

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01819833.3

[51] Int. Cl.

A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61K 31/74 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 9 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 100420482C

[51] Int. Cl. (续)

A61M 31/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.10.30 [21] 申请号 01819833.3

[30] 优先权

[32] 2000.11.3 [33] US [31] 60/245,883

[86] 国际申请 PCT/US2001/046137 2001.10.30

[87] 国际公布 WO2002/036072 英 2002.5.10

[85] 进入国家阶段日期 2003.5.30

[73] 专利权人 精达制药公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 S·M·莫兰

[56] 参考文献

US5908621A 1999.6.1

US4673405 1987.6.16

审查员 周 洋

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

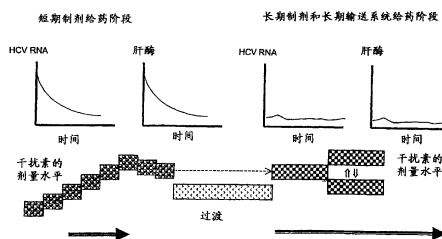
权利要求书 2 页 说明书 31 页 附图 5 页

[54] 发明名称

ω 干扰素在制备用于治疗丙型肝炎的药物中的用途

[57] 摘要

本发明描述了通过单独或与辅助治疗相结合施用干扰素而治疗对干扰素有反应的疾病的方法。本发明包括提供给患者一种适于短期给药的干扰素制剂以及一种适于长期给药的与持续释放输送系统相结合的干扰素制剂。所述方法的主要优点在于使用一种干扰素制剂以短期剂量测定技术可确定对治疗的反应性，其使得可以适宜选择对于使用第二种制剂进行长期给药有效并且安全的剂量。



1. 治疗有效量的 ω 干扰素蛋白在制备用于治疗丙型肝炎的药物中的用途。
2. 权利要求1的用途，其中所述治疗有效量的 ω 干扰素通过注射给药。
3. 权利要求2的用途，其中所述治疗有效量的 ω 干扰素通过一次或多次每日注射给药。
4. 权利要求2的用途，其中所述治疗有效量的 ω 干扰素通过以选择的给药间隔给予的一次或多次注射来给药。
5. 权利要求4的用途，其中所述给药间隔包括每周三次注射。
6. 权利要求2的用途，其中注射方法选自皮下注射、肌肉注射和静脉内推注。
7. 权利要求6的用途，其中通过皮下注射施用 ω 干扰素。
8. 权利要求1的用途，其中通过输注施用 ω 干扰素。
9. 权利要求8的用途，其中输注方法是长期血管内输注。
10. 权利要求1的用途，其中以随时间控制的速率施用 ω 干扰素。
11. 权利要求10的用途，其中施用装置来施用 ω 干扰素。
12. 权利要求11的用途，其中所述装置包括泵。
13. 权利要求12的用途，其中所述装置植入患者体内或在患者外部。
14. 权利要求13的用途，其中所述装置是植入的。
15. 权利要求14的用途，其中所述装置包括渗透泵。
16. 权利要求10的用途，其中使用两种或多种可植入的装置来施用 ω 干扰素。
17. 权利要求1的用途，其中 ω 干扰素的治疗有效量在每周1到210微克之间。
18. 权利要求1的用途，其中 ω 干扰素的治疗有效量在每周22.5到360微克之间。

19. 权利要求 1 的用途，其中 ω 干扰素的治疗有效量在每周 23 到 623 微克之间。

20. 权利要求 1 的用途，其中所述 ω 干扰素是重组 ω 干扰素。

21. 用于权利要求 15 的用途的可植入装置，所述装置包含：
渗透泵；和
包含一定量 ω 干扰素的贮药器。

22. 药盒，其包含用于权利要求 16 的用途的两种或多种可植入装置，其中所述药盒包含至少第一装置和第二装置，其中所述第一装置中的 ω 干扰素的量小于第二装置中 ω 干扰素的量。

