研究和功效研究以定性。

在給藥一藥學上可接受之鹽類的例子中，劑量可以自由驗計算。如同可為所屬領域之技術人員所了解的，在特定情況下給藥本文中所揭露之化合物以超過或甚至遠超過上述描述的較佳劑量範圍，為有效且具侵略性治療特別具侵略性的疾病或感染係為必需的。

劑量及期間可個別調整，以提供具活性部分之血漿程

度，該程度足以維持調節作用或最低有效濃度(MEC)。該MEC會隨每個化合物變化但可由體外數據評估。達成MEC的所需劑量取決於個體特徵及給藥途徑。然而，HPLC試驗或生物分析可用以測定血漿濃度。

劑量間隔也可使用MEC值測定。組成物應使用血漿程度在10-90%的時間中維持高於MEC的療法給藥，較佳是介於30-90%，以及最佳是介於50-90%。在局部給藥或選擇性攝取的情況，該藥物有效局部濃度可不相關於血漿濃度。

必須注意的是，由於毒性或器官之官能障礙，參與的治療者要了解如何及何時結束、中斷或調整給藥。相反地，該參與的治療者也要了解若臨床反應不足夠(排除毒性)，要調整治療至較高的程度。在管理所感興趣的疾病中，給藥劑量強度將隨著所治療的情況的嚴重性及給藥途徑作修正。症狀的嚴重性，舉例來說，在某種程度上可以標準預後評估方法評估。此外，該藥劑及或許藥劑頻率，也將根據年齡、體種，及個別病人的反應作修正。一個可相較於以上討論的方案可使用於獸醫的藥物。

在非人類動物的研究中，應用潛在的產物為由較高劑量程度開始，隨著劑量被降低直到所需的效果不再達成或直到有害的副作用消失。該劑量可能範圍廣泛，依所需效果及治療指示而定。替代地，劑量可依病人的表面積為根據及計算，如所屬領域之技術人員所了解。

本文中所揭露之化合物可用已知方法評估效果及毒性。

舉例來說，一特定化合物，或與該化合物共有特定化學部分之子集的毒性，可藉測定體外對細胞株的毒性以建立，例如哺乳動物，及較佳地為人類細胞株。這類研究結果經常可預測在動物的毒性，例如哺乳動物，或較佳地為人類。替代性地，在一動物模式中特定化合物的毒性，該動物例如老鼠、大鼠、兔，或猴，可用已知方法測定。特定化合物的效果可用數種已認定的方法建立，例如體外方法、動物模式，或人類臨床試驗。相似地，可接受的動物模式可用以建立化學藥品的效果以治療此類病情。當選擇一個模式用以測定效果時，該領域的技術人員可由技術狀態的引導以選擇合適的模式、藥劑及給藥途徑和療法。當然，人類臨床試驗也可用以測定一化合物或組成物在人類的效果。

本文中所描述之任何所述組成物及方法可實施於已被診斷為HCV感染之個體。本文中所描述之任何所述組成物及方法可實施於在先前治療HCV感染中已失敗之個體(「治療失敗病人(treatment failure patients)」包括不反應者及復發者)。

臨床上診斷為感染HCV的個體為許多實施例中特別感興趣之對象。感染HCV的個體被認定為在他們的血液中具有HCV核糖核酸及/或在他們的血清中具有抗HCV之抗體。此類個體包括抗HCV酶聯免疫吸附試驗(ELISA)陽性個體、及具重組免疫測定法(RIBA)陽性之個體。此類個體也可為，但不必須是，具升高的血清丙胺酸轉胺酶程度。

臨床上診斷為感染HCV的個體包括首次接受治療個體(例如先前未受過HCV治療的個體，特別是那些先前未接受 α 干擾素為基礎的及/或利巴韋林為基礎之療法)及在先前治療HCV失敗的個體(「治療失敗(treatment failure)」病人)。治療失敗的病人包括不反應者(即藉先前HCV治療，個體之HCV滴定量未有顯著或足夠減少者，例如先前的 α 干擾素單藥治療、先前 α 干擾素及利巴韋林結合療法或先前的聚乙二醇 α 干擾素及利巴韋林結合療法)；及復發者(即先前接受HCV治療之個體，例如先前接受 α 干擾素單藥治療、先前 α 干擾素及利巴韋林結合療法或先前聚乙二醇 α 干擾素及利巴韋林結合療法，其HCV滴定量降低，而隨後升高者)。

在一實施例中，HCV陽性個體具一HCV滴定量至少約 10^5 、至少約 5×10^5 ，或至少約 10^6 ，或至少約 2×10^6 每毫升血清中HCV基因組拷貝數。該病人可能被任何HCV基因型感染(基因型1，包括1a及1b、2、3、4、6等等及子型(例如2a、2b、3a等等))，特別難以治療的基因型例如為HCV基因型1及特殊HCV子型及類種。

在一些實施例中，HCV陽性個體(如上所述)為表現嚴重肝纖維化或早期肝硬化(非肝衰竭，Child's-Pugh分級A或更低)或由於慢性HCV感染之更嚴重肝硬化(肝衰竭，Child's-Pugh分級B或C)者，以及儘管先前以 α -干擾素療法為基礎的抗病毒治療而體內存有病毒者；或無法耐受以 α -干擾素為基礎的治療者，或對此類治療有禁忌者。在一實

施例中，具第3或第4期肝纖維化的HCV陽性個體，根據METAVIR計分系統為適合以本文中所描述的組成物及方法治療者。在其他實施例中，適合以本文中所描述的組成物及方法治療的個體，為臨床顯示具衰竭性肝硬化的病人，包括極嚴重肝硬化病人，包括等待肝移植者。在又一些實施例中，適合以本文中所描述的組成物及方法治療的個體，包括具較輕微程度的肝纖維化病人，包括那些具早期肝纖維化(METAVIR、Ludwig及Scheuer計分系統中第1和第2期，或Ishak計分系統中第1、2或3期者)。

範例

在下列範例中，實施例將被進一步詳細揭露，所述範例非以任何方式意圖限制申請專利內容的範圍。

範例1

治療計畫書

一隨選的、雙盲的、由安慰劑作控制組之化合物1a和化合物2的劑量範圍研究，係在具有慢性C型肝炎基因型1的成年病人中實施。登記有大約54名未曾接受過治療的男性及女性病人，其年齡介於18~65歲(含)，帶有基因型1之HCV感染，先前尚未以干擾素或研究性HCV治療劑來治療者。另外登記有大約20名受治療病人，係以目前標準護理之治療失敗(無效、部分反應者及復發者)。對象在第一劑的24個日曆月內做過肝臟活組織切片或非侵入性(例如肝纖維化掃描儀)程序，與慢性C型肝炎相符而不具肝硬化者。在五年內的肝臟活組織切片顯示F0或F1疾病亦可接

受。帶有肝硬化或不完全/轉變成肝硬化的對象，或其他形式的肝病、貧血、HIV或HBV感染、肝癌、心臟疾病或腎臟疾病者被排除於此特殊計畫書之外，懷孕或哺乳的女性、具生育能力的女性，及懷孕或哺乳的女性之男性伴侶亦同。不具生育能力的女性被定義為絕經後(不具自然月經週期至少1年，以及經卵泡刺激素(FSH)和黃體激性(LH)實驗室結果確認)；外科手術絕育(子宮切除術或輸卵管結紮至少6個月之情形)；及/或自然絕育(閉經至少1年)。

