



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202002979 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：108114285

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/4985(2006.01)**A61K31/4184(2006.01)**A61K31/7056(2006.01)**A61P31/14 (2006.01)*

(30)優先權：2013/03/14

美國

61/783,437

(71)申請人：美商艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：伯斯丁 貝瑞 BERNSTEIN, BARRY (US)；杜塔 珊迪普 DUTTA, SANDEEP

(IN)；劉巍 LIU, WEI (CN)；波薩迪奇 湯瑪士 J PODSADECKI, THOMAS J.

(US)；坎貝爾 安德魯 L CAMPBELL, ANDREW L. (US)；曼諾 瑞吉夫 M

MENON, RAJEEV M. (IN)；林志威 LIN, CHIH-WEI (TW)；王恬力 WANG, TIANLI

(CN)；澳尼 瓦立德 M AWNI, WALID M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：7 共 48 頁

(54)名稱

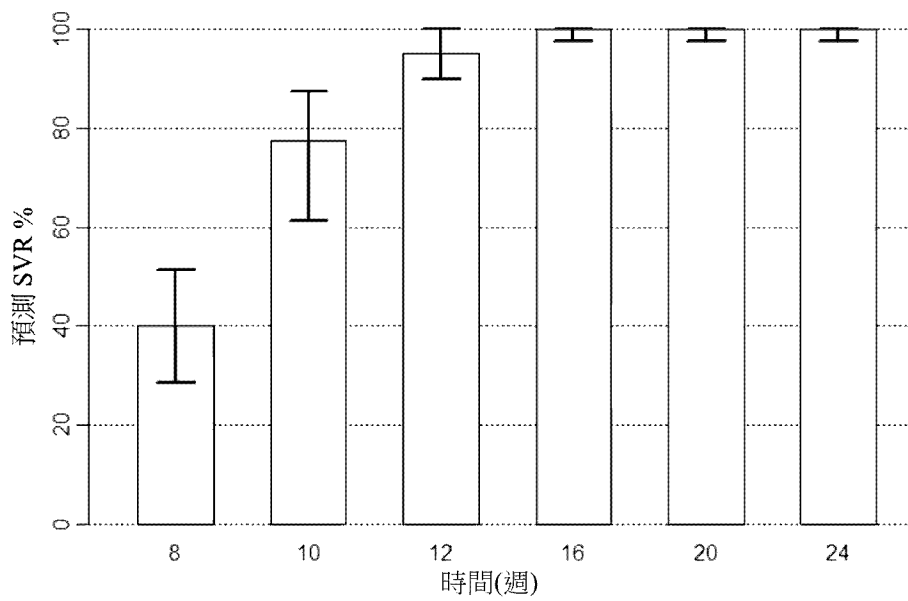
治療 HCV 的方法

(57)摘要

本發明之特徵在於用於治療 HCV 之無干擾素療法。較佳地，該治療係持續較短之治療時間，例如不超過 12 週。在一個態樣中，該治療包括向感染 HCV 之個體投與至少兩種直接作用性抗病毒劑及利巴韋林(ribavirin)，其中該治療持續 12 週且不包括干擾素之投與，且該至少兩種直接作用性抗病毒劑包含(a)化合物 1 或其醫藥上可接受之鹽及(b)化合物 2 或其醫藥上可接受之鹽。

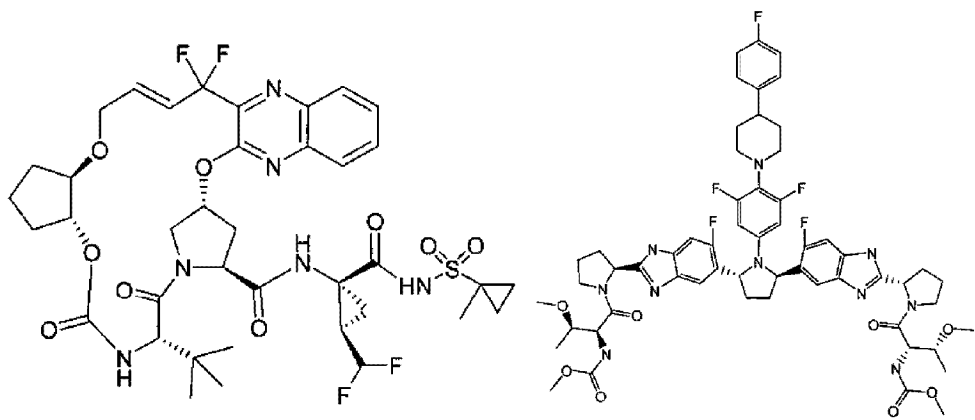
The present invention features interferon-free therapies for the treatment of HCV. Preferably, the treatment is over a shorter duration of treatment, such as no more than 12 weeks. In one aspect, the treatment comprises administering at least two direct acting antiviral agents and ribavirin to a subject with HCV infection, wherein the treatment lasts for 12 weeks and does not include administration of interferon, and said at least two direct acting antiviral agents comprise (a) Compound 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (b) Compound 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



化合物1

化合物2

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療HCV的方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING HCV

【技術領域】

本發明係關於C型肝炎病毒(HCV)之無干擾素治療。

【先前技術】

HCV 係屬於黃病毒科 (Flaviviridae family) 中之肝炎病毒屬 (Hepacivirus genus) 之RNA病毒。包膜HCV病毒粒子含有在單一不間斷的開放閱讀框中編碼所有已知病毒特異性蛋白之正鏈RNA基因組。開放閱讀框包含約9500個核苷酸且編碼具有約3000個胺基酸之單一大聚蛋白。聚蛋白包含核心蛋白、包膜蛋白E1及E2、膜結合蛋白p7及非結構蛋白NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B。

慢性HCV感染與進展性肝病理學(包括肝硬化及肝細胞癌)相關。慢性C型肝炎可利用聚乙二醇干擾素- α 與利巴韋林(ribavirin)組合來治療。對於效能及耐受性仍存在實質限制，此乃因許多使用者遭受副效應，且體內之病毒消除通常不完全。因此，業內需要治療HCV感染之新療法。

【發明內容】

本發明之一個態樣之特徵在於為需要治療HCV感染之個體進行治療之方法。該等方法包含向個體投與至少兩種直接作用性抗病毒劑(DAA)及利巴韋林達不超過12週之持續時間或如本文所闡述之另一持續時間。該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上

可接受之鹽)。較佳地，該治療之持續時間為12週。該治療之持續時間亦可為(例如)不超過8週。較佳地，以在個體中有效提供持續病毒學反應(SVR)或達成另一期望有效性量度之量投與兩種或更多種DAA。該個體在治療方案期間不投與干擾素。換言之，該等方法不包括向個體投與干擾素，藉此避免與干擾素相關之副效應。

本發明之另一態樣之特徵在於治療感染HCV之個體群體之方法。該等方法包含向個體投與至少兩種DAA及利巴韋林達不超過12週之持續時間。至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。較佳地，在至少約70%之該群體、較佳地至少約80%之該群體或更佳地至少約90%之該群體中以有效產生SVR或另一有效性量度之量向個體投與至少兩種DAA。

在本文所闡述之任一方法中，至少兩種DAA包含(a)化合物1或其醫藥上可接受之鹽及(b)化合物2或其醫藥上可接受之鹽。該至少兩種DAA亦可視情況包含另一抗HCV劑。其他可選抗HCV劑可選自蛋白酶抑制劑、核苷或核苷酸聚合酶抑制劑、非核苷聚合酶抑制劑、NS3B抑制劑、NS4A抑制劑、NS5A抑制劑、NS5B抑制劑、親環素(cyclophilin)抑制劑或其組合。例如，在一些實施例中，本發明方法中所使用之DAA包含(a)化合物1或其醫藥上可接受之鹽及(b)化合物2或其醫藥上可接受之鹽或由其組成。對於另一實例，本發明方法中所使用之DAA包含(a)化合物1或其醫藥上可接受之鹽、(b)化合物2或其醫藥上可接受之鹽及(c) HCV聚合酶抑制劑或由其組成，其中該HCV聚合酶抑制劑可為核苷酸或核苷聚合酶抑制劑或非核苷或非核苷酸聚合酶抑制劑。

其他可選抗HCV劑之非限制性實例包括PSI-7977 (索非布韋

(sofosbuvir))、PSI-938、BMS-790052 (達卡他韋(daclatasvir))、BMS-650032 (阿那普韋(asunaprevir))、BMS-791325、GS-5885 (雷迪帕韋(ledipasvir))、GS-9451 (替格布韋(tegobuvir))、GS-9190、GS-9256、BI-201335、BI-27127、特拉普韋(telaprevir)、VX-222、TMC-435 (司美雷韋(simeprevir))、MK-5172、MK-7009 (凡尼普韋(vaniprevir))、達諾普韋(danoprevir)、R7128 (米西他濱(mericitabine))及其任一組合。

在本文所闡述之任一方法中，DAA可以任何有效投藥方案及/或頻率投與；例如，其可各自每日投與。每一DAA可單獨或組合投與，且每一DAA可每天一次、每天兩次或每天三次投與。較佳地，化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與。

較佳地，化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與100 mg至600 mg，且化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與50 mg至500 mg。更佳地，化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與200 mg至600 mg，且化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與100 mg至500 mg。高度較佳地，化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與400 mg至600 mg，且化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與100 mg至500 mg。例如，化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)可每日一次投與400 mg，且化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與120 mg。對於另一實例，化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)可每日一次投與400 mg，且化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)可每日一次投與240 mg。

在再一態樣中，本發明之特徵在於化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)之組合，其連同利巴韋林一起用於治療HCV感染。該治療包含向感染HCV之個體投與DAA及利巴韋林。該治

療方案之持續時間不超過12週(例如，持續時間為12週；或持續時間為11週、10週、9週、8週、7週、6週、5週、4週或3週)。較佳地，該治療方案之持續時間為12週。該治療之持續時間亦可持續(例如)不超過8週(例如，持續時間為8週；或持續時間為7週、6週、5週、4週或3週)。該治療不包括投與干擾素。化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)可同時或依序投與。較佳地，化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)可每日一次投與。作為非限制性實例，所治療患者感染HCV基因型1，例如基因型1a或1b。作為另一非限制性實例，患者感染HCV基因型2。作為另一非限制性實例，患者感染HCV基因型3。作為另一非限制性實例，患者感染HCV基因型4。作為另一非限制性實例，患者感染HCV基因型5。作為另一非限制性實例，患者感染HCV基因型6。作為再一非限制性實例，患者係未曾接受過HCV治療之患者、接受過HCV治療之患者、對干擾素無反應者(例如，無有效反應者)或非干擾素治療之候選者。如本申請案中所使用，對干擾素無反應者患者包括對干擾素有部分反應者及對干擾素反彈之患者。對於未接受過治療者、部分反應者、有反應但復發者(即，反彈)及無有效反應者患者之定義，參見GUIDANCE FOR INDUSTRY – CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION: DEVELOPING DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS FOR TREATMENT (FDA, 2010年9月，指南草案)。對干擾素無反應者患者亦包括無有效反應者患者。在本發明之此態樣之一個實例中，該治療持續12週，且所治療個體係感染HCV基因型1之未曾接受過治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療個體係未曾接受過治療之感染HCV基因型1之患者。在再一實例中，治療持續10週，且所治療個體係感染HCV基因型1之未曾接受過治療之患者。在再一

實例中，治療持續9週，且所治療個體係感染HCV基因型1之未曾接受過治療之患者。在再一實例中，治療持續8週，且所治療個體係感染HCV基因型1之未曾接受過治療之患者。在再一實例中，治療持續12週，且所治療個體係感染HCV基因型3之未曾接受過治療之患者。在另一實例中，治療持續11週，且所治療個體係感染HCV基因型3之未曾接受過治療之患者。在再一實例中，治療持續10週，且所治療個體係感染HCV基因型3之未曾接受過治療之患者。在再一實例中，治療持續9週，且所治療個體係感染HCV基因型3之未曾接受過治療之患者。在再一實例中，治療持續8週，且所治療個體係感染HCV基因型3之未曾接受過治療之患者。在再一實例中，治療持續12週，且所治療個體係感染HCV基因型1之無反應者(例如，無有效反應者)。在另一實例中，治療持續11週，且所治療個體係感染HCV基因型1之無反應者(例如，無有效反應者)。在再一實例中，治療持續10週，且所治療個體係感染HCV基因型1之無反應者(例如，無有效反應者)。在再一實例中，治療持續9週，且所治療個體係感染HCV基因型1之無反應者(例如，無有效反應者)。在再一實例中，治療持續8週，且所治療個體係感染HCV基因型1之無反應者(例如，無有效反應者)。在再一實例中，治療持續12週，且所治療個體係感染HCV基因型3之無反應者(例如，無有效反應者)。在另一實例中，治療持續11週，且所治療個體係感染HCV基因型3之無反應者(例如，無有效反應者)。在再一實例中，治療持續10週，且所治療個體係感染HCV基因型3之無反應者(例如，無有效反應者)。在再一實例中，治療持續9週，且所治療個體係感染HCV基因型3之無反應者(例如，無有效反應者)。在再一實例中，治療持續8週，且所治療個體係感染HCV基因型3之無反應者(例如，無有效反應者)。