23. 权利要求 22 的药盒，其中所述第一装置包含部分单位剂量的 ω 干扰素，而第二装置包含单位剂量的 ω 干扰素。

24. 权利要求 23 的药盒，其中所述药盒包含一个或多个第一装置和一个或多个第二装置。

25. 制备权利要求 22 的药盒的方法，包括：
制备包含部分单位剂量的 ω 干扰素的第一装置；和
制备包含单位剂量的 ω 干扰素的第二装置。

26. 权利要求 25 的方法，还包括将一个或多个第一装置与一个或多个第二装置组合到药盒中。

ω干扰素在制备用于治疗丙型肝炎的药物中的用途

交叉参考

[0001]本申请根据 35 U.S.C. §119 (e) 要求于 2000 年 11 月 3 日提交的美国临时申请 06/245, 883 的优先权。该临时申请的全部内容引入本文。

发明领域

[0002]本发明涉及用于治疗温血动物的疾病特别是对于干扰素有反应的疾病的方法和药盒，以及在治疗这种疾病中将药物例如干扰素的剂量进行个体化的方法。本发明还涉及制备用于治疗这种疾病的长期剂量的方法。

发明背景

简介

[0003]使用随时间持续恒定输送药物的装置的长期药物输送比起通过定期注射的药物输送或甚至经口输送具有显著的优势。其中一个优点在于患者可以避免“与峰相关的”不良作用。另一个优点在于患者可避免“与谷相关的”无效治疗。另一个优点是对于不能口服的药物可避免频繁的并且有时是痛苦的注射。但是，长期恒定速率的药物输送的一个缺点是不容易对给定患者群体中的个体患者进行剂量调整。例如在丙型肝炎患者群中，个体患者将需要不同的药物剂量水平用于治疗，这取决于病毒负荷、患者年龄和身材大小等。以干扰素的使用作为举例说明。

干扰素

[0004]干扰素是一组对多种感染性、增殖性或免疫性疾病起反应而产生的内源性蛋白质。内源性干扰素具有抗病毒、免疫调节或抗增殖活性。已知 α 和 β 干扰素为 I 型干扰素，因为这些分子表现出结合共同受体，即所谓的 α - β 受体。外源性干扰素，如（多种亚型的）重组 α

干扰素或重组共有(consensus)干扰素,已被证实可用于治疗例如丙型肝炎和某些癌症。用 α 或共有干扰素治疗数月时间的患者中有一小部分可能在丙型肝炎病毒核糖核酸(HCV-RNA)血液检测中不再呈现阳性。这种治疗可包括仅用干扰素进行的单一治疗,或干扰素可以与另一种辅助治疗剂相结合。用干扰素单一治疗或联合治疗也可以使某些癌症稳定或体积缩小。(多种亚型的)外源性 β 干扰素已显示出可作为单一治疗用于多发性硬化的治疗。外源性 γ 干扰素已显示出可作为单一治疗用于慢性肉芽肿性疾病的治疗,并且近来已有人提出其可用于治疗某些肺部疾病。某些干扰素通过添加聚乙二醇或聚环氧乙烷聚合物得到化学修饰(聚乙二醇化(pegylated)干扰素),结果可能在体内具有增强的抗病毒活性。使用修饰基因的技术已创建了其它形式的干扰素样肽。

辅助治疗剂

[0005]利巴韦林是一种小的有机分子,在其活性当中已知其可抑制肌苷一磷酸脱氢酶,具有抗病毒和免疫调节活性。例如将利巴韦林加入 α 干扰素,在丙型肝炎患者中可增加长期反应率。肌苷一磷酸脱氢酶的其它抑制剂在特定临床情况中也可用作 α 干扰素的辅助物,正如其它类别的辅助治疗,如白介素-2,白介素-2类似物或衍生物,组胺,组胺类似物或衍生物;一种或多种单克隆抗体;一种或多种多克隆抗体;或其任意组合。

干扰素治疗的局限

[0006]然而这些目前的抗病毒治疗剂并不是没有局限的。例如,丙型肝炎治疗的长期成功率据估计为:单独的 α 干扰素($\approx 10-15\%$);单独的共有干扰素($\approx 10-15\%$);单独的聚乙二醇化 α 干扰素($\approx 20-25\%$); α 干扰素与利巴韦林组合($\approx 30-40\%$); α 干扰素加上组胺相关化合物($\approx 30-40\%$)。有证据表明用 α 干扰素与利巴韦林或组胺类似物的组合进行的治疗可在表现出对单独的 α 干扰素不完全有反应的患者中诱导产生反应。高剂量的共有干扰素据报道可在用较低剂量的 α 干扰素不能达到持久结果的患者中诱导产生反应。