七個群組，群組I、II、III、IV、V、VI以及VII，為研究的主體。血液檢體依照測定代謝藥物動力學參數的時間點作收集，其參數包括 T_{max} 、 C_{max} 、 K_{el} 、 $T_{1/2}$ 、AUC、CL/F、Vd/F以及累積率。

群組I、II、III、IV、V、VI及VII的特性如下方表格1所示並繪於圖2及圖3。群組I包括兩組，8個對象在組1且8個對象在組2。組1中，化合物1a在整整7天中被給藥且化合物2在該7天的最後一半被給藥。組2中，化合物2在整整7天中被給藥且化合物1a在該7天的最後一半被給藥。就群組2而言，總共登記有10名對象。所述對象在整整14天中接受化合物1a和化合物2，或安慰劑任一者。群組I和群組II依次地完成試驗。

對群組III和IV而言，對象在整整14天中，接受化合物1a和化合物2，或安慰劑。群組III登記有18名對象，所述對象被給藥500 mg(化合物1a)及200 mg(化合物2)、1000 mg(化合物1a)及100 mg(化合物2)，或化合物1a和化合物2

之安慰劑中的任一者。群組IV登記有12名對象。群組IV中的8名對象服用1000 mg(化合物1a)及200 mg(化合物2)，而4名對象服用安慰劑。在群組I和II的安全性數據獲得後，群組III和IV依次地完成試驗。

對群組V、VI及VII而言，對象在整整14天內接受化合物1a和化合物2或安慰劑。群組V登記有10名對象，所述對象被歸類為非無效(non-null)治療失敗。群組V中八名對象服用1000 mg(化合物1a)及600 mg(化合物2)，而群組V中2名對象服用化合物1a和化合物2之安慰劑。群組VI登記有10名被歸類於治療無效之對象。群組VI中八名對象被給藥1000 mg(化合物1a)及900 mg(化合物2)，而2名對象被給藥化合物1a和化合物2之安慰劑。群組VII登記有10名對象。群組VII中八名對象服用1000 mg(化合物1a)及900 mg(化合物2)，而群組VII中2名對象服用化合物1a和化合物2之安慰劑。

表格 1

群組	化合物	用量	頻率	療法
I 組1 (n = 8)	1a	500 mg	bid	第1至7天
	2 安慰劑	NA	q8h	第1至3天
	2	100 mg	q8h	第4至7天
I 組2 (n = 8)	2	100 mg	q8h	第1至7天
	1a 安慰劑	NA	bid	第1至3天
	1a	500 mg	bid	第4至7天
II 組1 (n = 8)	1a	500 mg	bid	第1至14天
	2	100 mg	q8h	第1至14天
II 組2 (n = 2)	1a 安慰劑	NA	bid	第1至14天
	2 安慰劑	NA	q8h	第1至14天

III 組1 (n = 8)	1a	500 mg	bid	第1至14天
	2	200 mg	q8h	第1至14天
III 組2 (n = 8)	1a	1000 mg	bid	第1至14天
	2	100 mg	q8h	第1至14天
III 組3 (n = 2)	1a 安慰劑	NA	bid	第1至14天
	2 安慰劑	NA	q8h	第1至14天
IV 組1 (n = 8)	1a	1000 mg	bid	第1至14天
	2	200 mg	q8h	第1至14天
IV 組2 (n = 4)	1a 安慰劑	NA	bid	第1至14天
	2 安慰劑	NA	q8h	第1至14天
V TF(非無效) 組1 (n = 8)	1a	1000 mg	bid	第1至14天
	2	600 mg	bid	第1至14天
V TF(非無效) 組2 (n = 2)	1a 安慰劑	NA	bid	第1至14天
	2 安慰劑	NA	bid	第1至14天
VI TF(無效) 組1 (n = 8)	1a	1000 mg	bid	第1至14天
	2	900 mg	bid	第1至14天
VI TF(無效) 組2 (n = 2)	1a 安慰劑	NA	bid	第1至14天
	2 安慰劑	NA	bid	第1至14天
VII 未曾受過治療 組1 (n = 8)	1a	1000 mg	bid	第1至14天
	2	900 mg	bid	第1至14天
VII 未曾受過治療 組2 (n = 2)	1a 安慰劑	NA	bid	第1至14天
	2 安慰劑	NA	bid	第1至14天

*bid - 一天兩次

*q8h - 每8小時

*NA - 不適用

*TF = 目前標準護理失敗的對象(無效、部分反應及復發者)

代謝藥物動力學評估

四毫升血液檢體以下列方式收集：

群組 I

- 化合物 1a
 - 第 1 天劑前，於研究藥物的第一劑之前以及恰好在化合物 1a 按劑給藥的 12 小時前。
 - 第 3 天劑前，以及劑後 0.5、1、2、3、4、8 及 12 小時。
 - 第 4 天清晨劑之前。
 - 第 7 天劑前，以及劑後 0.5、1、2、3、4、8 及 12 小時。
- 化合物 2
 - 第 1 天劑前，於研究藥物的第一劑之前以及恰好在化合物 2 按劑給藥的 8 小時前。
 - 第 3 天劑前，以及劑後 0.5、1、1.5、2、3、4 及 8 小時。
 - 第 4 天清晨劑之前。
 - 第 7 天劑前，以及劑後 0.5、1、1.5、2、3、4 及 8 小時。

群組 II、III 及 IV

化合物 1a

- 第 1 天劑前，於研究藥物的第一劑之前以及恰好在化合物 1a 按劑給藥的 12 小時前。
- 第 4 天清晨劑之前。

- 第 7 天 劑 前 ， 以 及 劑 後 0.5 、 1 、 2 、 3 、 4 、 8 及 12 小 時 。
- 第 14 天 劑 前 。
- 化 合 物 2
 - 第 1 天 劑 前 ， 於 研 究 藥 物 的 第 一 劑 之 前 以 及 恰 好 在 化 合 物 2 按 劑 給 藥 的 8 小 時 前 。
 - 第 4 天 清 晨 劑 之 前 。
 - 第 7 天 劑 前 ， 以 及 劑 後 0.5 、 1 、 1.5 、 2 、 3 、 4 及 8 小 時 。
 - 第 14 天 劑 前 。

群 組 V 、 VI 及 VII

- 化 合 物 1a
 - 第 1 天 劑 前 ， 於 研 究 藥 物 的 第 一 劑 之 前 以 及 恰 好 在 化 合 物 1a 按 劑 給 藥 的 12 小 時 前 。
 - 第 4 天 清 晨 劑 之 前 。
 - 第 7 天 劑 前 ， 以 及 劑 後 0.5 、 1 、 2 、 3 、 4 、 8 及 12 小 時 。
 - 第 10 天 劑 前 。
 - 第 14 天 劑 前 。
- 化 合 物 2
 - 第 1 天 劑 前 ， 於 研 究 藥 物 的 第 一 劑 之 前 以 及 恰 好 在 化 合 物 1a 按 劑 給 藥 的 12 小 時 前 。
 - 第 4 天 清 晨 劑 之 前 。
 - 第 7 天 劑 前 ， 以 及 劑 後 0.5 、 1 、 2 、 3 、 4 、 8 及 12 小

時。

- 第10天劑前。
- 第14天劑前。

化合物1的血漿濃度(以及，若適用，其代謝產物)及化合物2藉驗證的液相色譜/串聯式質譜儀(LC-MS/MS)方法測量。每個化合物的藥物代謝動力學參數以標準非室模式來估算，該數據以WinNonlin(版本5.2, Pharsight Co.)標準方法統計。