本發明治療方案通常構成完整治療方案，即，不意欲在隨後實施含干擾素方案。因此，本文所闡述之治療或使用通常不包括任一後續含干擾素治療。

在下文詳細闡述中明瞭本發明之其他特徵、目標及優點。然而，應瞭解，詳細闡述儘管指示本發明之較佳實施例，但其僅借助闡釋給出而非具有限制性。熟習此項技術者將自詳細闡述明瞭本發明範圍內之各種改變及修改。

【圖式簡單說明】

所提供之附圖係供闡釋說明，並沒有限制性。

圖1顯示包含使用化合物1 (每日一次400 mg)及化合物2 (每日一次120 mg)之無干擾素2-DAA方案治療未曾接受過治療之基因型1個體之預測中值SVR %及90% SVR信賴區間。

圖2闡釋包含使用化合物1 (每日一次400 mg)及化合物2 (每日一次60 mg)之無干擾素2-DAA方案治療未曾接受過治療之基因型1個體之預測中值SVR %及90% SVR信賴區間。

圖3繪示包含使用化合物1 (每日一次600 mg)及化合物2 (每日一次480 mg)之無干擾素2-DAA方案治療未曾接受過治療之基因型1個體之預測中值SVR %及90% SVR信賴區間。

圖4顯示包含使用化合物1 (每日一次400 mg)及化合物2 (每日一次120 mg)之無干擾素2-DAA方案治療未曾接受過治療之基因型3個體之預測中值SVR %及90% SVR信賴區間。

圖5闡釋包含使用化合物1 (每日一次400 mg)及化合物2 (每日一次60 mg)之無干擾素2-DAA方案治療未曾接受過治療之基因型3個體之預測中

值SVR %及90% SVR信賴區間。

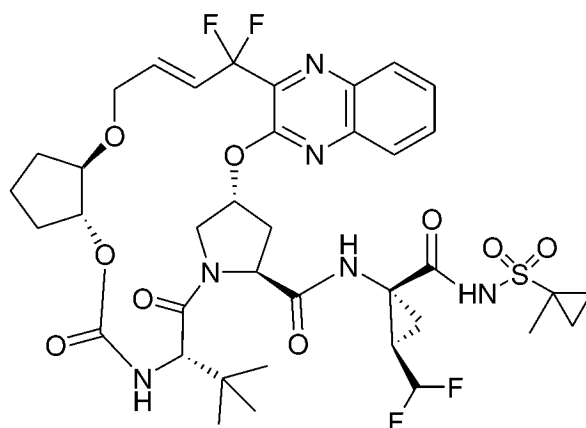
圖6顯示包含使用化合物1 (每日一次600 mg)及化合物2 (每日一次480 mg)之無干擾素2-DAA方案治療未曾接受過治療之基因型3個體之預測中值SVR %及90% SVR信賴區間。

圖7繪示化合物1及化合物2之組合對活體外HCV抑制之協同效應。

【實施方式】

本申請案主張2013年3月14日提出申請之美國臨時申請案第61/783,437號之權益，該申請案係以全文引用方式併入本文中。

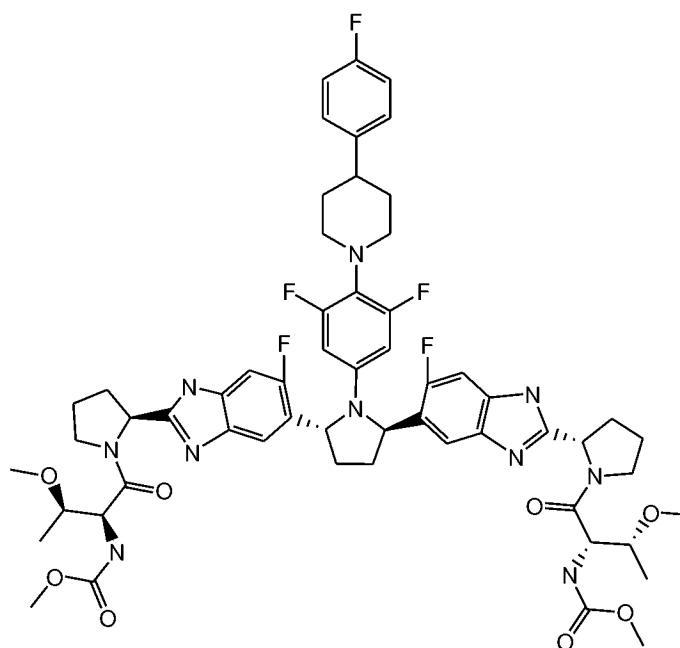
本發明方法包括向有需要之個體投與化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)及利巴韋林。化合物1具有以下結構：



化合物1

化合物1係有效HCV蛋白酶抑制劑且闡述於美國專利申請公開案第2012/0070416號中。

化合物2具有以下結構：



化合物2

化合物2係有效NS5A抑制劑且闡述於美國專利申請公開案第2012/0220562號中。

治療HCV之當前照護標準(SOC)包括干擾素(例如聚乙二醇化干擾素(例如，聚乙二醇化干擾素- α -2a或聚乙二醇化干擾素- α -2b，例如Roche之PEGASYS，或Schering-Plough之PEG-INTRON))及抗病毒藥物利巴韋林(例如，Roche之COPEGUS，Schering-Plough之REBETOL或Three Rivers Pharmaceuticals之RIBASPHERE)之治療過程。該治療通常持續24-48週，此端視C型肝炎病毒基因型而定。其他干擾素包括(但不限於)干擾素- α -2a(例如，Roche之Roferon-A)、干擾素- α -2b(例如，Schering-Plough之Intron-A)及干擾素alfaon-1(複合干擾素)(例如，Valeant之Infergen)。

基於干擾素之治療可為身體上所需要的，但在一些情形下可導致暫時失能。大部分患者將經歷自“類似感冒”症候群(最為常見，在每週注射干擾素後經歷數天)至嚴重不利事件(包括貧血、心血管事件及精神問題

(例如自殺或自殺意念))範圍內之多種副效應。後者會因患者經歷之一般生理應力而加劇。

本發明方法提供不使用干擾素且經較短時間段(例如(但不限於)不超過12週、另一選擇為不超過11週、另一選擇為不超過10週、另一選擇為不超過9週、另一選擇為不超過8週、另一選擇為不超過7週、另一選擇為不超過6週、另一選擇為不超過5週、另一選擇為不超過4週或另一選擇為不超過3週之治療持續時間)對HCV感染之有效治療。

在一個態樣中，本發明之特徵在於治療感染HCV之個體之方法，其包含在不存在干擾素下向個體投與至少兩種DAA及利巴韋林達不超過12週、另一選擇為不超過8週之持續時間。換言之，該等方法不包括干擾素。該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)，其可共投與，或以相同或不同投藥頻率單獨地或獨立地投與。較佳地，該至少兩種DAA係每天一次投與。其亦可(例如)每天兩次或每天三次投與。

可使用各種量度來表達本發明方法之有效性。一種該量度係SVR，如本文所使用，其意指在療法結束時及在療法結束後持續至少8週(SVR8)不可檢測到病毒；較佳地，在療法結束時及在療法結束後持續至少12週(SVR12)不可檢測到病毒；更佳地，在療法結束時及在療法結束後持續至少16週(SVR16)不可檢測到病毒；及高度較佳地，在療法結束時及在療法結束後持續至少24週(SVR24)不可檢測到病毒。通常認為SVR24係治癒之功能定義；且治療後小於24週(例如，SVR8或SVR12)時之高SVR率可預測高SVR24率。

在一些實施例中，本發明治療方案包含治療感染HCV之個體(例如未

曾接受過治療之個體)之群體，且該方案包含向該等個體投與至少兩種DAA及利巴韋林達不超過12週之持續時間或本文所揭示之另一持續時間，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)，且以在至少約70%之該群體、另一選擇為至少約75%之該群體、另一選擇為至少約80%之該群體、另一選擇為至少約85%之該群體、另一選擇為至少約90%之該群體、另一選擇為至少約95%之該群體、另一選擇為約100%之該群體中有效提供SVR (例如，SVR12或SVR24)之量投與該等個體。在一些實施例中，本發明治療方案包含治療接受過IFN之感染HCV之個體之群體(例如，對干擾素無反應者)，且該等方法包含向該等個體投與至少兩種DAA及利巴韋林達不超過12週之持續時間或本文所揭示之另一持續時間，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)，且以可在至少約50%之該群體、另一選擇為至少約55%之該群體、另一選擇為至少約60%之該群體、另一選擇為至少約65%之該群體、另一選擇為至少約70%之該群體、另一選擇為至少約75%之該群體、另一選擇為至少約80%之該群體、另一選擇為至少約85%之該群體、另一選擇為至少約90%之該群體、另一選擇為至少約95%之該群體或另一選擇為約100%之該群體中有效提供SVR (例如，SVR12或SVR24)之量投與該等個體。

出乎意料的是，使用化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)之組合及利巴韋林且達不超過12週之持續時間之無干擾素治療可達成顯著SVR。

因此，在一個態樣中，本發明之特徵在於治療HCV感染之方法，其包括向有此需要之患者投與利巴韋林及有效量之至少兩種DAA之組合，

其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。該治療持續8週且不包括任一干擾素之投與。該等DAA可依相同或不同投藥頻率投與。所治療患者可為未曾接受過治療之患者；接受過治療之患者，包括(但不限於)復發者、對干擾素有部分反應者、對干擾素無反應者或無有效反應者；或無法採用干擾素之患者。患者可能感染(例如(但不限於)) HCV基因型1(例如HCV基因型1a或HCV基因型1b)；或HCV基因型2或3；或HCV基因型4、5或6。根據此技術態樣之治療亦可有效抵抗其他HCV基因型。該等DAA可在大約相同時間或不同時間投與。除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，該至少兩種DAA亦可包括一或多種選自(例如) HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑之其他DAA。該等其他DAA之非限制性實例包括PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、特拉普韋、VX-222、米西他濱及達諾普韋。

在另一態樣中，本發明之特徵在於治療HCV感染之方法，其包括向有此需要之患者投與利巴韋林及有效量之至少兩種DAA之組合，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。該治療持續7週且不包括任一干擾素之投與。該等DAA可依相同或不同投藥頻率投與。所治療患者可為未曾接受過治療之患者；接受過治療之患者，包括(但不限於)復發者、對干擾素有部分反應者、對干擾素無反應者或無有效反應者；或無法採用干擾素之患者。患者可能感染(例如(但不限於)) HCV基因型1(例如HCV基因型1a或HCV基因型1b)；或HCV基因型2或3；或HCV基因型4、5或6。根據此技術態樣之治療亦可

有效抵抗其他HCV基因型。該等DAA可在大約相同時間或不同時間投與。除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，該至少兩種DAA亦可包括一或多種選自(例如) HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑之其他DAA。該等其他DAA之非限制性實例包括PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、特拉普韋、VX-222、米西他濱及達諾普韋。

在再一態樣中，本發明之特徵在於治療HCV感染之方法，其包括向有此需要之患者投與利巴韋林及有效量之至少兩種DAA之組合，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。該治療持續6週且不包括任一干擾素之投與。該等DAA可依相同或不同投藥頻率投與。所治療患者可為未曾接受過治療之患者；接受過治療之患者，包括(但不限於)復發者、對干擾素有部分反應者、對干擾素無反應者或無有效反應者；或無法採用干擾素之患者。患者可能感染(例如(但不限於)) HCV基因型1(例如HCV基因型1a或HCV基因型1b)；或HCV基因型2或3；或HCV基因型4、5或6。根據此技術態樣之治療亦可有效抵抗其他HCV基因型。該等DAA可在大約相同時間或不同時間投與。除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，該至少兩種DAA亦可包括一或多種選自(例如) HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑之其他DAA。該等其他DAA之非限制性實例包括PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、特拉普韋、VX-222、米西他濱及達諾普韋。