耐药和副作用

[0007]但是，在大部分患者中，无论是否与另一种药物结合，用 α 干扰素或者共有干扰素均无显著的抗病毒活性，这些患者被称为表现出原发性病毒耐药。此外，其所患疾病最初确实有反应的患者中有显著的一部分在药物治疗停止之后不具有持久的反应，这些患者被称为表现出继发性病毒耐药。在对 α 干扰素无反应的那些患者之中，大部分同样对随后用共有干扰素进行的治疗无反应。原发性或继发性耐药的原因并不完全清楚，但可能涉及干扰素血液水平的显著变动，出现针对干扰素的抗体，病毒和/或患者的遗传特征，或病毒和/或患者的改变。

[0008]而且，由于不良的副作用，并不是所有的患者都能耐受干扰素治疗（无论单独或与辅助治疗剂相结合）。加入利巴韦林、白介素-2或现在所使用或处于研发阶段的其它辅助治疗可能使某些副作用更为恶化。此外，某些最初被表征为对 α 干扰素“耐药”的患者，当给予第二个或随后的疗程时，表现出对 α 干扰素有反应，提示该患者可能在较早的疗程中未得到充分适当的治疗或者并不真正耐药。 α 干扰素治疗失败但随后对共有干扰素有反应的患者可能属于相似类别，即在最初的疗程中治疗不当。如果最初的治疗持续时间太短或对具体患者的剂量太低，则容易发生不当的治疗，导致在有关病毒耐药方面的误导或错误结论。

短期用药的问题

[0009]另外，无论是否用作单一治疗或作为联合治疗的组成部分，目前可得到的可注射干扰素对于患者要长期用药是不方便的。主要的原因是所需要的注射频率，从每天一次或多次到每周一次。旨在短期使用和频繁用药的制剂中的药物剂量可迅速改变。但是仍旧存在血液和组织中药物浓度的峰（在给药循环之后即刻或早期发生）和谷（就在待给予下一个剂量之前发生）的显著危险。

[0010]这种现象对于配制成需要频繁给药的短期使用的干扰素可能特别棘手。当处于峰水平时，发生讨厌的副作用的危险可能增加，而对于延长的谷水平，可能有一段时间在血液或组织中干扰素活性极

低或不存在。

[0011]总而言之,旨在短期使用的任何干扰素制剂中的药物剂量通常高度可调,但对于长期用药来说也是极不方便的。

长期用药的问题

[0012]能以稳定的速率持续多月、一年或甚至更长时间输送生物活性药物的贮库(长效制剂)形式的干扰素持续释放制剂具有许多潜在的优势。有许多可能形式的持续释放制剂,包括但不限于:可植入的非可侵蚀的装置,其具有能容纳药物与组织分离开然后以受控速率将药物系统释放入全身或局部释放入单个器官或部位的贮器;可植入的可侵蚀的装置或基质,其中药物处于能进行全身或局部输送的基质之中或之上;含有药物的凝胶或其它悬浮剂,其能控制速率地进行全身或局部输送;用于IV输送的外置泵;贴剂或其它控制速率的透皮输送系统。药物可以作为未经修饰的分子或与载体、聚合物、非聚合物或其它分子共价或非共价偶联来输送,原先的分子以其原先的形式或仍旧经修饰的形式从其中释放出来。本领域的技术人员将认识到有许多其它形式的长期控速输送系统可以采用。

[0013]任何持续释放系统的潜在优点之一是可避免频繁和痛苦的注射,从而将可能导致治疗无效的错过给药的可能性降到最低。另一个优点是可维持稳定的或甚至固定的药物全身或局部输送速率,从而将“与峰相关的”不良作用和/或“与谷相关的”无效治疗的发生几率降到最低。

[0014]对于任何长期贮库也存在着潜在明显的缺点。相对短期的每日或每周剂量,任何这种制剂都会必然地涉及施用相对大量和可能非常昂贵数量的药物。如果患者发生需要立即减少剂量的严重副作用,对于已经植入或注射的任何长期持续释放制剂来说这种减量实际上是不可能的或非常困难的。对于机械装置、可侵蚀的基质、或凝胶或其它悬浮剂,可能有必要进行侵入性操作以尝试取出所有或部分已施用的药物。实际上对于所有情况,除了采用机械装置或透皮贴剂,其中药物完整处于与身体隔离的贮器中,可能不太可能取出所有的药物。