HCV核糖核酸病毒量測定及病毒抗性評估

在貫串治療及追蹤的期間，用以估計HCV核糖核酸(抗病毒活性±抗性)的血液檢體以下列方式收集：

群組 I

- 篩選
- 第1天在清晨劑之前1小時內，及清晨劑之後的4和12小時。
- 第5、6及7天在清晨劑之前1小時內。
- 第8、14、35及91天。

群組 II、III及 IV

- 篩選
- 第1天在清晨劑之前1小時內，及清晨劑之後的4和12小時。
- 第2、3及4天在清晨劑之前1小時內，及清晨劑之後的12小時。
- 第5、6、7、10、13及14天在清晨劑之前1小時內。

- 第15、21、42及98天。

群組 V、VI及 VII

- 篩選
- 第1天在清晨劑之前1小時內，及清晨劑之後的4、12和16小時。
- 第2及14天在清晨劑之前1小時內，及清晨劑之後的12小時。
- 第3及4天在清晨劑之前1小時內，及清晨劑之後的12和16小時。
- 第5、6、7、10及13天在清晨劑之前1小時內。
- 第21、42及98天。

劑前檢體在給劑前1小時內被取出。約10 mL血液用於HCV核糖核酸病毒量測定及病毒抗性評估兩者。以供研究使用之羅氏全自動「達可」C型肝炎病毒量核酸檢驗套組(COBAS® AmpilPrep/COBAS® Taqman® HCV Test RUO)測定HCV核糖核酸之程度。此為一即時聚合酶連鎖反應的方法。HCV及核糖核酸的測量在特定時間點取值。病毒量數據的平均及個別圖表(基線之絕對及變幅)由每一群組中之各組提供。測定個別的基線變幅列表。HCV核糖核酸在每個名義時間點的測量之總結由治療組提供。

被收集用以測定病毒量而選出的血液檢體，被用作表現型及序列分析，以監測對象對化合物1和化合物2之抗藥性的發展，當該對象以化合物1及/或化合物2治療時，經歷病毒量回升或無反應兩者中任一者。

所有基線檢體之HCV的NS5B聚合酶及/或NS3/4A的完整編碼序列的族群定序，係使用標準定序技術來執行。對經歷病毒量回升的對象，嘗試測定該族群NS5B編碼序列於(a)基線及(b)在病毒量回升後的第一個檢體。相較於每一受選對象各自的基線序列，病毒量回升後之檢體中的胺基酸取代被測定。第二項分析包括定序完整HCV基因組、定序取自具病毒學反應的對象之檢體，及測定少數類種之序列。用以監控概述於(a)及(b)之檢體對化合物1和對化合物2的抗性之表現型研究被執行，包括分析取自具病毒學反應之對象的檢體。對其他HCV抑制劑的交叉抗性評估及序列分析在選定之檢體中被執行，且可能需要放大及次選殖來自HCV基因組之序列。

表格2提供群組I、組1和組2及以化合物1a或化合物2作單藥治療療法治療7天後的病毒動力學結果。結果顯示從HCV核糖核酸聚合酶(IU/mL)基線的平均對數變化。

表格 2

組1	-2.9
組2	-3.2
化合物2 單藥治療 100 mg, q8h	-1.7
化合物1a 單藥治療 750 mg, bid	-1.3

如表格2的結果所示，以結合化合物1a和化合物2治療的對象，相較於以化合物1a或化合物2作為單藥治療的對

象，表現出病毒量的降低。

表格3和4提供群組I-VII的病毒學結果。對象以結合化合物1a和化合物2治療且不使用聚乙二醇干擾素或利巴韋林，在所有療法及受測試病人族群中經歷了病毒程度中位的降低-4.8至-4.6 log₁₀ IU/mL。此外，當轉為標準護理時，病人的病毒量變為無法偵測。

表格3

療法 1a mg/2 mg	群組	n	病人族群	HCV核糖核酸 基線變幅 (Log ₁₀ IU/mL) 中位(範圍)	HCV 核糖核酸 < LLOQ (< 43 IU/mL) N (%)	HCV 核糖核酸 < LLOD (< 15 IU/mL) N (%)
500/100	II	8	未曾受過 治療	-3.9 (-5.0至-2.9)	1/8 (13)	1/8 (13)
500/200	III	8	未曾受過 治療	-5.2 (-5.5至-3.1)	5/8 (63)	2/8 (25)
1000/100	III	7	未曾受過 治療	-4.8 (-5.7至-4.5)	5/7 (71)	2/7 (29)
1000/200	IV	8	未曾受過 治療	-4.8 (-5.5至-2.7)	5/8 (63)	2/8 (25)

* LLOQ=最低定量極限，由羅氏核酸檢驗套組(小於43 IU/ mL)

* LLOD=最低偵測極限，由羅氏核酸檢驗套組(小於15 IU/mL)

表格4

療法 1a mg/2 mg	群組	n	病人族群	HCV核糖核酸 基線變幅 (Log ₁₀ IU/mL) 中位(範圍)	HCV 核糖核酸 < LLOQ (< 43 IU/mL) N (%)	HCV 核糖核酸 < LLOD (< 15 IU/mL) N (%)
1000/600	V	8	TF 非無效	-4.0 (-6.0至-2.5)	4/8 (50)	1/8 (13)
1000/900	VI	8	TF-無效	-4.9 (-5.3至-3.5)	4/8 (50)	2/8 (25)
1000/900	VII	8	未曾受過 治療	-5.1 (-5.9至-3.0)	7/8 (88)	5/8 (63)

* LLOQ=最低定量極限，由羅氏核酸檢驗套組(小於43 IU/ mL)

* LLOD=最低偵測極限，由羅氏核酸檢驗套組(小於15 IU/mL)

血清丙胺酸轉胺酶之測定

血清丙胺酸轉胺酶活性係使用標準例行血液檢驗工作所測量的。該基線值在第一劑之前得到。在正常值以外與被標示不正常之值係根據羅氏的標準定義作標示。該數值及對基線的變化，以個別對象作成圖表以協助數據的評估。該數據的轉化被執行。針對第二群組的血清丙胺酸轉胺酶對基線的平均變化在圖4中顯示。如圖4所示，結合化合物1a和化合物2降低血清丙胺酸轉胺酶活性。

安全及耐受性

表格5提供了使用化合物1a和化合物2與或不與聚乙二醇干擾素及/或利巴韋林的結合療法之安全和耐受性結果。如表格5所示之結果，化合物1a和化合物2的結合療法為安全且耐受度良好的。

表格5

群組	群組I	群組II	群組III	群組IV	群組V	群組VI	群組VII*
嚴重不良事件	0	0	0	0	0	0	0
中止	0	0	0	0	0	0	0
等級 3/4 實驗室 異常	0	0	0	0	0	0	0
不良事件合計	16/17	15/12	18/18	14/12	13/10	12/10	4/10
頭痛	6	1	5	5	5	4	1
注意障礙	0	0	0	1	1	0	0
味覺障礙	0	0	1	0	1	0	0
噁心	1	1	0	0	0	4	0
腹瀉	1	1	1	0	0	2	0
口乾	0	2	0	1	0	0	0
腹痛/不適	1	0	1	1	2	0	0
消化不良	0	0	1	1	0	0	0
疹子	2	0	0	0	1	0	0
乾眼症	0	1	2	0	0	0	0
疲倦	1	0	1	0	0	0	0