在再一態樣中，本發明之特徵在於治療HCV感染之方法，其包括向有此需要之患者投與利巴韋林及有效量之至少兩種DAA之組合，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。該治療持續5週且不包括任一干擾素之投與。該等DAA可依相同或不同投藥頻率投與。所治療患者可為未曾接受過治療之患者；接受過治療之患者，包括(但不限於)復發者、對干擾素有部分反應者、對干擾素無反應者或無有效反應者；或無法採用干擾素之患者。患者可能感染(例如(但不限於)) HCV基因型1(例如HCV基因型1a或HCV基因型1b)；或HCV基因型2或3；或HCV基因型4、5或6。根據此技術態樣之治療亦可有效抵抗其他HCV基因型。該等DAA可在大約相同時間或不同時間投與。除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，該至少兩種DAA亦可包括一或多種選自(例如) HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑之其他DAA。該等其他DAA之非限制性實例包括PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、特拉普韋、VX-222、米西他濱及達諾普韋。

在再一態樣中，本發明之特徵在於治療HCV感染之方法，其包括向有此需要之患者投與利巴韋林及有效量之至少兩種DAA之組合，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。該治療持續4週且不包括任一干擾素之投與。該等DAA可依相同或不同投藥頻率投與。所治療患者可為未曾接受過治療之患者；接受過治療之患者，包括(但不限於)復發者、對干擾素有部分反應者、對干擾素無反應者或無有效反應者；或無法採用干擾素之患者。患者可能感

染(例如(但不限於)) HCV基因型1(例如HCV基因型1a或HCV基因型1b)；或HCV基因型2或3；或HCV基因型4、5或6。根據此技術態樣之治療亦可有效抵抗其他HCV基因型。該等DAA可在大約相同時間或不同時間投與。除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，該至少兩種DAA亦可包括一或多種選自(例如) HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑之其他DAA。該等其他DAA之非限制性實例包括PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、特拉普韋、VX-222、米西他濱及達諾普韋。

在再一態樣中，本發明之特徵在於治療HCV感染之方法，其包括向有此需要之患者投與利巴韋林及有效量之至少兩種DAA之組合，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。該治療持續3週且不包括任一干擾素之投與。該等DAA可依相同或不同投藥頻率投與。所治療患者可為未曾接受過治療之患者；接受過治療之患者，包括(但不限於)復發者、對干擾素有部分反應者、對干擾素無反應者或無有效反應者；或無法採用干擾素之患者。患者可能感染(例如(但不限於)) HCV基因型1(例如HCV基因型1a或HCV基因型1b)；或HCV基因型2或3；或HCV基因型4、5或6。根據此技術態樣之治療亦可有效抵抗其他HCV基因型。該等DAA可在大約相同時間或不同時間投與。除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，該至少兩種DAA亦可包括一或多種選自(例如) HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑之其他DAA。該等其他DAA之非限制性實例包括PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-

9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、特拉普韋、VX-222、米西他濱及達諾普韋。

在再一態樣中，本發明之特徵在於治療HCV感染之方法，其包括向有此需要之患者投與利巴韋林及有效量之至少兩種DAA之組合，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。該治療持續24週且不包括任一干擾素之投與。該等DAA可依相同或不同投藥頻率投與。所治療患者可為未曾接受過治療之患者；接受過治療之患者，包括(但不限於)復發者、對干擾素有部分反應者、對干擾素無反應者或無有效反應者；或無法採用干擾素之患者。患者可能感染(例如(但不限於)) HCV基因型1(例如HCV基因型1a或HCV基因型1b)；或HCV基因型2或3；或HCV基因型4、5或6。根據此技術態樣之治療亦可有效抵抗其他HCV基因型。該等DAA可在大約相同時間或不同時間投與。除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，該至少兩種DAA亦可包括一或多種選自(例如) HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑之其他DAA。該等其他DAA之非限制性實例包括PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、特拉普韋、VX-222、米西他濱及達諾普韋。

在再一態樣中，本發明之特徵在於治療HCV感染之方法，其包括向有此需要之患者投與利巴韋林及有效量之至少兩種DAA之組合，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。該治療持續13至23週(例如，該治療之持續時間係選自13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週、20週、21週、22週或23週)

且不包括任一干擾素之投與。該等DAA可依相同或不同投藥頻率投與。所治療患者可為未曾接受過治療之患者；接受過治療之患者，包括(但不限於)復發者、對干擾素有部分反應者、對干擾素無反應者或無有效反應者；或無法採用干擾素之患者。患者可能感染(例如(但不限於)) HCV基因型1(例如HCV基因型1a或HCV基因型1b)；或HCV基因型2或3；或HCV基因型4、5或6。根據此技術態樣之治療亦可有效抵抗其他HCV基因型。該等DAA可在大約相同時間或不同時間投與。除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，該至少兩種DAA亦可包括一或多種選自(例如) HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑之其他DAA。該等其他DAA之非限制性實例包括PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、特拉普韋、VX-222、米西他濱及達諾普韋。

在再一態樣中，本發明之特徵在於治療HCV感染之方法，其包括向有此需要之患者投與利巴韋林及有效量之至少兩種DAA之組合，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。該治療持續12週且不包括任一干擾素之投與。該等DAA可依相同或不同投藥頻率投與。所治療患者可為未曾接受過治療之患者；接受過治療之患者，包括(但不限於)復發者、對干擾素有部分反應者、對干擾素無反應者或無有效反應者；或無法採用干擾素之患者。患者可能感染(例如(但不限於)) HCV基因型1(例如HCV基因型1a或HCV基因型1b)；或HCV基因型2或3；或HCV基因型4、5或6。根據此技術態樣之治療亦可有效抵抗其他HCV基因型。該等DAA可在大約相同時間或不同時間投與。除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，該至少兩種DAA亦可

包括一或多種選自(例如) HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑之其他DAA。該等其他DAA之非限制性實例包括PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、特拉普韋、VX-222、米西他濱及達諾普韋。如本申請案中所使用，HCV聚合酶抑制劑可為核苷聚合酶抑制劑、核苷酸聚合酶抑制劑、非核苷聚合酶抑制劑或非核苷酸聚合酶抑制劑。

在再一態樣中，本發明之特徵在於治療HCV感染之方法，其包括向有此需要之患者投與利巴韋林及有效量之至少兩種DAA之組合，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。該治療持續11週且不包括任一干擾素之投與。該等DAA可依相同或不同投藥頻率投與。所治療患者可為未曾接受過治療之患者；接受過治療之患者，包括(但不限於)復發者、對干擾素有部分反應者、對干擾素無反應者或無有效反應者；或無法採用干擾素之患者。患者可能感染(例如(但不限於)) HCV基因型1(例如HCV基因型1a或HCV基因型1b)；或HCV基因型2或3；或HCV基因型4、5或6。根據此技術態樣之治療亦可有效抵抗其他HCV基因型。該等DAA可在大約相同時間或不同時間投與。除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，該至少兩種DAA亦可包括一或多種選自(例如) HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑之其他DAA。該等其他DAA之非限制性實例包括PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、特拉普韋、VX-222、米西他濱及達諾普韋。

在再一態樣中，本發明之特徵在於治療HCV感染之方法，其包括向有此需要之患者投與利巴韋林及有效量之至少兩種DAA之組合，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。該治療持續10週且不包括任一干擾素之投與。該等DAA可依相同或不同投藥頻率投與。所治療患者可為未曾接受過治療之患者；接受過治療之患者，包括(但不限於)復發者、對干擾素有部分反應者、對干擾素無反應者或無有效反應者；或無法採用干擾素之患者。該患者可能感染(例如(但不限於)) HCV基因型1(例如HCV基因型1a或HCV基因型1b)；或HCV基因型2或3；或HCV基因型4、5或6。根據此技術態樣之治療亦可有效抵抗其他HCV基因型。該等DAA可在大約相同時間或不同時間投與。除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，該至少兩種DAA亦可包括一或多種選自(例如) HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑之其他DAA。該等其他DAA之非限制性實例包括PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、特拉普韋、VX-222、米西他濱及達諾普韋。

在再一態樣中，本發明之特徵在於治療HCV感染之方法，其包括向有此需要之患者投與利巴韋林及有效量之至少兩種DAA之組合，其中該至少兩種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。該治療持續9週且不包括任一干擾素之投與。該等DAA可依相同或不同投藥頻率投與。所治療患者可為未曾接受過治療之患者；接受過治療之患者，包括(但不限於)復發者、對干擾素有部分反應者、對干擾素無反應者或無有效反應者；或無法採用干擾素之患者。該患者可能

感染(例如(但不限於)) HCV基因型1(例如HCV基因型1a或HCV基因型1b)；或HCV基因型2或3；或HCV基因型4、5或6。根據此技術態樣之治療亦可有效抵抗其他HCV基因型。該等DAA可在大約相同時間或不同時間投與。除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，該至少兩種DAA亦可包括一或多種選自(例如) HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或HCV NS5A抑制劑之其他DAA。該等其他DAA之非限制性實例包括PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、特拉普韋、VX-222、米西他濱及達諾普韋。

在本文所闡述之每一態樣、實施例、實例或方法中，化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)可每日一次投與(例如(但不限於)) 100 mg至600 mg，且化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)可每日一次投與(例如(但不限於)) 50 mg至500 mg。更佳地，化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與200 mg至600 mg，且化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與100 mg至500 mg。高度較佳地，化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與400 mg至600 mg，且化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與100 mg至500 mg。較佳地，化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)可每日一次投與 400 mg，且化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)係每日一次投與120 mg。亦較佳地，化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)可每日一次投與400 mg，且化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)可每日一次投與240 mg。

在本文所闡述之每一態樣、實施例、實例或方法中，利巴韋林可為利巴韋林之任一適宜形式或調配物(包括其熟知之前藥)。利巴韋林之例示性調配物包括COPEGUS[®]、REBETOL[®]及RIBASPHERE[®]。利巴韋林之

例示性前藥係塔利韋林(taribavirin)，其具有化學名稱1-β-D-呋喃核糖基-1,2,4-三唑-3-甲脒。利巴韋林及塔利韋林可根據業內熟知之利巴韋林及塔利韋林投與來投與。在一些實施例中，COPEGUS[®]或REBETOL[®]係以一個劑量或分開劑量以約500 mg至約1500 mg之日劑量量投與。在一些實施例中，COPEGUS[®]或REBETOL[®]係以約800 mg之日劑量量投與。在一些實施例中，REBETOL[®]係以約1000 mg之日劑量量投與。在一些實施例中，COPEGUS[®]或REBETOL[®]係以約1200 mg之日劑量量投與。在一些實施例中，REBETOL[®]係以約1400 mg之日劑量量投與。利巴韋林之適宜劑量通常取決於個體之重量(例如約1000-1200 mg)。利巴韋林之適宜總日劑量包括(但不限於)約400 mg/天至約1400 mg/天，另一選擇為約800 mg/天至約1400 mg/天，另一選擇為約400 mg至約1200 mg，另一選擇為約800 mg至約1200 mg。

本發明方法可用於治療未曾接受過治療之患者或接受過治療之患者。接受過治療之患者包括對干擾素無反應者(例如，無有效反應者)、部分反應者及復發者。本發明方法亦可用於治療並非干擾素治療之候選者之患者。並非干擾素治療之候選者之患者包括(但不限於)以下群組中之一者或多者：不耐受干擾素之患者，拒絕採用干擾素治療之患者，具有妨礙其採用干擾素之醫學病況之患者，及因採用干擾素而使副效應或感染之風險增加之患者。

在本文所闡述之任一方法中，除化合物1 (或其鹽)及化合物2 (或其鹽)以外，一或多種其他DAA可視情況用於治療方案中。該等其他DAA可為HCV蛋白酶抑制劑、HCV核苷或核苷酸聚合酶抑制劑、HCV非核苷聚合酶抑制劑、HCV NS3B抑制劑、HCV NS4A抑制劑、HCV NS5A抑制

劑、HCV NS5B抑制劑、HCV進入抑制劑、親環素抑制劑或其組合。

用於此目的之較佳HCV蛋白酶抑制劑包括(但不限於)特拉普韋(Vertex)、波西普韋(boceprevir) (Merck)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、GS-9451 (Gilead)及BMS-650032 (BMS)。其他適宜蛋白酶抑制劑包括(但不限於) ACH-1095 (Achillion)、ACH-1625 (Achillion)、ACH-2684 (Achillion)、AVL-181 (Avila)、AVL-192 (Avila)、BMS-650032 (BMS)、達諾普韋(RG7227/ITMN-191, Roche)、GS-9132 (Gilead)、GS-9256 (Gilead)、IDX-136 (Idenix)、IDX-316 (Idenix)、IDX-320 (Idenix)、MK-5172 (Merck)、那拉普韋(narlaprevir) (Schering-Plough Corp)、PHX-1766 (Phenomix)、TMC-435 (Tibotec)、凡尼普韋(MK-7009, Merck)、VBY708 (Virobay)、VX-500 (Vertex)、VX-813 (Vertex)、VX-985 (Vertex)或其組合。