因此，尽管长期施用干扰素给患者提供许多好处，在选择长期剂量水平或长期药物输送速率过程中犯的任何错误都可能产生非常不利并且代价昂贵的后果。

[0015]此外，对于患有某些疾病如丙型病毒性肝炎的患者，可能希望尽可能地将剂量个体化。历史上，曾用每周固定量的干扰素治疗患者，并且这种剂量维持在固定水平长达多周或多月，而对于有必要减少剂量的副作用则缺乏监测。短期输送干扰素提供了使得剂量容易调整的潜在优点，而长期以固定速率从例如贮器输送药物则完全不能进行调整。

[0016]总而言之，采用长期输送系统或装置的药物如干扰素制剂对于确保药物的稳定输送是高度便利的，但在药物的调整方面则相对或绝对地不灵活，并且可能很昂贵或需要侵入性操作来减少药物的量或从身体中完全消除药物。

本发明的优点

[0017]我现已发明了一种方法，其可以解决现有技术中在长期使用药物例如干扰素过程中的问题，用于治疗需要长期用药以治疗疾病或病症的温血动物的疾病，例如对于干扰素有反应的疾病。

[0018]我的发明将向患有例如对于干扰素有反应的疾病或病症的温血动物输送有效剂量的药物如干扰素的可能性最大化，并进一步将输送安全剂量的药物从而使得该剂量毒性最低并因此可为接受者耐受的几率最大化。

[0019]我的发明进一步有助于选择安全的可耐受的和有效的药物例如干扰素的剂量，以通过长期输送系统输送至温血动物，并且有助于在使用长期输送系统进行长期用药的情况下对个体患者进行药物剂量个体化。

[0020]我的发明还将一旦采用长期输送系统的长期给药开始后改变速率或药物剂量速率的需要降到最低或完全消除了这种需要。

[0021]此外，当采用长期输送系统的给药开始之后，如需要进行剂量或速率调整，我的发明有助于将对治疗的负面影响和任何这种剂

量或速率调整的费用降到最低。

[0022]我的发明还提供了使用例如干扰素和一种或多种非干扰素的辅助治疗剂或甚至第二种结构不同的干扰素的联合疗法。

发明概述

[0023]本发明的一个方面是用于治疗温血动物的疾病例如对于干扰素有反应的疾病的方法。该方法包括施用至少一种药物，例如干扰素，其配制成用于短期使用；调整所述短期制剂的剂量，以增加治疗反应，优选使治疗反应达到最大，同时减少不良副作用，优选将不良副作用减到最少；并且随后选择有待采用长期输送系统和适用于长期输送系统中的长期制剂施用的剂量。之后采用长期输送系统输送长期剂量，如果需要，随后调整长期制剂和长期输送系统的剂量，以进一步将治疗反应最大化，同时使不良的副作用降到最低。

[0024]本发明的另一方面是在治疗温血动物的疾病例如对于干扰素有反应的疾病过程中，对药物如干扰素的剂量进行个体化的方法。该方法可使医生确定用于治疗具体患者的剂量，在整个治疗过程中符合他或她的个体需要。该方法包括施用至少一种药物，例如干扰素，其配制成用于短期使用；调整短期制剂的剂量，以在多数患者中增加治疗反应优选将其最大化，同时减少不良的副作用优选将其减到最少；并确定在足够大的这种患者群体中最常确定的最佳剂量，从而将该剂量定义为单位剂量。随后，使用长期制剂和长期输送系统，施用至少一个单位剂量，任选同时施用一个或多个部分单位剂量，从而总的来说使用长期制剂和长期输送系统的单位剂量/部分单位剂量组合可近似于在给予短期制剂期间所确定的最佳剂量。之后，选择剂量并以长期输送系统中的长期制剂施用。长期剂量通过长期输送系统施用，并任选调整通过长期输送系统施用的长期制剂的剂量，以进一步将治疗反应最大化，同时将不良的副作用减到最少。

[0025]本发明的另一方面是制备用于随时间输送药物的长期输送系统的方法。该方法包括制备长期输送装置，其设计成随时间以特定的恒定速率输送药物，所述速率被确定为用于治疗可随时间用该药物