胸痛	0	1	0	0	0	0	1
心悸	1	0	1	0	1	0	0
無法辨識的不良事件	0	1	0	2	1	0	2

*群組VII - 一治療中的對象

應了解所屬領域之技術人員可在不背離本申請案的精神下，做出數個且多種修改。因此，應可清楚了解本申請案的形式僅做為例證且並非意圖限制本申請案的範圍。

【圖式簡單說明】

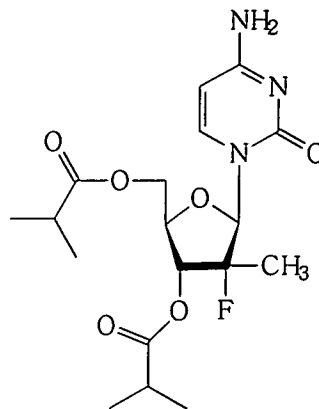
圖1中所示為β-D-2'-脫氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷(化合物1)、β-D-2'-脫氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷的二異丁基酯前驅藥物(化合物1a)以及(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-氟-1,3-二氫吡啶-2-羧酸14-叔丁氧基羰基氨基-4-環丙基磺醯基氮甲醯基-2,15-二氧-3,16-二氮雜三環[14.3.0.04,6]十九碳-7-烯-18-基酯(化合物2)的結構；

圖2及圖3所示為一圖示，該圖示為使用圖1中之化合物的七種治療方式；及

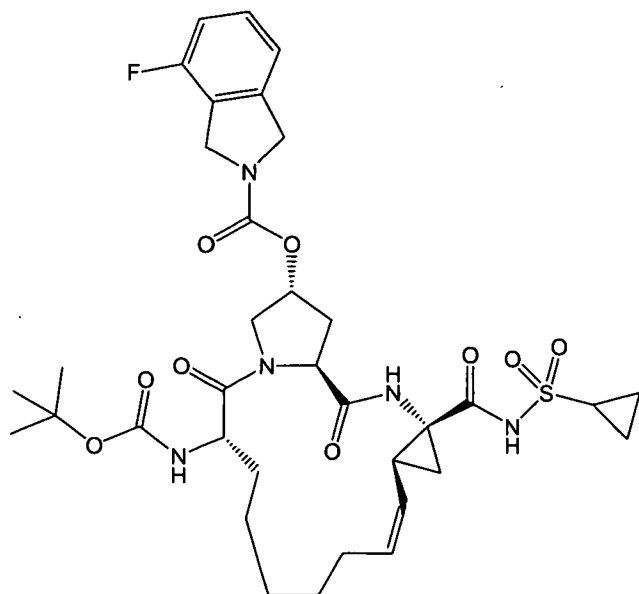
圖4所示為一圖解，該圖解表示在使用化合物1a與化合物2治療的14天期間，病人血清股丙轉胺酶(ALT)高低程度之變化。

七、申請專利範圍：

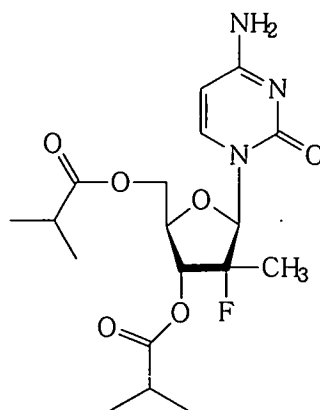
1. 一種組成物，其包含第一化合物或其藥學上可接受的鹽



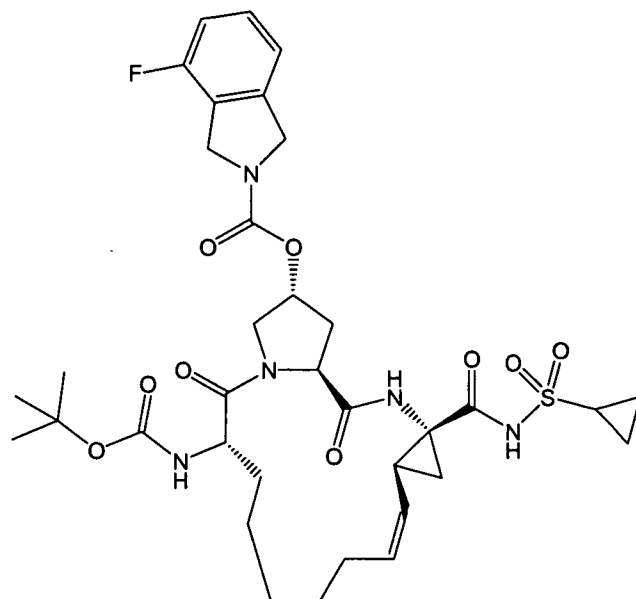
類，其中該第一化合物為



2. 一種組成物，其實質上由第一化合物或其藥學上可接受



的鹽類，其中該第一化合物為



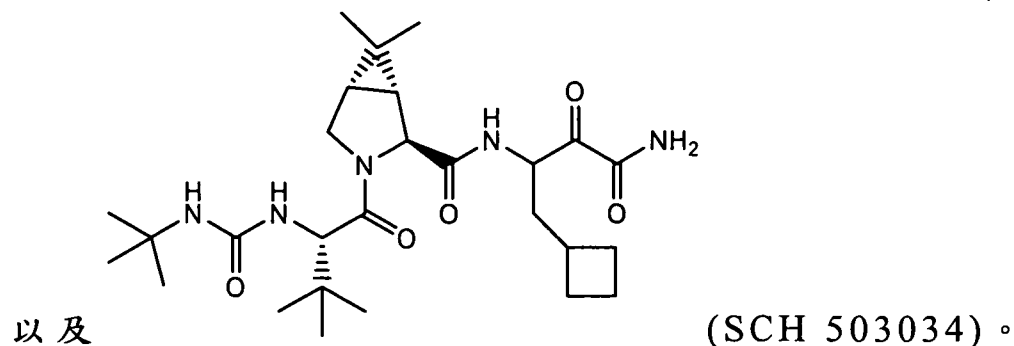
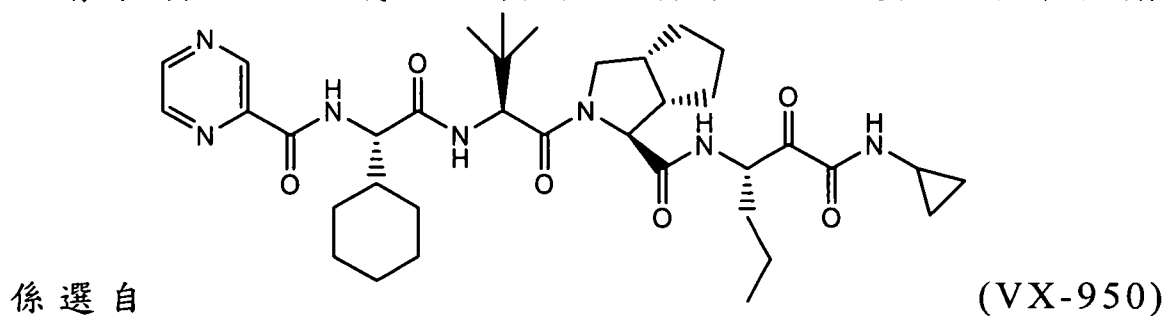
合物為