用於本發明中之較佳非核苷HCV聚合酶抑制劑包括(但不限於) GS-9190 (Gilead)、BI-207127 (Boehringer Ingelheim)及VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem)。較佳核苷酸HCV聚合酶抑制劑包括(但不限於) PSI-7977 (Gilead)及PSI-938 (Gilead)。適宜HCV聚合酶抑制劑之其他適宜及非限制性實例包括ANA-598 (Anadys)、BI-207127 (Boehringer Ingelheim)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、BMS-791325 (BMS)、非利布韋(filibuvir)、GL59728 (Glaxo)、GL60667 (Glaxo)、GS-9669 (Gilead)、IDX-375 (Idenix)、MK-3281 (Merck)、替格布韋、TMC-647055 (Tibotec)、VCH-759 (Vertex & ViraChem)、VCH-916 (ViraChem)、VX-759 (Vertex)、GS-6620 (Gilead)、IDX-102 (Idenix)、IDX-184 (Idenix)、INX-189 (Inhibitex)、MK-0608 (Merck)、RG7128

(Roche)、TMC64912 (Medivir)、GSK625433 (GlaxoSmithKline)、BCX-4678 (BioCryst)、ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex)、ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex)或其組合。聚合酶抑制劑可為核苷或核苷酸聚合酶抑制劑，例如GS-6620 (Gilead)、IDX-102 (Idenix)、IDX-184 (Idenix)、INX-189 (Inhibitex)、MK-0608 (Merck)、PSI-7977 (Gilead)、PSI-938 (Gilead)、RG7128 (Roche)、TMC64912 (Medivir)、ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex)、ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex)或其組合。聚合酶抑制劑亦可為非核苷聚合酶抑制劑，例如PF-00868554 (Pfizer)、ANA-598 (Anadys)、BI-207127 (Boehringer Ingelheim)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、BMS-791325 (BMS)、非利布韋、GL59728 (Glaxo)、GL60667 (Glaxo)、GS-9669 (Gilead)、IDX-375 (Idenix)、MK-3281 (Merck)、替格布韋 (Gilead)、TMC-647055 (Tibotec)、VCH-759 (Vertex & ViraChem)、VCH-916 (ViraChem)、VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem)、VX-759 (Vertex)或其組合。

較佳NS5A抑制劑包括(但不限於)BMS-790052 (BMS)及GS-5885 (Gilead)。適宜NS5A抑制劑之非限制性實例包括GSK62336805 (GlaxoSmithKline)、ACH-2928 (Achillion)、AZD2836 (Astra-Zeneca)、AZD7295 (Astra-Zeneca)、BMS-790052 (BMS)、BMS-824393 (BMS)、GS-5885 (Gilead)、PPI-1301 (Presidio)、PPI-461 (Presidio) A-831 (Arrow Therapeutics)、A-689 (Arrow Therapeutics)或其組合。

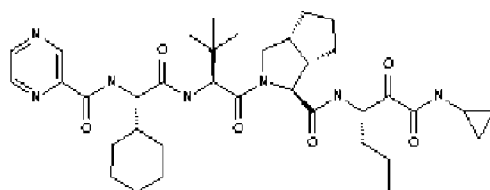
適宜親環素抑制劑之非限制性實例包括阿司羅韋 (alisporovir)

(Novartis & Debiopharm)、NM-811 (Novartis)、SCY-635 (Scynexis)或其組合。

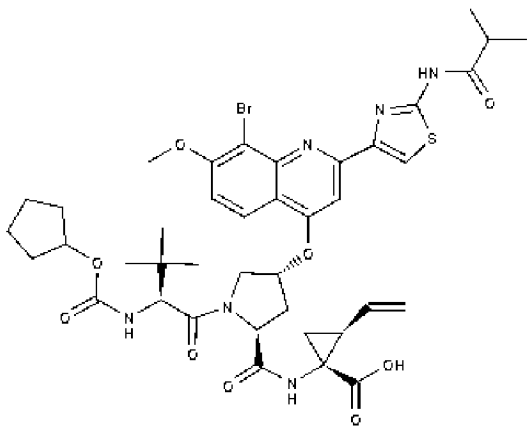
適宜HCV進入抑制劑之非限制性實例包括ITX-4520 (iTherx)、ITX-5061 (iTherx)或其組合。

適於納入本發明方法中之其他DAA劑之特定實例包括(但不限於) AP-H005、A-831 (Arrow Therapeutics) (NS5A抑制劑)、A-689 (Arrow Therapeutics) (NS5A抑制劑)、INX08189 (Inhibitex) (聚合酶抑制劑)、ITMN-191 (Intermune/Roche) (NS3/4A蛋白酶抑制劑)、VBY-376 (蛋白酶抑制劑) (Virobay)、ACH-1625 (Achillion, 蛋白酶抑制劑)、IDX136 (Idenix, 蛋白酶抑制劑)、IDX316 (Idenix, 蛋白酶抑制劑)、VX-813 (Vertex)、SCH 900518 (Schering-Plough)、TMC-435 (Tibotec)、ITMN-191 (Intermune, Roche)、MK-7009 (Merck)、IDX-PI (Novartis)、R7128 (Roche)、PF-868554 (Pfizer) (非核苷聚合酶抑制劑)、PF-4878691 (Pfizer)、IDX-184 (Idenix)、IDX-375 (Idenix, NS5B聚合酶抑制劑)、PPI-461 (Presidio)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、GS-9190 (Gilead)、BMS-790052 (BMS)、CTS-1027 (Conatus)、GS-9620 (Gilead)、PF-4878691 (Pfizer)、RO5303253 (Roche)、ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex)、ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex)、GSK62336805 (GlaxoSmithKline)或其任一組合。

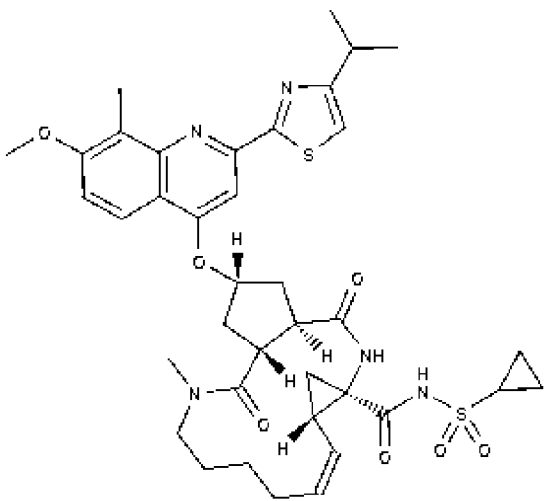
一些該等可選HCV抑制劑之化學結構提供於下文中：



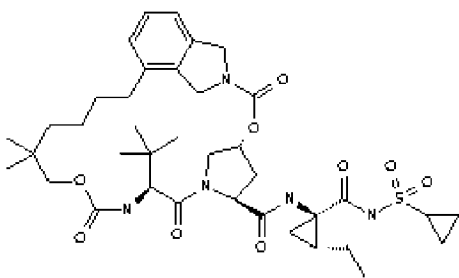
特拉普韋



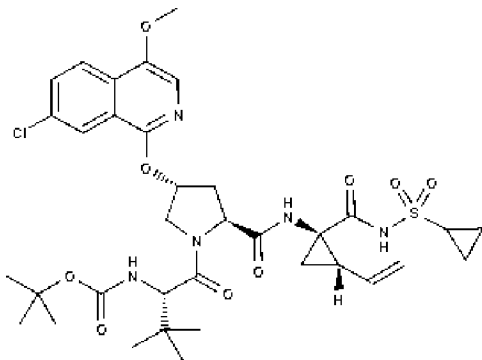
BI-201335



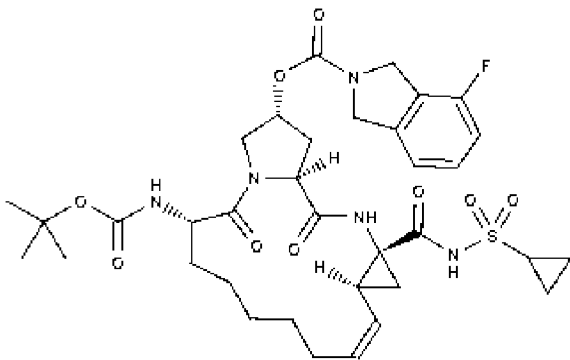
TMC-435 (TMC-435350)



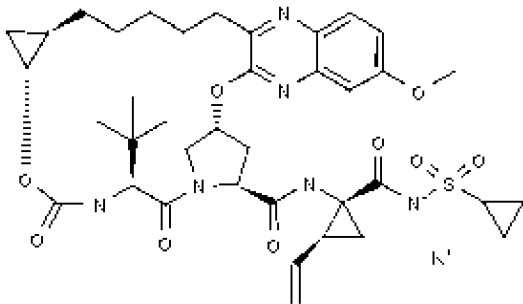
凡尼普韋，MK-7009



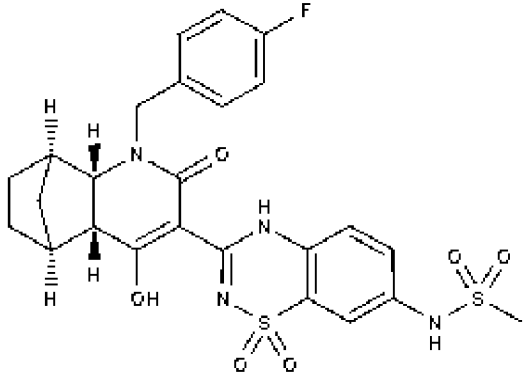
BMS-650032 (阿那普韋)



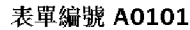
達諾普韋



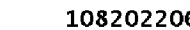
MK-5172



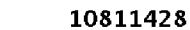
ANA-598 (西曲普韋(Setrobuvir))



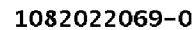
1082022069-0



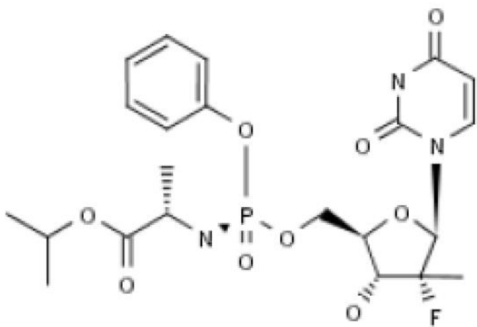
9-0



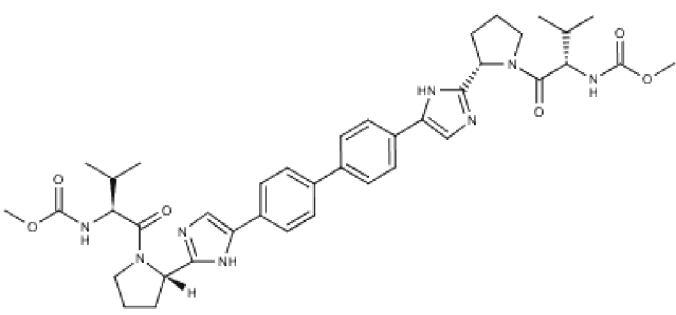
表單編號 A0101



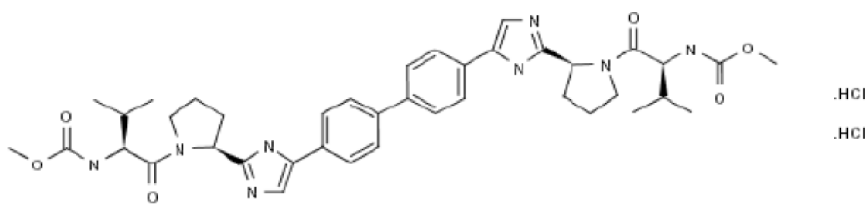
.01



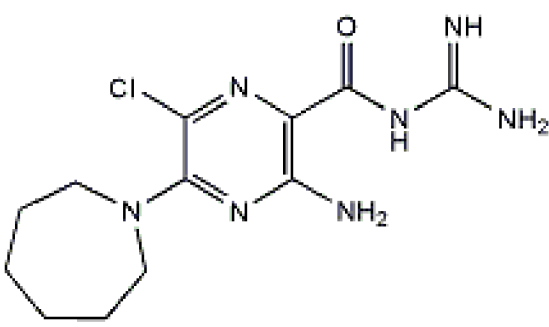
PSI-7977



BMS-790052 (達卡他韋)



達卡他韋二鹽酸鹽



BIT-225

CC(C)(C)OC(=O)NC(=O)OP(=O)(Oc1ccc2ccccc12)c3c(O)c(O)c4c3O[C@H]4COP(=O)(N)N5C=NC(=C5)N=C6C(=N4)N=CN=C6N