治疗的患者的疾病状态的标准剂量速率；以及制备第二种长期输送装置，其设计成随时间以特定的恒定速率输送该相同的药物，该速率是第一种装置的标准剂量速率的一部分。每种装置，单独或结合起来使用，均适于呈现给需要治疗的患者，而这取决于确定为对该患者适宜的是剂量速率或部分剂量速率。然后患者可以拥有一个输送标准剂量速率或比标准剂量速率小或大的某部分的装置，这取决于患者的特征，例如年龄、性别、体重、一般健康状况等。

[0026]本发明的另一方面是用于随时间输送恒定量的药物的药盒，其中输送给群体中的个体患者的药物量可以进行调整以适应患者个体的治疗需要。所述药盒包括(a)至少一种长期输送装置，其设计成随时间以恒定速率输送药物，所述速率确定为单位速率作为用于随时间治疗群体中患者的疾病状态的标准剂量，和(b)至少一种长期输送装置，其设计成随时间以相对恒定的速率输送该相同的药物，该速率是标准剂量速率的一部分，其中药盒中的每一种装置，单独或与相同的装置或具有不同输送速率的装置结合起来使用，均适于呈现给需要治疗的患者，而单独或结合取决于确定为对该患者适宜的剂量速率。或者，所述药盒包括至少两种长期输送装置，其设计成随时间以相同或不同的恒定速率输送相同的药物，每一种速率是标准剂量速率的一部分，其中药盒中的每一种装置，单独或与相同的装置或另一种装置相结合，均适于呈现给需要治疗的患者，而单独或结合取决于确定为对该患者适宜的剂量速率。

[0027]本发明对于施用 ω 干扰素特别有价值，但也包括使用其他药物，例如在患有对干扰素有反应的疾病或病症的温血动物中结合并激活干扰素受体的干扰素(或其混合物)。本发明还包括药物联合疗法，如干扰素或其混合物与一种或多种非干扰素或甚至第二种结构不同的干扰素的组合。本发明对施用 ω 干扰素治疗丙型肝炎特别有价值。

[0028]本发明还可用于施用任何高度有效力的分子，例如细胞因子、激素、或其同类物或类似物，其存在通过适当选择短期和长期剂量可以得到减轻的显著的副作用和/或通过适当选择短期和长期剂量

可以增加的裨益。本发明对施用以下物质特别有价值：生长激素，以治疗生长缺陷和组织损伤；性激素如促黄体生成素或相关释放因子如促黄体生成素释放激素，以治疗内分泌障碍或癌症。

[0029]本发明并不受限于不同制剂的数目。如果相对较少量的例如干扰素（其在体内的持续时间以小时至天计）通过一种制剂输送，该制剂可用于评估在该相同制剂中输送的较大量的相同或不同干扰素（但其在体内的持续时间以周或月计，由于所提供的量较大）的安全性、耐受性和效力，本发明还包括对单一制剂的这种区分使用，以同时实现短期和长期治疗。较大的量将比较小的量相差一定倍数，所述倍数优选为至少 4，更优选为至少 12，最优选为 24 或更高。

[0030]本发明的治疗方法可进行间歇或重复使用以治疗急性、慢性、缓解或复发的疾病或病症。

如果在从短期治疗向长期治疗（分钟到天）过渡中几乎没有或没有延迟，或在从短期治疗向长期治疗（周到月）过渡中有延迟，则可以采用本发明的治疗方法。例如，短期给予干扰素如 ω 干扰素可以在治疗的第 1-14 天期间以单一剂量水平实现，基于在这头 14 天期间获得的有关体征、症状和实验室值的信息，在第 15 天可以开始适宜的长期治疗。或者，又例如，短期给药可以在第 1-14 天发生，随后从 15-28 天是第二个但不同的短期给药，而长期治疗可以始于第 29 天。在另一个实例中，在先前治疗的 1-12 个月期间可以获得有关对 α 或 γ 干扰素的短期制剂的反应性和耐受性的信息。在这 1-12 个月期间， α 或 γ 干扰素的剂量根据患者反应和不良的副作用可以保持相同或进行变动。之后，可以有一段不确定长度的时间无治疗。治疗可以因几种原因中的任何一种而停止，包括不完全的治疗反应或不可接受的不良事件。例如，无治疗期也可以持续 1-12 个月。之后，但仍基于在先前积极治疗的 1-12 个月期间获得的信息，可以开始使用相同或不同干扰素的长期给药制剂的治疗。