3. 如請求項1至2中任一項之組成物，其更包含藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載體。
4. 如請求項1至2中任一項之組成物，其中該組成物包含用量在約9000 mg至約50 mg的範圍間之該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類。
5. 如請求項1至2中任一項之組成物，其中該組成物包含用量在約2000 mg至約2 mg的範圍間之該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類。
6. 如請求項1至2中任一項之組成物，其中該組成物包含總量在約1%至約98%(w/w)的範圍間之該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類，該總量係根據該組成物中，該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類之總量以及該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類之總量之總和。
7. 如請求項6之組成物，其中該組成物包含總量在約1%至約98%(w/w)的範圍間之該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類，該總量係根據該組成物中，該第一化合物或其

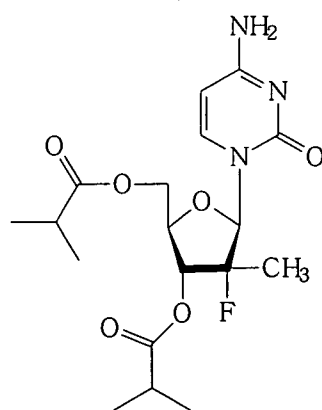
藥學上可接受的鹽類之總量以及該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類之總量之總和。

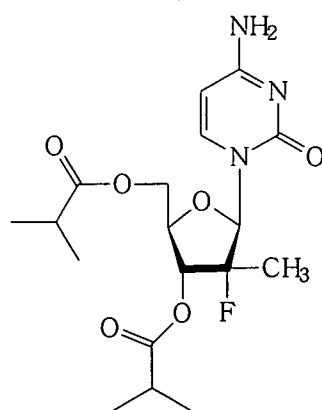
8. 如請求項1至2中任一項之組成物，其中該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類在該組成物中的用量，係少於當使用該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類作為單藥治療時，實質上達成相同病毒量的降低所需之用量。
9. 如請求項1至2中任一項之組成物，其中該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類在該組成物中的用量，係少於當使用該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類作為單藥治療時，實質上達成相同病毒量的降低所需之用量。
10. 如請求項1至2中任一項之組成物，其中該組成物更包含一或多個額外的治療劑。
11. 如請求項10之組成物，其中該額外的治療劑係選自由核苷類似物、吡非尼酮、吡非尼酮類似物、NS5B 核糖核酸依賴型核糖核酸聚合酶抑制劑、腫瘤壞死因子拮抗劑、 α -胸腺肽、 γ -干擾素(IFN- γ)、 α -干擾素(IFN- α)、3'-疊氮胸苷、2',3'-雙脫氧肌苷、2',3'-雙脫氧胞苷、2-,3-雙脫氧-2',3'-雙脫氧胸苷、可比韋、阿巴卡韋、阿德福韋酯、西多福韋、利托那韋、肌苷單磷酸脫氫酶抑制劑、干擾素、額外的NS3蛋白酶抑制劑、NS5b聚合酶抑制劑以及NS3解旋酶抑制劑所組成之群組。
12. 如請求項11之組成物，其中該核苷類似物係選自由利巴韋林、左旋韋林、弗拉密啶、L-核苷以及艾托立賓所組成之群組。

13. 如請求項11之組成物，其中該腫瘤壞死因子拮抗劑係選自由依那西普、英利昔單抗以及阿達木單抗所組成之群組。
14. 如請求項11之組成物，其中該 α -胸腺肽的用量係為約1.0 mg至約1.6 mg的範圍內。
15. 如請求項11之組成物，其中該 γ -干擾素的用量係為約10 μ g至約300 μ g的範圍內。
16. 如請求項11之組成物，其中該 α -干擾素係為單聚乙二醇(30 kD，線性)-酸複合物。
17. 如請求項11之組成物，其中該 α -干擾素係選自由一種與干擾素 α -2b結合、分子量40 kD的分枝單甲氧基聚乙二醇，及一種與干擾素 α -2b結合、分子量12 kD的單甲氧基聚乙二醇所組成之群組。
18. 如請求項11之組成物，其中該 α -干擾素為乾復津複合物干擾素 α 。
19. 如請求項11之組成物，其中該額外的NS3蛋白酶抑制劑



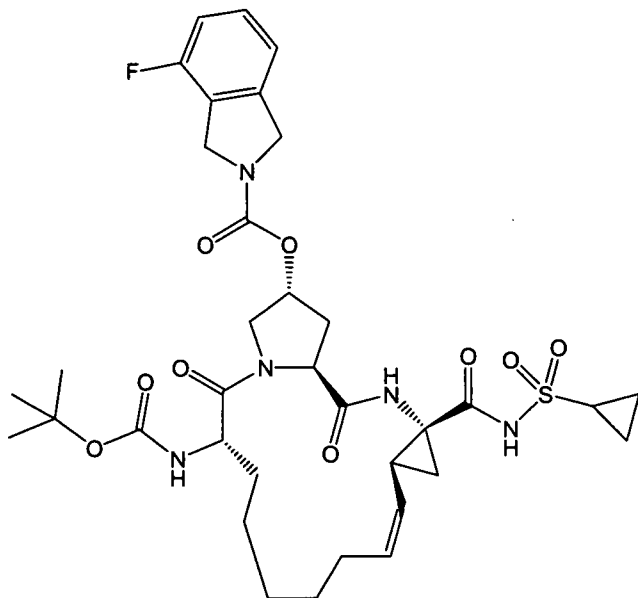
20. 如請求項1至2中任一項之組成物，其中該組成物不包含利巴韋林。
21. 如請求項1至2中任一項之組成物，其中該組成物不包含干擾素。
22. 如請求項21之組成物，其中干擾素係為聚乙二醇干擾素。
23. 一種如請求項1之組成物之用途，其係用以製備用來改善或治療病人群體的病情之藥物，其中該病情選自由C型肝炎病毒感染、肝纖維化以及肝功能損壞所組成之群組。
24. 一種第一化合物或其藥學上可接受的鹽類之用途，其係用以製備用來改善或治療病人群體的病情之藥物；其中



該第一化合物為  ；

其中該第一化合物係用於與第二化合物或其藥學上可接受的鹽類結合使用而被製造的；

其中該第二化合物為



；以及

其中該病情選自由C型肝炎病毒感染、肝纖維化以及肝功能損壞所組成之群組。

25. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類，係在該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類之前給藥。
26. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類，係在該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類之後給藥。
27. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類，係與該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類大致上同時給藥。
28. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類，與該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類係為同一劑型。
29. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類，與該第二化合物或其藥學上可接受的鹽

類係為分離的劑型。

30. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病情係為 C 型肝炎病毒感染。
31. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病人群體與單獨以實質相同用量給藥該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類所達成的平均病毒量相較，經歷降低的平均病毒量。
32. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病人群體與單獨以實質相同用量給藥該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類所達成的平均病毒量相較，經歷降低的平均病毒量。
33. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病人群體與被單獨以實質相同用量給藥該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類的其他可比較的病人群體所經歷的副作用平均數量相較，經歷降低的副作用平均數量。
34. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病人群體與被單獨以實質相同用量給藥該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類的其他可比較的病人群體所經歷的副作用平均數量相較，經歷降低的副作用平均數量。
35. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病人群體與被單獨以實質相同用量給藥該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類的其他可比較的病人群體所經歷的相同副作用的平均嚴重性相較，經歷降低的副作用的平均嚴重性。
36. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病人群體與被單獨以實質相同用量給藥該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類的其他可比較的病人群體所經歷的相同副作用的平均嚴重性相較，經歷降低的副作用的平均嚴重性。