1082022069-0

配物中時涵蓋其適宜鹽形式。

在一些實施例中，本發明之特徵在於治療感染HCV基因型1 (例如1a或1b)之患者之方法。該等方法包含向此一患者投與至少2種DAA之組合及利巴韋林達不超過12週(例如，持續時間為12週) (例如不超過8週(例如，持續時間為8週))，其中該治療不包括干擾素之投與，且該至少2種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。可以投與治療有效量之化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)以在完成該治療後提供SVR (例如，SVR12或SVR24)。該等患者可為未曾接受過治療之患者或接受過治療之患者。該治療持續時間可不超過12週，包括(但不限於)不超過11週、不超過10週、不超過9週、但較佳地不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如，持續時間為12週，或持續時間為8週。

在一些實施例中，本發明之特徵在於治療感染HCV基因型2或3之患者之方法。該等方法包含向此一患者投與至少2種DAA之組合及利巴韋林達不超過12週(例如，持續時間為12週) (例如不超過8週(例如，持續時間為8週))，其中該治療不包括干擾素之投與，且該至少2種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。可以投與治療有效量之化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)以在完成該治療後提供SVR (例如，SVR12或SVR24)。該等患者可為未曾接受過治療之患者或接受過治療之患者。該治療持續時間可不超過12週，包括(但不限於)不超過11週、不超過10週、不超過9週、但較佳地不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如，持續時間為12週，或持續時間為8週。

在一些實施例中，本發明之特徵在於治療感染HCV基因型2之患者之方法。該等方法包含向此一患者投與至少2種DAA之組合達不超過12週(例如，持續時間為12週)(例如不超過8週(例如，持續時間為8週))，其中該治療不包括干擾素或利巴韋林之投與，且該至少2種DAA包含化合物1(或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2(或其醫藥上可接受之鹽)。可以投與治療有效量之化合物1(或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2(或其醫藥上可接受之鹽)以在完成該治療後提供SVR(例如，SVR12或SVR24)。該等患者可為未曾接受過治療之患者或接受過治療之患者。該治療持續時間可不超過12週，包括(但不限於)不超過11週、不超過10週、不超過9週、但較佳地不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如，持續時間為12週，或持續時間為8週。

在一些實施例中，本發明之特徵在於治療感染HCV基因型3之患者之方法。該等方法包含向此一患者投與至少2種DAA之組合達不超過12週(例如，持續時間為12週)(例如不超過8週(例如，持續時間為8週))，其中該治療不包括干擾素或利巴韋林之投與，且該至少2種DAA包含化合物1(或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2(或其醫藥上可接受之鹽)。可以投與治療有效量之化合物1(或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2(或其醫藥上可接受之鹽)以在完成該治療後提供SVR(例如，SVR12或SVR24)。該等患者可為未曾接受過治療之患者或接受過治療之患者。該治療持續時間可不超過12週，包括(但不限於)不超過11週、不超過10週、不超過9週、但較佳地不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如，持續時間為12週，或持續時間為8週。

在一些實施例中，本發明之特徵在於治療感染HCV基因型4之患者之

方法。該等方法包含向此一患者投與至少2種DAA之組合達不超過12週(例如，持續時間為12週)(例如不超過8週(例如，持續時間為8週))，其中該治療不包括干擾素或利巴韋林之投與，且該至少2種DAA包含化合物1(或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2(或其醫藥上可接受之鹽)。可以投與治療有效量之化合物1(或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2(或其醫藥上可接受之鹽)以在完成該治療後提供SVR(例如，SVR12或SVR24)。該等患者可為未曾接受過治療之患者或接受過治療之患者。該治療持續時間可不超過12週，包括(但不限於)不超過11週、不超過10週、不超過9週、但較佳地不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如，持續時間為12週，或持續時間為8週。

在一些實施例中，本發明之特徵在於治療感染HCV基因型5之患者之方法。該等方法包含向此一患者投與至少2種DAA之組合達不超過12週(例如，持續時間為12週)(例如不超過8週(例如，持續時間為8週))，其中該治療不包括干擾素或利巴韋林之投與，且該至少2種DAA包含化合物1(或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2(或其醫藥上可接受之鹽)。可以投與治療有效量之化合物1(或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2(或其醫藥上可接受之鹽)以在完成該治療後提供SVR(例如，SVR12或SVR24)。該等患者可為未曾接受過治療之患者或接受過治療之患者。該治療持續時間可不超過12週，包括(但不限於)不超過11週、不超過10週、不超過9週、但較佳地不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如，持續時間為12週，或持續時間為8週。

在一些實施例中，本發明之特徵在於治療感染HCV基因型6之患者之方法。該等方法包含向此一患者投與至少2種DAA之組合達不超過12週

(例如，持續時間為12週)(例如不超過8週(例如，持續時間為8週))，其中該治療不包括干擾素或利巴韋林之投與，且該至少2種DAA包含化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)。可以投與治療有效量之化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)以在完成該治療後提供SVR (例如，SVR12或SVR24)。該等患者可為未曾接受過治療之患者或接受過治療之患者。該治療持續時間可不超過12週，包括(但不限於)不超過11週、不超過10週、不超過9週、但較佳地不超過8週、不超過7週、不超過6週、不超過5週、不超過4週或不超過3週，例如，持續時間為12週，或持續時間為8週。

應瞭解，針對任一具體患者之特定劑量將取決於各種因素，包括所採用特定化合物之活性、年齡、體重、整體健康狀況、性別、飲食、投與時間、投與途徑、排泄率、藥物組合及歷經療法之疾病之嚴重性。

在本文所闡述之任一方法中，化合物1 (或其醫藥上可接受之鹽)及化合物2 (或其醫藥上可接受之鹽)可以單一劑量形式進行共調配。適宜劑量形式之非限制性實例包括液體或固體劑量形式。較佳地，以單一固體劑量形式調配化合物1及化合物2，其中至少一種DAA呈非晶形式，或高度較佳地以分子形式分散于包含醫藥上可接受之水溶性聚合物及醫藥上可接受之表面活性劑之基質中。其他DAA亦可呈非晶形式或以分子形式分散于基質中，或調配成不同形式(例如，結晶形式)。更佳地，兩種DAA中之每一者呈非晶形式，或高度較佳地以分子形式分散于包含醫藥上可接受之水溶性聚合物及醫藥上可接受之表面活性劑之基質中。

在本文所闡述之任一方法中，所治療患者可為未曾接受過治療之患者。

在本文所闡述之任一方法中，所治療患者可為對干擾素無反應者。

在本文所闡述之任一方法中，所治療患者可為干擾素無有效反應者。

在本文所闡述之任一方法中，所治療患者可沒有肝硬化。

在本文所闡述之任一方法中，所治療患者可為肝硬化患者。

在本文所闡述之任一方法中，所治療患者可為患有代償性肝硬化之患者。

應瞭解，上文所闡述實施例及以下實例係借助闡釋給出而非具有限制性。熟習此項技術者將自本闡述明瞭本發明範圍內之各種改變及修改。

實例1. 無干擾素DAA組合療法之臨床建模

使用闡述於2012年10月19日提出申請且標題為“Methods for Treating HCV”之美國專利申請公開案第2013/0102526號中之臨床模型評估包含投與化合物1及化合物2之治療方案，該案係以全文引用方式併入本文中。該等治療方案包含化合物1及化合物2之投與，但不包括干擾素或利巴韋林之投與。然而，當將利巴韋林添加至該等方案中時，預期SVR率類似。

圖1顯示由使用化合物1 (每日一次400 mg)及化合物2 (每日一次120 mg)組成之2-DAA方案治療未曾接受過治療之基因型1個體之預測中值SVR %及90% SVR信賴區間。對不同的治療持續時間進行評估。預測12週治療之SVR率為約95%。如在本申請案之所有圖中所使用，每一SVR %柱頂部之垂直條代表90% SVR信賴區間，且x軸(“時間(週)”)指示每一治療方案之持續時間。

圖2闡釋由使用化合物1 (每日一次400 mg)及化合物2 (每日一次60

mg)組成之2-DAA方案治療未曾接受過治療之基因型1個體之預測中值SVR %及90% SVR信賴區間。對不同的治療持續時間進行評估。預測12週治療之SVR率為約85-90%。

圖3顯示由使用化合物1 (每日一次600 mg)及化合物2 (每日一次480 mg)組成之2-DAA方案治療未曾接受過治療之基因型1個體之預測中值SVR %及90% SVR信賴區間。對不同的治療持續時間進行評估。預測12週治療之SVR率為約100%。

圖4繪示由使用化合物1 (每日一次400 mg)及化合物2 (每日一次120 mg)組成之2-DAA方案治療未曾接受過治療之基因型3個體之預測中值SVR %及90% SVR信賴區間。對不同的治療持續時間進行評估。預測12週治療之SVR率為約95%。

圖5闡釋由使用化合物1 (每日一次400 mg)及化合物2 (每日一次60 mg)組成之2-DAA方案治療未曾接受過治療之基因型3個體之預測中值SVR %及90% SVR信賴區間。對不同的治療持續時間進行評估。預測12週治療之SVR率為約85-90%。

圖6顯示由使用化合物1 (每日一次600 mg)及化合物2 (每日一次480 mg)組成之2-DAA方案治療未曾接受過治療之基因型3個體之預測中值SVR %及90% SVR信賴區間。對不同的治療持續時間進行評估。預測12週治療之SVR率為約100%。

實例2. 活體外化合物1及化合物2之組合

圖7顯示化合物1及化合物2之組合對HCV抑制展現顯著協同效應，如在HCV GT 1b Con-1複製細胞中所測試。該結果係使用普理查德及希普曼模型(Prichard and Shipman model) (Prichard 等人，ANTIVIRAL

RESEARCH 14:181-205 (1990))產生。

化合物1抑制含有來自GT 1a、1b、2a、3a、4a或6a之NS3基因之HCV穩定亞基因組複製子之複製，且EC₅₀值在0.85 nM至2.8 nM之範圍內。應注意，化合物1可有效抵抗含有GT3a蛋白酶之複製子，且EC₅₀值為1.6 nM。化合物1保持其抵抗賦予其他HCV蛋白酶抑制劑(Pis)抗性之常見的在NS3胺基酸位置155及168處之GT1a及1b變體之活性。對GT1a及1b亞基因組複製子細胞中之抗性菌落選擇研究鑒定GT1a中之A156T及GT1b中之A156V為最常見變體，該等變體分別賦予化合物1 1/1400及1/1800之敏感度。然而，該等變體之活體外複製能力僅為其相應野生型複製子之1.5%及9.2%。在含有GT3a NS3蛋白酶之複製子中，化合物1在超過其EC₅₀值≥ 100倍之濃度下選擇極少菌落。於該選擇倖存之該等菌落含有單獨A156G或與Y56H一起共選擇之Q168R，該等分別賦予化合物1 1/1500或1/1100之敏感度。

表2.HCV亞基因組穩定複製子細胞培養分析中化合物1之抗病毒活性

HCV複製子亞型	N ^b	0%人類血漿 ^a
		平均EC ₅₀ , nM, ±標準偏差
基因型1a	9	0.85 ± 0.15
基因型1b	8	0.94 ± 0.35
基因型2a	2	2.7 ± 1.1
基因型3a	2	1.6 ± 0.49
基因型4a	4	2.8 ± 0.41
基因型6a	4	0.86 ± 0.11

a. 0%人類血漿分析含有5%胎牛血清

b. 獨立複製數

表3. HCV亞基因組穩定複製子細胞培養分析中化合物1之抗病毒活性

40%人類血漿 ^a		
HCV複製子亞型	N ^b	平均EC ₅₀ , nM, ±標準偏差
基因型1a	10	5.3 ± 1.0
基因型1b	8	10 ± 5.0

a. 0%人類血漿分析含有5%胎牛血清

b. 獨立複製數

當針對常見的HCV基因型1 NS3抗性相關變體(例如GT 1a (H77)中之V36M、R155K、D168A及D168V，或GT 1b (Con-1)中之T54A、R155K、D168V及V170A)進行測試時，化合物1顯示之抑制活性幾乎等於針對野生型HCV複製子之抑制活性。化合物1亦顯示在活體外具有針對許多NS5A抑制劑及NS5B抑制劑抗性相關變體(例如，GT 1a中之M28T、M28V、Q30D、Q30R、Y93C、Y93H、Y93N、L31V+Y93H、C316Y、M414T、Y448C、Y448H、S556G及S559G，及GT 1b中之L28T、Y93H、S282T、C316Y、Y448H及S556G)之有效活性。