[0031] 通过进一步阅读以下说明书，本领域的技术人员将清楚了解本发明的其它方面。

附图简要说明

[0032]图 1 显示在对 3-12 个月的 α 干扰素+/-利巴韦林治疗耐药的患有慢性丙型肝炎感染的个体人类对象中，HCV RNA 水平的改变对时间的曲线图。

[0033]图 2 显示在先前未用干扰素治疗过的慢性丙型肝炎感染患者中，增加剂量的 ω 干扰素产生进行性增大的病毒清除率（反应率）。

[0034]图 3 显示在人类中施用单一剂量的 ω 干扰素之后 ω 干扰素的药代动力学曲线（血浆浓度 vs. 时间）。吸收的中数半衰期是 3.1 小时；消除的中数半衰期是 11.4 小时。

[0035]图 4 显示对于相同的总日剂量 15 μ g，每天一次（q 24 小时）和每天 4 次（q 6 小时）给药循环，计算得出的 ω 干扰素的药代动力学曲线。

[0036]图 5 描述在使用短期制剂 1 进行剂量调整，选择用于长期制剂 2 及其相关的长期输送系统的剂量水平中的一个事件顺序。过渡期可以持续任何时间长度。

发明详述

治疗方法

[0037]本发明的一个方面是用于治疗温血动物的疾病例如对于干扰素有反应的疾病的方法。该方法包括以下步骤：

- 施用配制成用于短期使用的至少一种药物例如干扰素，调整短期制剂的剂量以在患有对该药物有反应的疾病或病症的患者中提高治疗指数，从而实现理想的治疗反应而无、极少不良副作用或该副作用在临床上可接受；

- 基于在施用短期制剂期间获得的临床信息，选择有待开始作为长期制剂施用的剂量，并选择从短期制剂向长期制剂发生过渡的时间，从而保持或进一步提高治疗指数；

- 基于在施用短期制剂期间获得的临床信息，选择从短期制剂向长期制剂发生过渡的时间，从而保持或进一步提高治疗指数；

- 之后调整长期制剂的剂量，优选但不必需向上调整，如果需要

的话并且根据需要。

[0038]本发明的方法有几种益处。例如，考虑这样的临床情况，其中长期输送系统中的药物具有产生严重毒性的可能性，具有随时间显示出不同或进行性毒性的可能性，具有窄的治疗窗或甚至无治疗窗（即有效剂量范围与毒性剂量范围相类似或重叠），该药物非常昂贵，或这些因素的组合。目前，干扰素很昂贵，其治疗窗窄或无治疗窗，并随时间可引起不同的毒性。因此，干扰素代表着一种这样的药物。对于这样的药物，剂量的选择或其变化应谨慎进行。

[0039]用干扰素治疗肝炎是这样一种临床情况的实例，其中对干扰素有反应的疾病通常必须治疗数月至一年或更长。如果卫生保健提供者开始用长期输送系统治疗，例如可能通过单一给药进行数周或数月的治疗，那么长期剂量的选择至关重要。

[0040]值得注意的是，用于长期输送的干扰素的给药一般将包括在整个疗程期间以或多或少固定的速率输送药物，如果忽略系统启动或关闭效应（如果有任何这种效应的话）。长期输送系统如凝胶或聚合物，一旦注射或植入，通常以无外科干预不能改变的速率发生侵蚀或溶解。不能外在设置程序或调整以改变输送速率的可植入泵需要替换或取出来改变剂量。

[0041]考虑这样一个实例，其中选择长期剂量，其有效但在治疗开始之后不久即引起剧烈或严重的副作用，例如在仅输送了总剂量的一小部分之后。那么，为了保护患者，可能必需取出部分或全部的药物输送系统以减少剂量或剂量-速率。或者考虑这样一个实例，其中选择长期剂量，其有效并最初得到较好耐受，但随后出现严重或剧烈的不良作用，而此时临床上或经济学上有意义部分的药物仍留在系统内。那么，为了保护患者，可能仍必需取出部分或全部的药物输送系统以减少剂量或剂量-速率。