重性相較，經歷降低的副作用的平均嚴重性。

37. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病人群體與被單獨以實質相同用量給藥該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類的其他可比較的病人群體中包含的受試者經歷病毒量回升的平均人數相較，其包含降低的受試者經歷病毒量回升的平均人數。
38. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病人群體與被單獨以實質相同用量給藥該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類的其他可比較的病人群體中包含的受試者經歷病毒量回升的平均人數相較，其包含降低的受試者經歷病毒量回升的平均人數。
39. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病人群體與被單獨以實質相同用量給藥該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類的其他可比較的病人群體中所包含的不反應者的平均人數相較，其包含降低的不反應者的平均人數。
40. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病人群體與被單獨以實質相同用量給藥該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類的其他可比較的病人群體中所包含的不反應者的平均人數相較，其包含降低的不反應者的平均人數。
41. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病人群體與被單獨以實質相同用量給藥該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類的其他可比較的病人群體所經歷發生抗藥性的平均時間相較，經歷發生抗藥性的平均時間較晚。
42. 如請求項 23 或 24 之用途，其中該病人群體與被單獨以實

質相同用量給藥該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類的其他可比較的病人群體所經歷發生抗藥性的平均時間相較，經歷發生抗藥性的平均時間較晚。

43. 如請求項23或24之用途，其中該病人群體相較於其他可比較的病人群體所經歷的對該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類之抗藥性的平均程度，經歷降低的對該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物之抗藥性的平均程度，該其他可比較的病人群體係單獨以實質相同用量給藥該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類。
44. 如請求項23或24之用途，其中該病人群體相較於其他可比較的病人群體所經歷的對該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類之抗藥性的平均程度，經歷降低的對該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類或前驅藥物之抗藥性的平均程度，該其他可比較的病人群體係單獨以實質相同用量給藥該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類。
45. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物係用於與有效量之核苷類似物結合使用而被製造。
46. 如請求項45之用途，其中該核苷類似物係選自由利巴韋林、左旋韋林、弗拉密啶、L-核苷以及艾托立賓所組成之群組。
47. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物係用於與有效量之吡非尼酮或吡非尼酮類似物結合使用而被製造。
48. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物係用於與有效量之NS5B核糖核酸依賴性核糖核酸聚合酶抑制劑結合

使用而被製造。

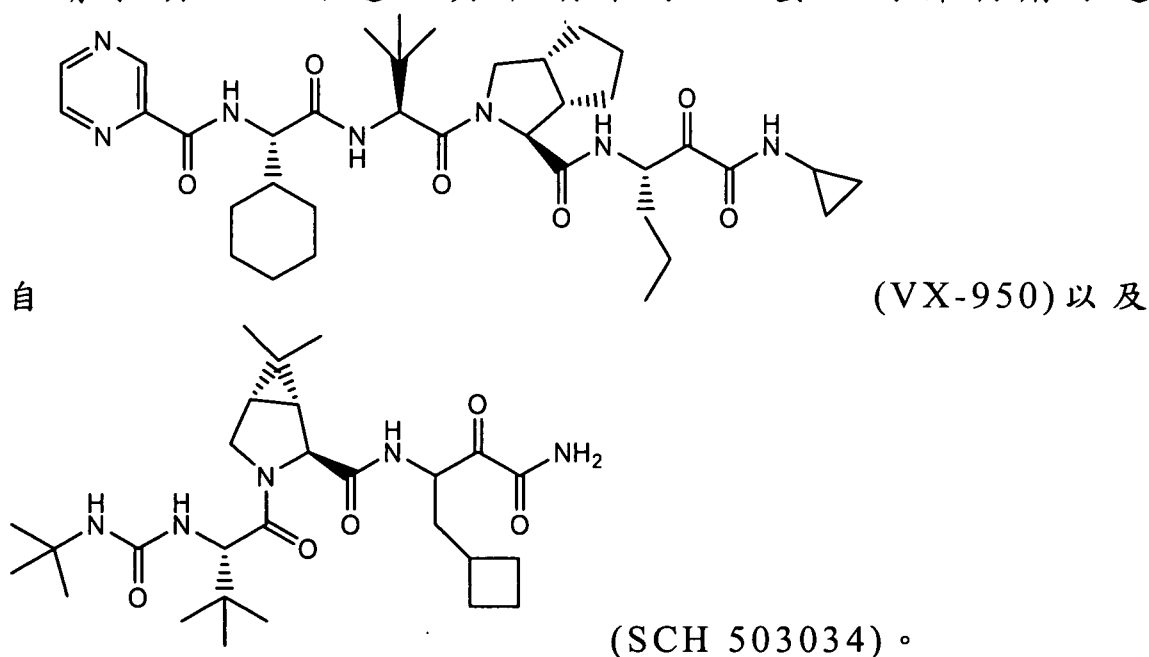
49. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物係用於與腫瘤壞死因子拮抗劑結合使用而被製造，該腫瘤壞死因子拮抗劑係選自由依那西普、英利昔單抗以及阿達木單抗所組成之群組。
50. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物係用於與有效量之 α -胸腺肽結合使用而被製造。
51. 如請求項50之用途，其中該 α -胸腺肽的用量係在約1.0 mg至約1.6 mg的範圍。
52. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物係用於與有效量之 γ -干擾素(IFN- γ)結合使用而被製造。
53. 如請求項52之用途，其中該 γ -干擾素經皮下給藥的用量係在約10 μ g至約300 μ g的範圍。
54. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物係用於與有效量之 α -干擾素(IFN- α)結合使用而被製造。
55. 如請求項54之用途，其中該 α -干擾素係為單聚乙二醇(30 kD，線性)-酸複合物，以給藥間隔每8天至每14天的範圍給藥。
56. 如請求項54之用途，其中該 α -干擾素係為單聚乙二醇(30 kD，線性)-酸複合物，以每7天一次的給藥間隔給藥。
57. 如請求項54之用途，其中該 α -干擾素係選自由與干擾素 α -2b結合、分子量40 kD的分枝單甲氧基聚乙二醇，及與干擾素 α -2b結合、分子量12 kD的單甲氧基聚乙二醇所組成之群組。

58. 如請求項54之用途，其中干擾素 α 係為乾復津複合物干擾素 α 。

59. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物係用於與有效量之藥劑結合使用而被製造，該藥劑係選自3'-疊氮胸苷、2',3'-雙脫氧肌苷、2',3'-雙脫氧胞苷、2-,3-雙脫氫-2',3'-雙脫氧胸苷、可比韋、阿巴卡韋、阿德福韋酯、西多福韋、利托那韋以及肌苷單磷酸脫氫酶抑制劑。

60. 如請求項23或24之用途，其中第一化合物係用於與有效量之干擾素、額外的NS3蛋白酶抑制劑、NS5b聚合酶抑制劑或NS3解旋酶抑制劑結合使用而被製備。

61. 如請求項60之用途，其中額外的NS3蛋白酶抑制劑係選



62. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物係用於與聚乙二醇干擾素結合使用而被製備，該聚乙二醇干擾素於給藥該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類以及該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類完成之後給藥。

63. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物係用於與利

巴韋林結合使用而被製備，該利巴韋林於給藥該第一化合物或其藥學上可接受的鹽類以及該第二化合物或其藥學上可接受的鹽類完成之後給藥。

64. 如請求項23或24之用途，其中該第一化合物不與額外的治療劑合併使用而被製造。

65. 如請求項64之用途，其中該額外的治療劑為利巴韋林。

66. 如請求項64之用途，其中該額外的治療劑為干擾素。

67. 如請求項66之用途，其中該干擾素係為聚乙二醇干擾素。

八、圖式：

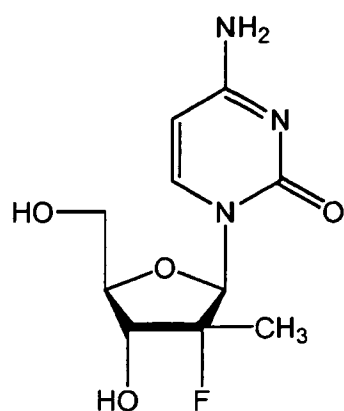
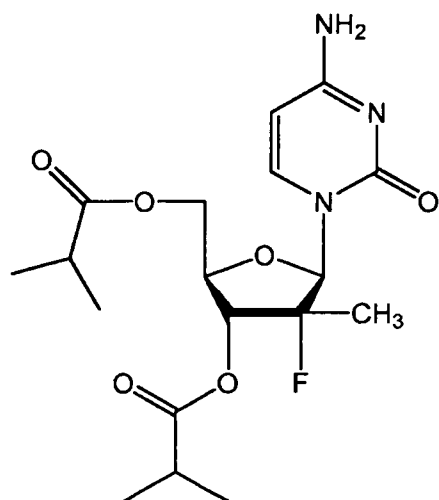
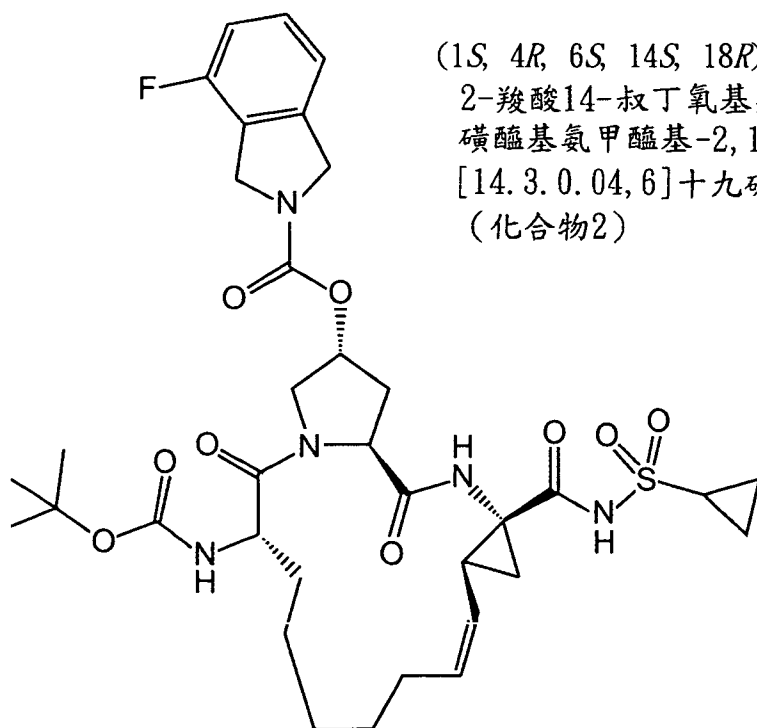
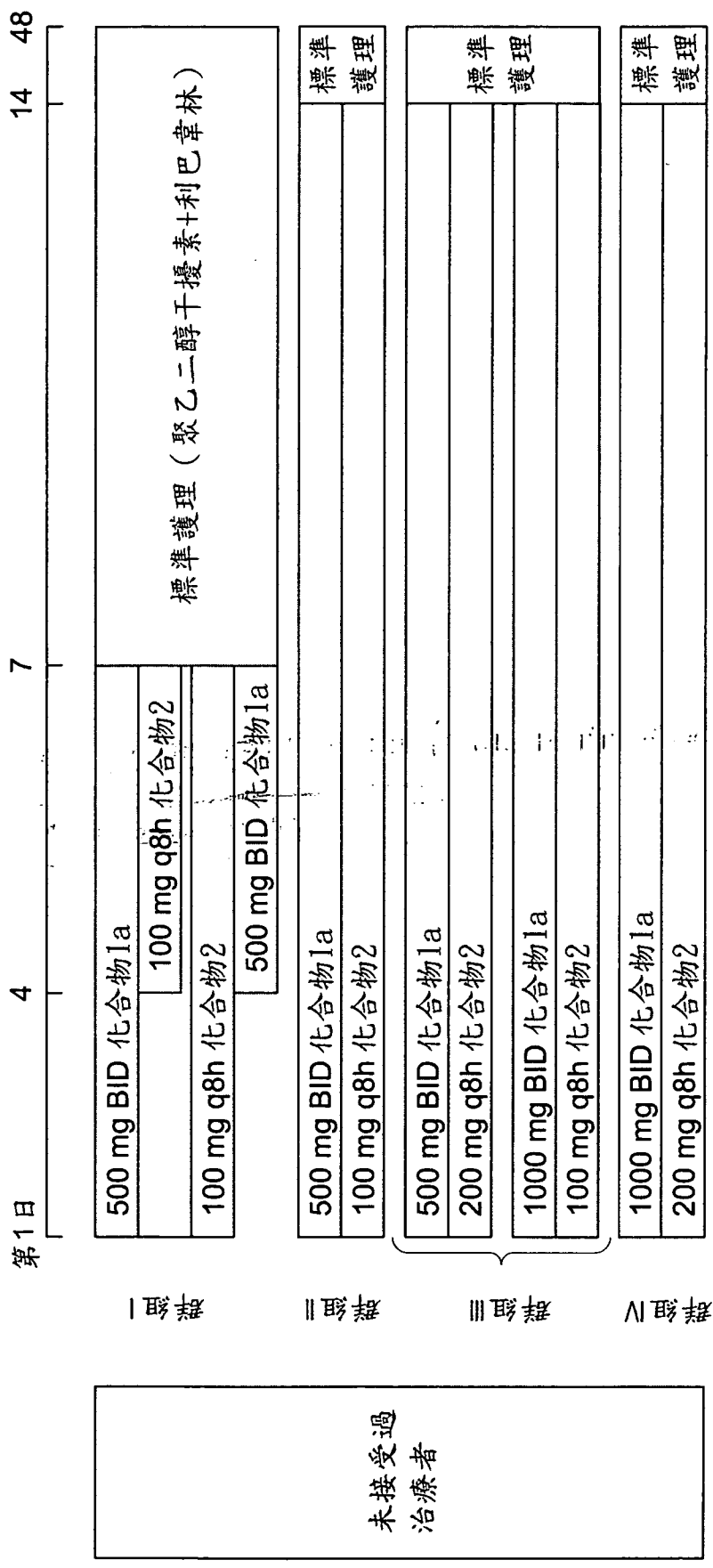
 β -D-2'-脫氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷 (化合物1) β -D-2'-脫氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷之
二異丁基酯前驅藥物 (化合物1a)(1*S*, 4*R*, 6*S*, 14*S*, 18*R*)-4-氟-1,3-二氫吲哚-
2-羧酸14-叔丁氧基羰基氨基-4-環丙基
磺醯基氨基甲醯基-2,15-二氧-3,16-二氮雜三環
[14.3.0.04,6]十九碳-7-烯-18-基酯
(化合物2)