本發明之前述闡述提供闡釋及闡述，但並非意欲詳盡無疑或將本發明限於所揭示的確切內容。根據上文教示可作出修改及變化，或者本發明之實踐可需要作出修改及變化。因此應注意，本發明之範圍由申請專利範圍及其等效內容來界定。



【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療HCV的方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATING HCV

【中文】

本發明之特徵在於用於治療HCV之無干擾素療法。較佳地，該治療係持續較短之治療時間，例如不超過12週。在一個態樣中，該治療包括向感染HCV之個體投與至少兩種直接作用性抗病毒劑及利巴韋林(ribavirin)，其中該治療持續12週且不包括干擾素之投與，且該至少兩種直接作用性抗病毒劑包含(a)化合物1或其醫藥上可接受之鹽及(b)化合物2或其醫藥上可接受之鹽。

【英文】

The present invention features interferon-free therapies for the treatment of HCV. Preferably, the treatment is over a shorter duration of treatment, such as no more than 12 weeks. In one aspect, the treatment comprises administering at least two direct acting antiviral agents and ribavirin to a subject with HCV infection, wherein the treatment lasts for 12 weeks and does not include administration of interferon, and said at least two direct acting antiviral agents comprise (a) Compound 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (b) Compound 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

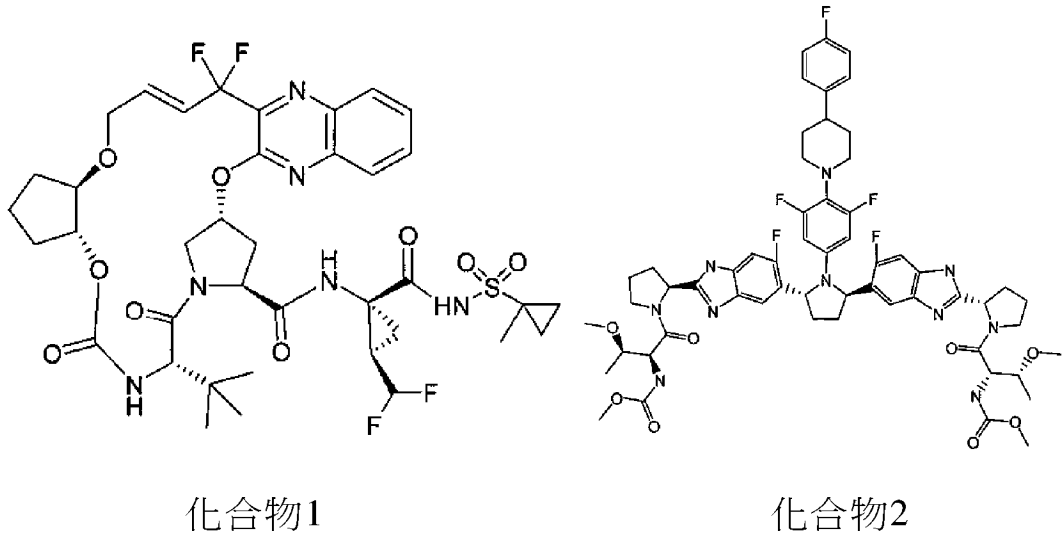
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療HCV之方法，其包括向HCV患者投與至少兩種直接作用性抗病毒劑(DAA)及利巴韋林(ribavirin)，其中該治療不包括向該患者投與干擾素，且該治療持續8週、9週、10週、11週或12週，且其中該至少兩種DAA包含：