这种取出可以或将：

- 对于患者涉及操作危险、费用和时间
- 浪费部分或全部已施用的（昂贵）药物

- 降低有效治疗的几率
- 可能使患者或卫生保健提供者放弃潜在便利安全并且有效的治疗。

[0042] 因此，非常希望避免这种在早期或否则危险或浪费的取出长期输送系统的行为。本发明的方法使得实现该目标成为可能。

[0043] 本发明方法的益处可作进一步例示。在疾病或病症的治疗过程中，通常希望安全地尽可能迅速地产生治疗反应。这意味着药物作用的开始要适当地迅速。但是，当足够严重的不良副作用发生时，通常的反应是停止施用该侵犯药物，并等待药物作用抵消。很明显，如果严重的副作用发生，希望迅速抵消药物作用。优选抵消以分钟至数小时计。相对迅速开始作用、可能产生严重的副作用但相对迅速抵消的药物的实例包括以下通过注射或输注以适当的短期制剂施用的药物，包括引起出血的肝素或引起过敏反应的青霉素。

[0044] 抵消不太迅速（多个小时至天或周）但伴随严重副作用的通过注射或输注施用的药物的 4 个实例包括环磷酰胺和骨髓细胞耗尽，环孢菌素和急性感染，干扰素和粒细胞减少，或干扰素和抑郁或自杀观念。任何这些副作用均严重得足以将患者的生命置于危险境地或导致患者死亡。在这种不良副作用的存在下，在这 4 种临床情况下可能分别必需停止该侵犯药物并施用粒细胞集落刺激因子以增加细胞计数，施用抗生素以对抗感染，等待直到粒细胞计数恢复正常才能以较低剂量继续治疗，或令患者住院并给予抗抑郁药、电休克治疗或甚至维持时常的身体约束。

[0045] 在干扰素剂量可输送药物数周或数月的情况下，粒细胞减少可以迅速出现，发生在数天至数周之内。停止治疗或立即减少剂量是必需进行的，以降低发生严重感染的危险。可注射形式的干扰素通常存留在体内数小时，或对于聚乙二醇化干扰素，持续一周或更长。在任一种情况下，检测到粒细胞减少之后可立即改变或停止短期可注射形式的使用。恢复通常是迅速的，在数天之内，然后可以较低剂量继续治疗。但是，如果取而代之的是存在多月形式例如注射凝胶或聚

合物或植入泵形式的干扰素，则在药物继续存在期间粒细胞减少将持续或恶化，直至或除非凝胶、聚合物或泵通过外科切除或取出。出于上述原因，非常不希望突然或计划之外地取出长期输送系统。

[0046]对于本发明的方法，施用并调整短期制剂，直到实现所需要的治疗作用，如果在治疗开始之后的数天或数周期间急性出现不良副作用，则降低剂量以减少这些作用。之后，并且仅仅是在此之后，选择长期剂量，并注射或植入长期输送系统，从而保持先前短期剂量选择的益处。

[0047]在干扰素剂量可输送药物数周或数月的情况下，在几周或几个月的干扰素治疗之后出现例如自杀观念会构成医疗急症。本发明的方法可减少这一危险。通过应用在此所述的方法，在选择的患者中用短期给药形式进行的治疗可继续多周或多月，并且在判断抑郁或自杀观念的危险已过去或很低之后，然后可以施用适宜选择的长期剂量。

本领域的技术人员将认识到未在此所包含的实施例中描述的本发明的其它益处。

[0048] 尽管本发明的各个方面总地涉及药物的长期输送，使用干扰素特别是 ω 干扰素作为所选药物对本发明的细节进行解释。术语“干扰素”(或“干扰素类”)意指其最广泛的含义，即作为有效力的细胞因子的糖蛋白，即调节免疫应答的强度和持续时间并参与细胞-对-细胞通信联系的激素样低分子量蛋白。干扰素具有复杂的抗感染(例如抗病毒)、免疫调节和抗增殖活性。因此，干扰素被用于治疗病毒来源的疾病，免疫系统的疾病，和通常被称作癌症的疾病，即恶性肿瘤。这些疾病被称为“对干扰素有反应的疾病”。干扰素(IFN)的类型包括天然存在的IFN和重组IFN，例如 α -IFN， β -IFN， γ -IFN， τ -IFN，共有干扰素，白细胞-IFN， ω -IFN等。该术语还包括经修饰的IFN，如被修饰为包括通过共价或非共价结合附着的一个或多个聚乙二醇(PEG)分子或PEG-脂肪酸部分。优选 ω -IFN。