圖 1



BID : 每天兩次
q8h : 每 8 小時

圖 2

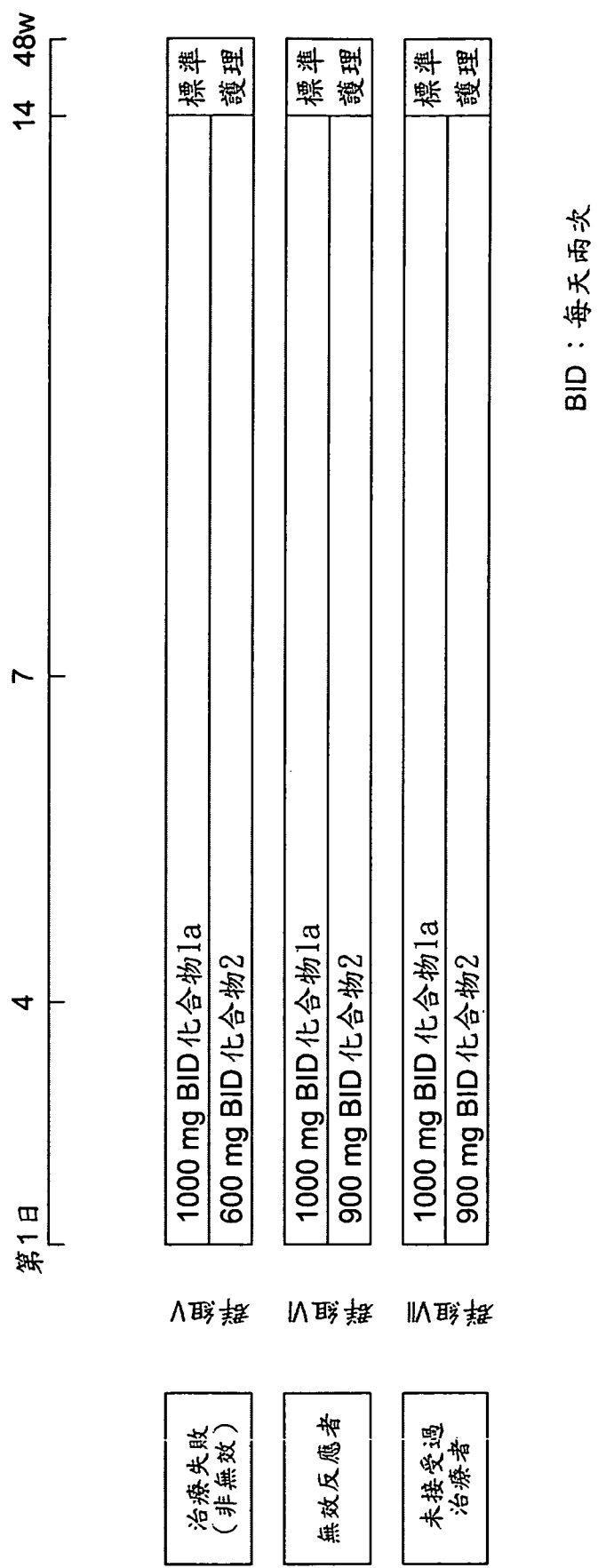
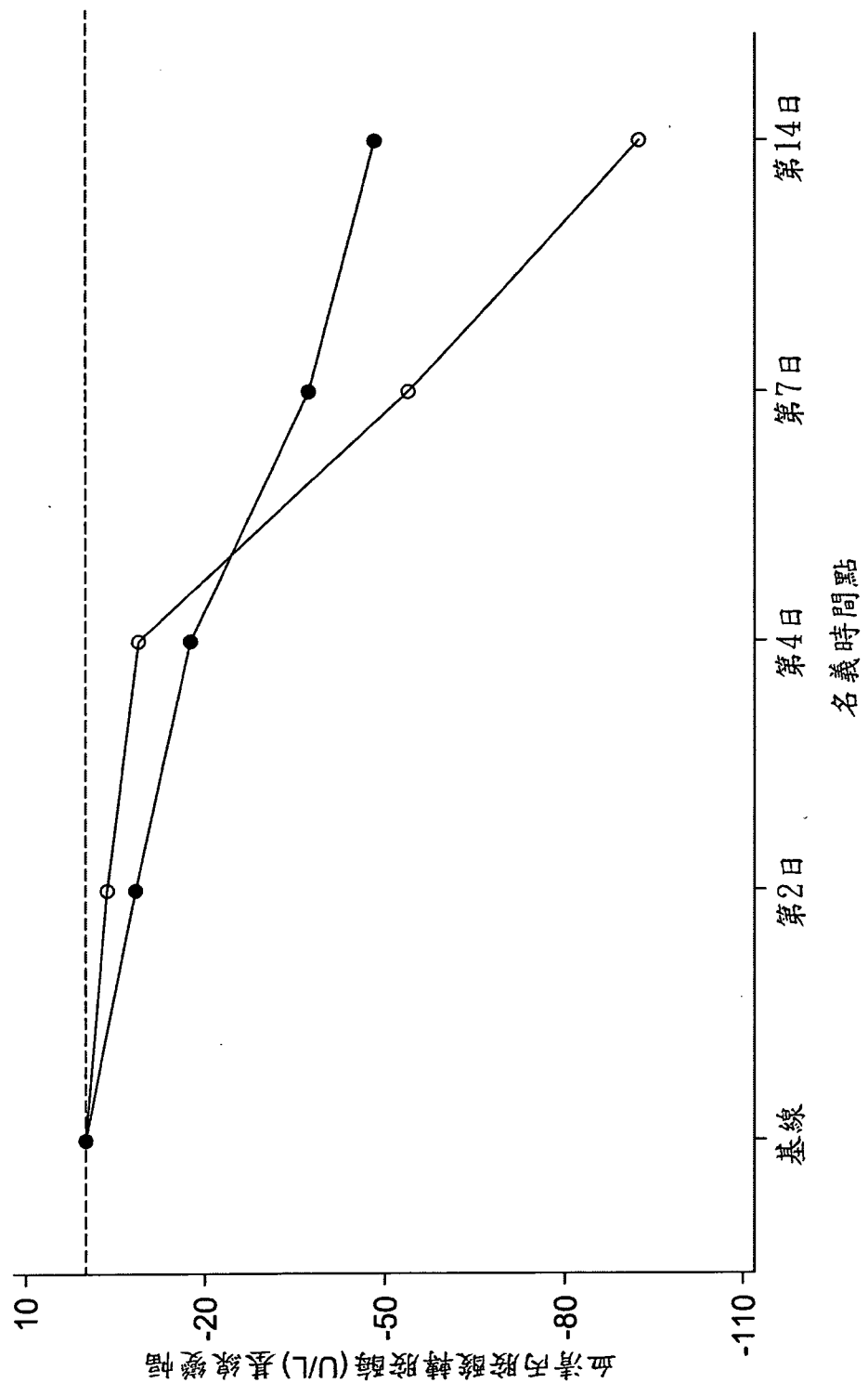


圖 3



○ 化合物2 (100 mg, 每8小時, 第1-7日) + 化合物1a (500 mg, 一天兩次, 第4-7日) / N=9
● 化合物1a (500 mg, 一天兩次, 第1-7日) + 化合物2 (100 mg, 一天兩次, 第4-7日) / N=8

圖 4