化合物1或其醫藥上可接受之鹽，及

化合物2或其醫藥上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該治療持續12週。

【第3項】

如請求項1之方法，其中該患者感染HCV基因型1。

【第4項】

如請求項1之方法，其中該患者感染HCV基因型1a。

【第5項】

如請求項1之方法，其中該患者感染HCV基因型2。

【第6項】

如請求項1之方法，其中該患者感染HCV基因型3。

【第7項】

如請求項1之方法，其中該患者感染HCV基因型4。

【第8項】

如請求項1之方法，其中該患者感染HCV基因型5。

【第9項】

如請求項1之方法，其中該患者感染HCV基因型6。

【第10項】

如請求項2之方法，其中該患者感染HCV基因型1。

【第11項】

如請求項2之方法，其中該患者感染HCV基因型1a。

【第12項】

如請求項2之方法，其中該患者感染HCV基因型2。

【第13項】

如請求項2之方法，其中該患者感染HCV基因型3。

【第14項】

如請求項2之方法，其中該患者感染HCV基因型4。

【第15項】

如請求項2之方法，其中該患者感染HCV基因型5。

【第16項】

如請求項2之方法，其中該患者感染HCV基因型6。

【第17項】

如請求項1之方法，其中該患者沒有肝硬化。

【第18項】

如請求項1之方法，其中該患者患有代償性肝硬化。

【第19項】

如請求項2之方法，其中該患者沒有肝硬化。

【第20項】

如請求項2之方法，其中該患者患有代償性肝硬化。

【第21項】

如請求項1之方法，其中該患者係未曾接受過治療之患者。

【第22項】

如請求項1之方法，其中該患者係對干擾素無反應者。

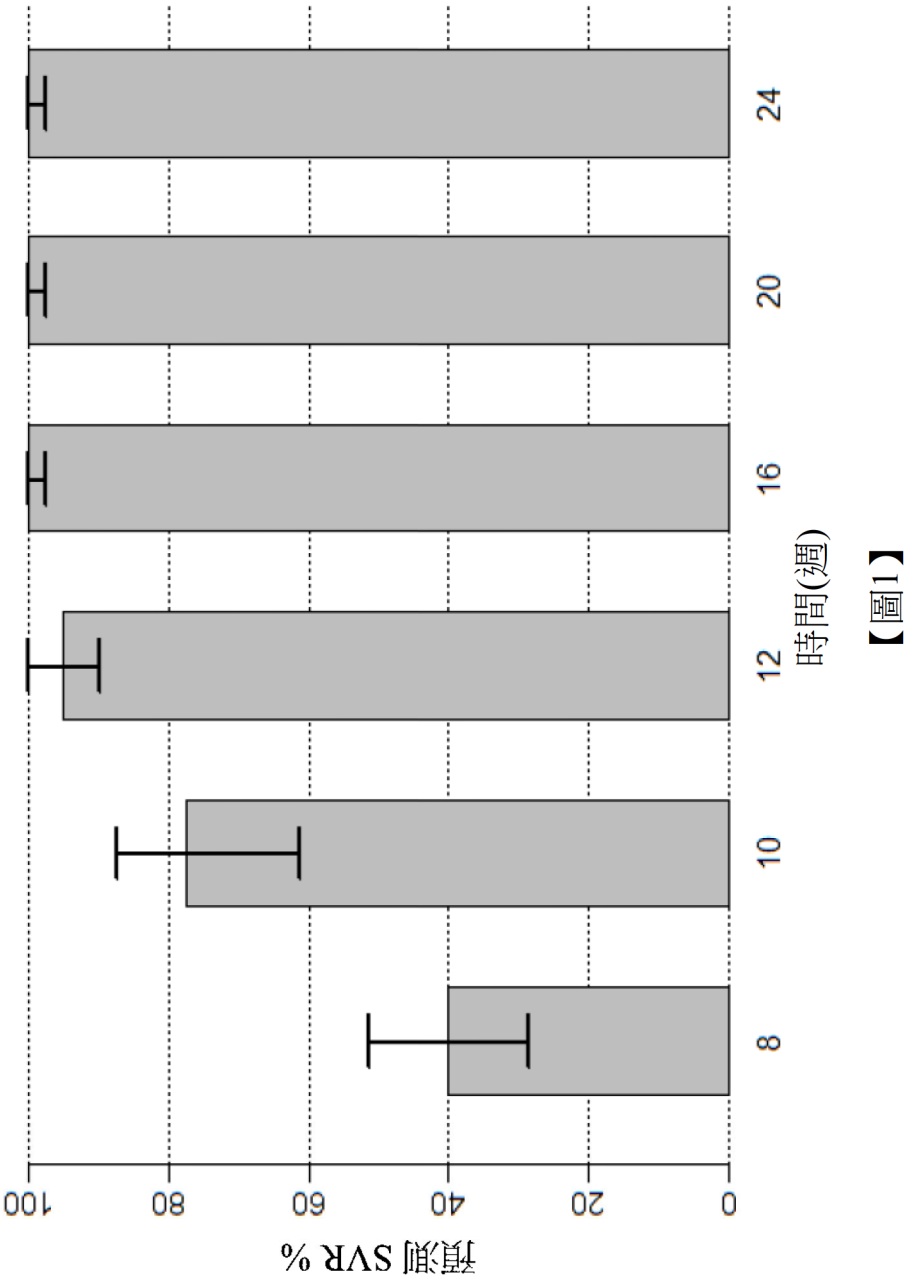
【第23項】

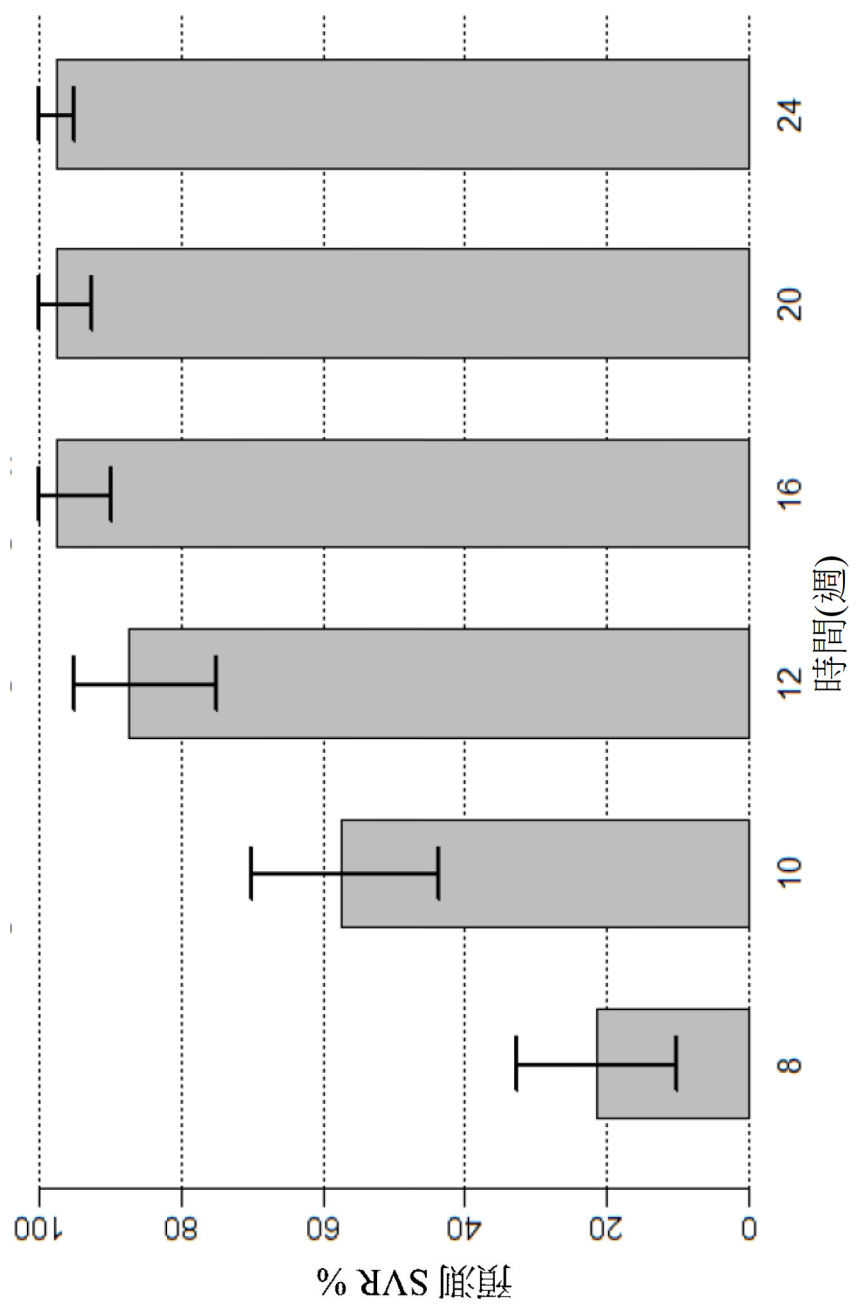
如請求項2之方法，其中該患者係未曾接受過治療之患者。

【第24項】

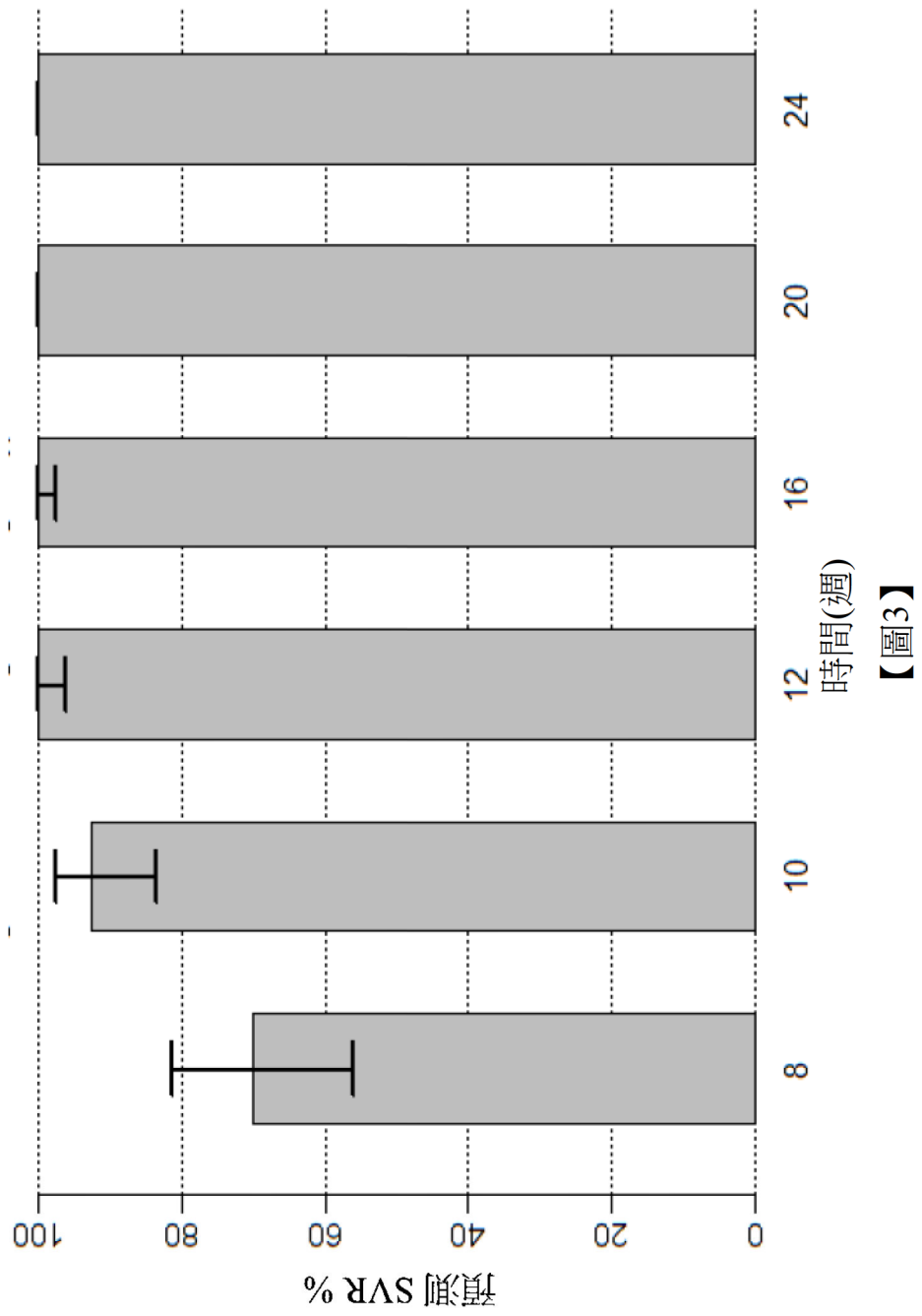
如請求項2之方法，其中該患者係對干擾素無反應者。

【發明圖式】

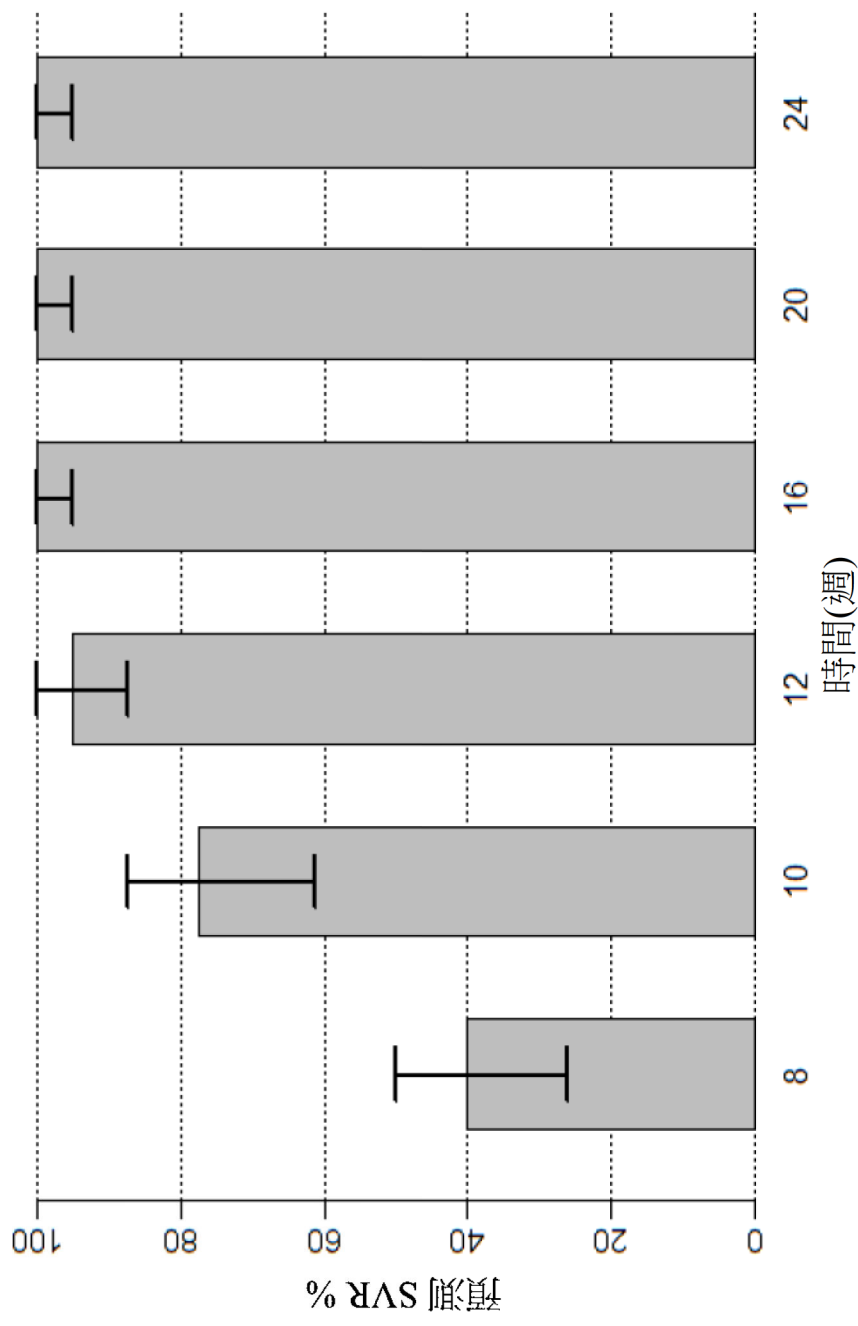




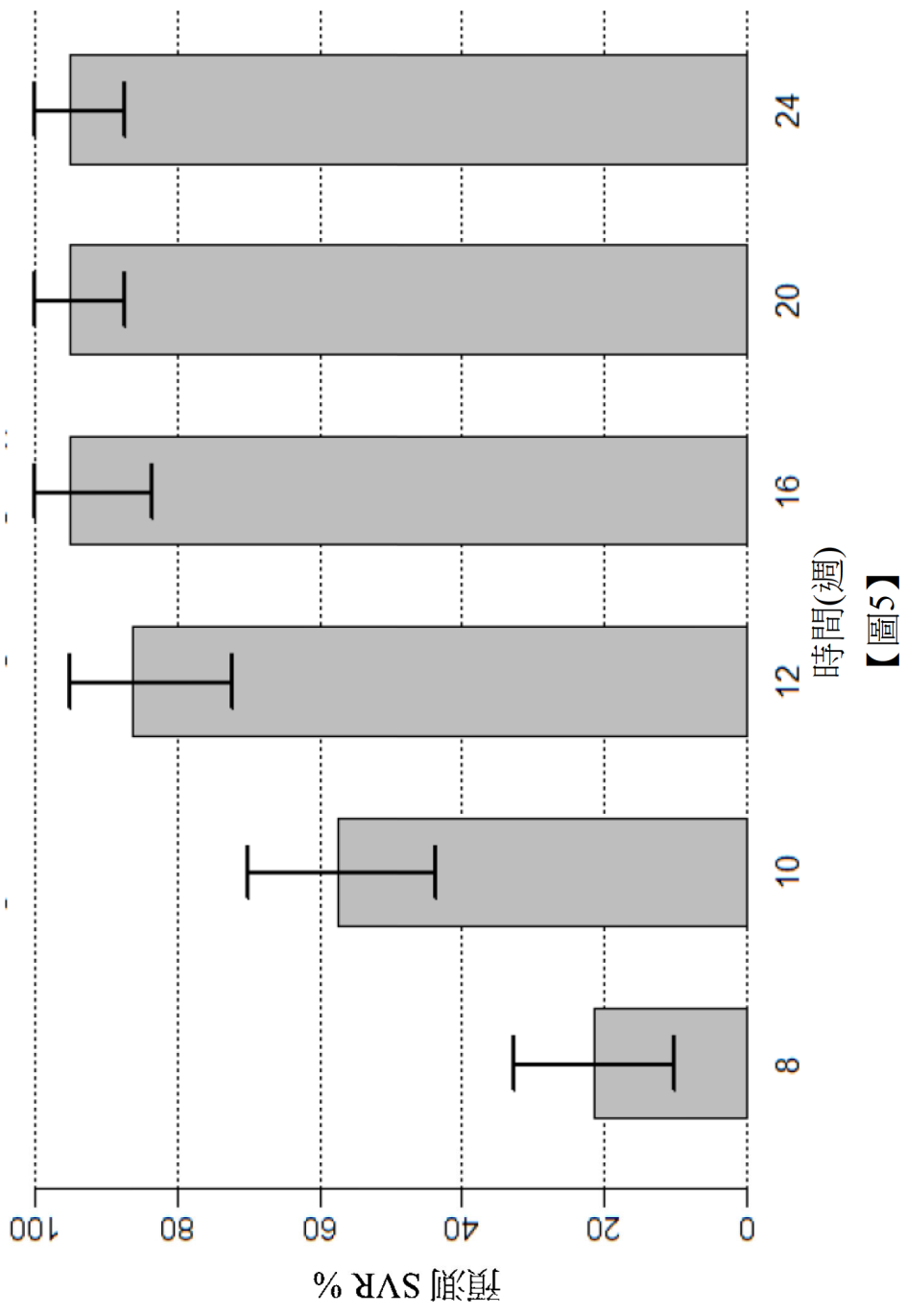
【圖2】



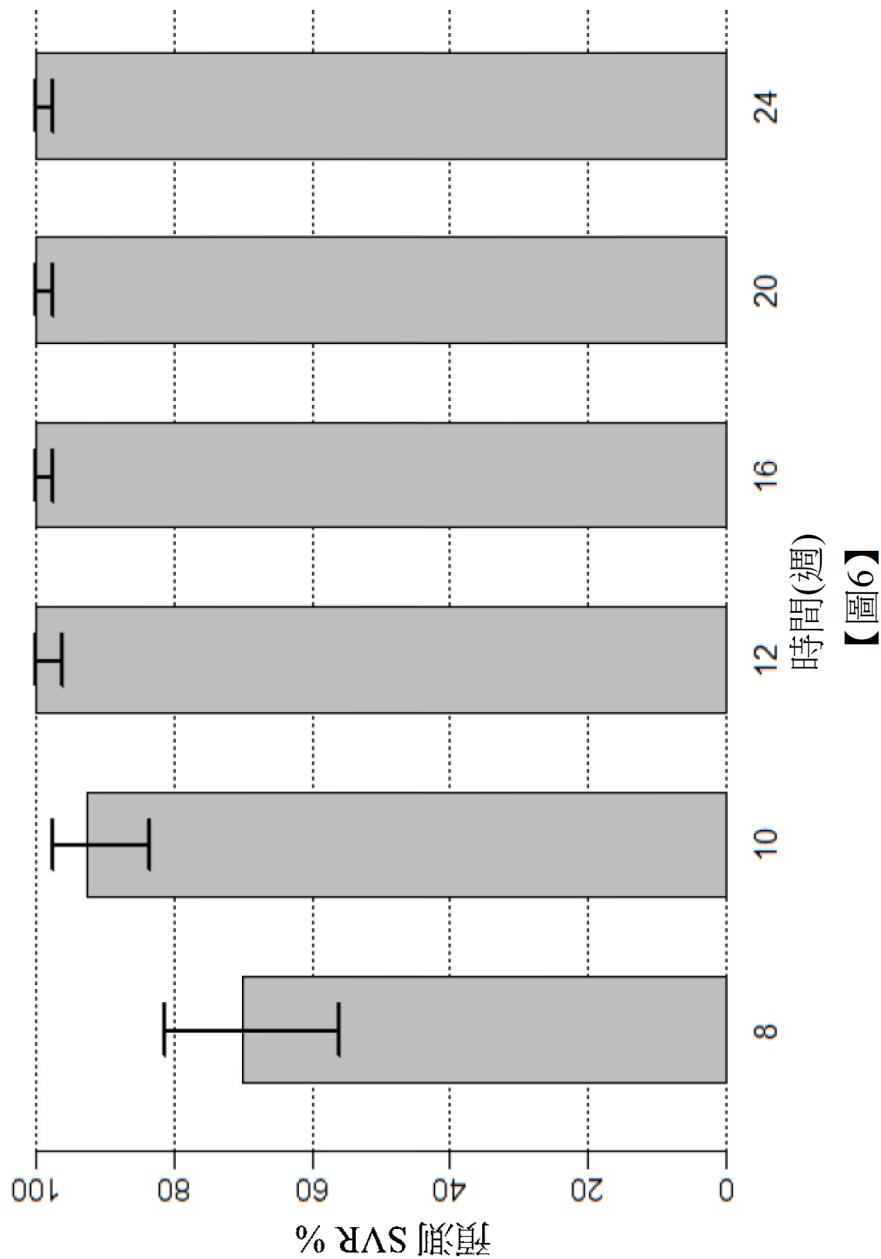
【圖3】

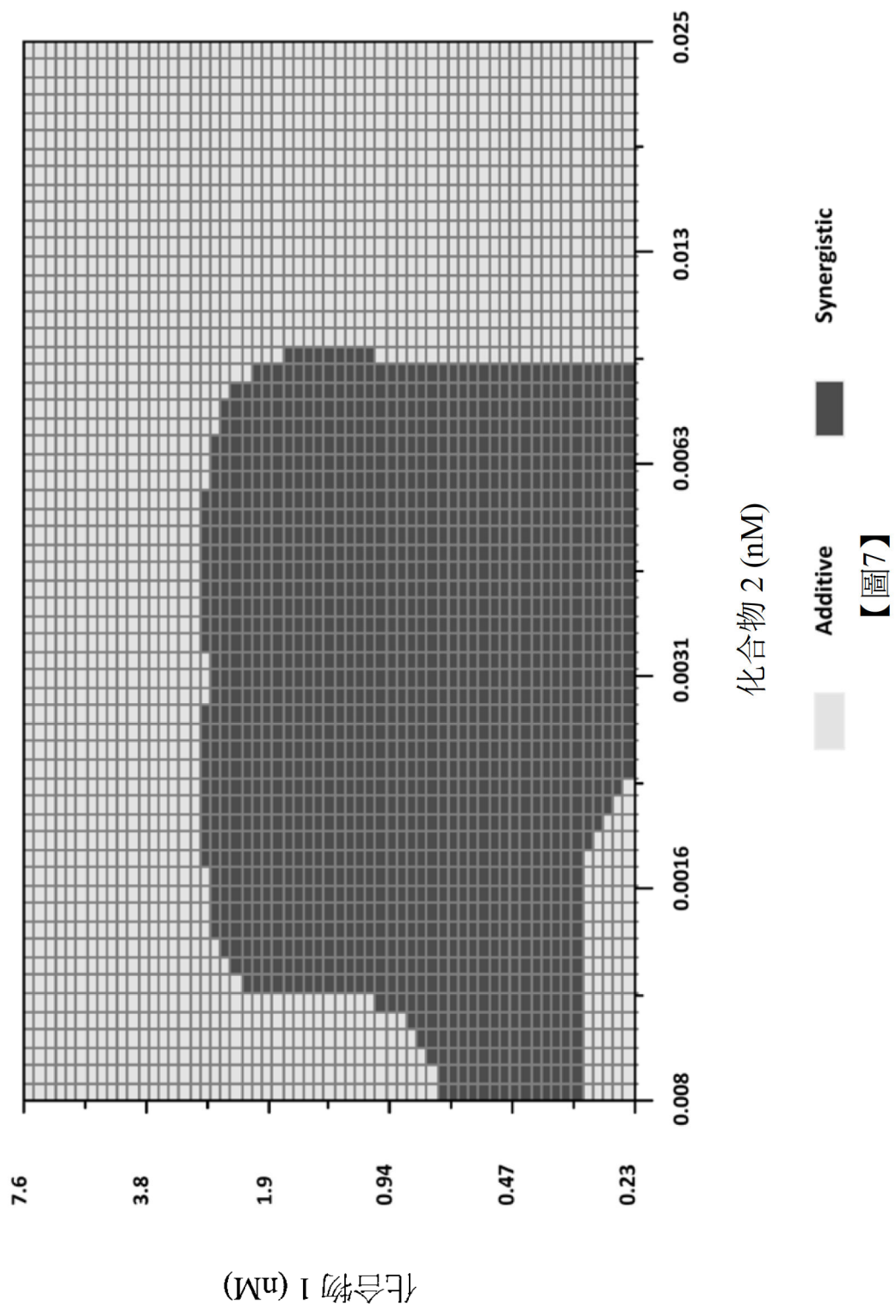


【圖4】



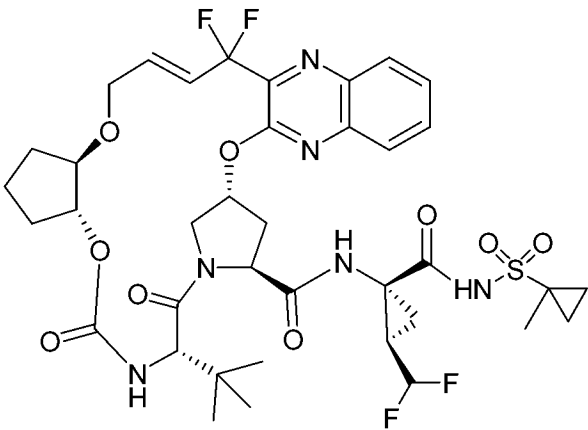
【圖5】





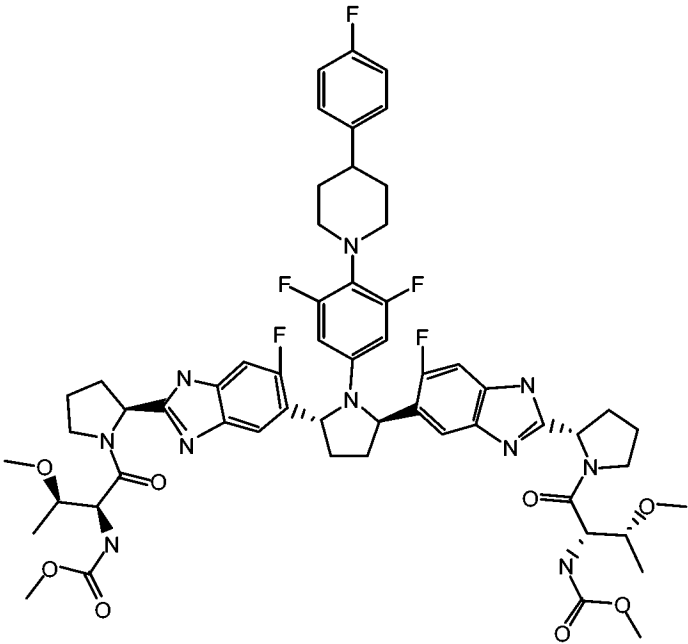
【第1項】

一種至少兩種直接作用性抗病毒劑(DAA)及利巴韋林(ribavirin)之組合之用途，其係用於製備治療患者C型肝炎病毒(HCV)感染之藥劑，其中該治療不包括向該患者投與干擾素，且該治療持續8週、9週、10週、11週、12週或16週，且其中該至少兩種DAA包含：



化合物1

或其醫藥上可接受之鹽，及

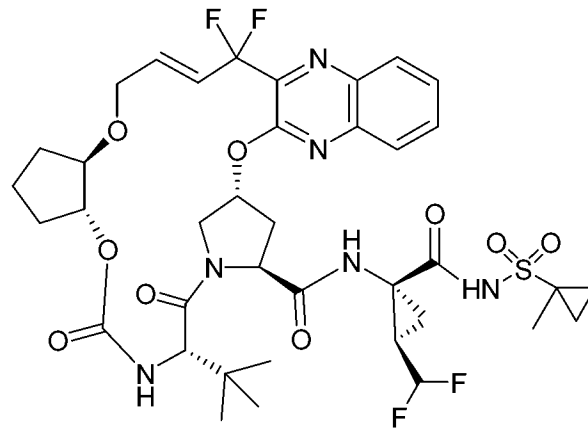


化合物2

其醫藥上可接受之鹽。

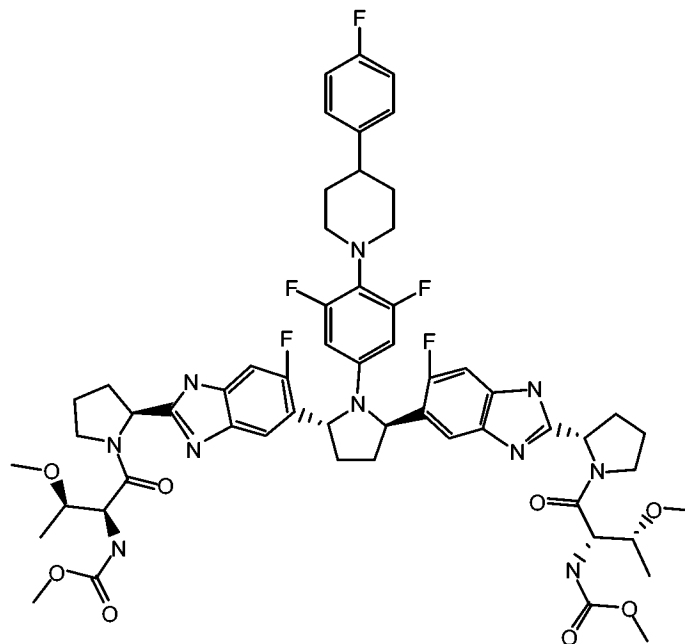
【第2項】

一種至少兩種直接作用性抗病毒劑(DAA)及利巴韋林(ribavirin)之組合之用途，其係用於製備治療患者C型肝炎病毒(HCV)感染之藥劑，其中該藥劑不包含干擾素或不與干擾素併用，且該治療持續16週，且其中該至少兩種DAA包含：



化合物1

或其醫藥上可接受之鹽，及



化合物2

或其醫藥上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1或2之用途，其中該治療持續12週。

【第4項】

如請求項1或2之用途，其中該治療持續8週。

【第5項】

如請求項1或2之用途，其中該治療持續16週。

【第6項】

如請求項1或2之用途，其中該患者感染HCV基因型1。

【第7項】

如請求項1或2之用途，其中該患者感染HCV基因型1a。

【第8項】

如請求項1或2之用途，其中該患者感染HCV基因型2。

【第9項】

如請求項1或2之用途，其中該患者感染HCV基因型3。

【第10項】

如請求項1或2之用途，其中該患者感染HCV基因型4。

【第11項】

如請求項1或2之用途，其中該患者感染HCV基因型5。

【第12項】

如請求項1或2之用途，其中該患者感染HCV基因型6。

【第13項】

如請求項1或2之用途，其中該患者沒有肝硬化。

【第14項】

如請求項1或2之用途，其中該患者患有代償性肝硬化。

【第15項】

如請求項1或2之用途，其中該患者係未曾接受過治療之患者。

【第16項】

如請求項1或2之用途，其中該患者係對干擾素無反應者。

【第17項】

如請求項1或2之用途，其中該患者係曾接受過治療之患者。

【第18項】

如請求項1或2之用途，其中該至少兩種DAA係由下列所組成：(1)化合物1或其醫藥上可接受之鹽及(2)化合物2或其醫藥上可接受之鹽。

【第19項】

如請求項1或2之用途，其中該藥劑係用於投與以提供該患者每日一次之化合物1或其醫藥上可接受之鹽及化合物2或其醫藥上可接受之鹽。