[0049] 典型适合的 α 干扰素类包括重组干扰素 α -2b，如可购自Schering Corporation, Kenilworth, N.J.的Intron-A干扰素；重组干

扰素 α -2a, 如可购自 Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J.的 Roferon 干扰素; 重组干扰素 α -2C, 如可购自 Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, Conn.的 Berofor α 2 干扰素; 干扰素 α -n1, 这是天然 α 干扰素类的纯化混合物, 如可购自 Sumitomo, Japan 的 Sumiferon, 或可购自 Glaxo-Wellcome Ltd., London, Great Britain 的 Wellferon 干扰素 α -n1 (INS); 或共有 α 干扰素, 如在美国专利 No. 4,897,471 和 4,695,623 中描述的那些, 和可购自 Amgen, Inc., Newbury Park, Calif 的具体产品; 或干扰素 α -n3, 这是由 Interferon Sciences 制造的天然 α 干扰素类的混合物, 并可购自 Purdue Frederick Co., Norwalk, Conn., 商标名为 Alferon; 或 α 干扰素类似物, 如在美国专利 No. 6,204,022 和 5,939,286 中描述的那些。

[0050] 术语“干扰素 β ”或“ β -干扰素”或“ β -IFN”指在美国专利 No. 4,820,638 和 5,795,779 中描述的蛋白。

[0051] 术语“干扰素 γ ”或“ γ 干扰素”或“ γ -IFN”指在美国专利 No. 4,727,138; 4,762,791; 4,845,196; 4,929,554; 5,005,689; 5,574,137; 5,602,010; 和 5,690,925 中描述的蛋白。

[0052] 术语“干扰素 τ ”或“ τ 干扰素”或“ τ -IFN”指在美国专利 No. 5,939,286 和 6,204,022 中描述的蛋白。

[0053] 在此所用的术语“干扰素 ω ”或“ ω 干扰素”或 ω -IFN 指在美国专利 No. 5,120,832 和 5,231,176 中描述的种特异性蛋白。它可抑制病毒复制、细胞增殖和调节免疫应答, 甚至在 α 干扰素无效或效果有限的情况或患者之中。 ω -IFN 是一种天然存在的干扰素, 其与 α 干扰素具有有限的同源性(65%), 与 β 干扰素的同源性甚至更低(35%), 即 ω 干扰素在结构上是与众不同的。 ω 干扰素表现出结合被称为“ α - β 干扰素受体”的受体, 如通过体外测试判断。使用基因工程技术, 制备以适用于动物包括人类的形式重组 ω 干扰素。已显示在接触 α 干扰素的动物中产生的抗体不与 ω 干扰素发生交叉反应, 即 ω 干扰素在免疫学上是与众不同的。此外, 已在体外在感染免疫缺陷病毒的细胞中证实, 由 α 干扰素和 ω 干扰素诱导产生的基因信号作用的模式是不同的, 即 ω

干扰素在功能上也是与众不同的。

[0054] 所述方法可用在患有对干扰素有反应的疾病的任何温血动物中。所述动物可以是家畜、家养宠物，或优选人类。因此，所述方法兼具有兽医和人类医学用途。可用该方法治疗的家畜包括马、牛、猪、绵羊、山羊等。家养宠物包括猫、狗、兔等。但是优选本发明的方法主要应用于对人类的治疗，无论男性或女性，年轻或年老。

[0055] 可用本发明的方法治疗的疾病包括那些感染性（例如病毒性）、免疫性或增殖性起源的疾病，在部分群体中其可通过施用干扰素进行治疗。病毒起源的疾病是那些由病毒引起的疾病，如在 *Stedman's Medical Dictionary*，第 26 版中列出的那些，特别是乙型、丙型或丁型肝炎，尤其是丙型肝炎。免疫性疾病是那些其中患者的免疫系统失衡的疾病。这些疾病包括例如，慢性肉芽肿疾病、获得性免疫缺陷综合征、多发性硬化、系统性红斑狼疮和硬皮病。增殖性疾病通常是那些包括多种类型恶性肿瘤在内的疾病，其中大多数侵犯周围组织并可转移至数个部位。这些疾病经常被称作癌症，并包括例如尖锐湿疣、毛细胞白血病、恶性黑素瘤、多发性骨髓瘤、滤泡样淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、慢性髓细胞白血病、基底细胞癌、类癌综合征、表浅膀胱癌、肾细胞癌、结直肠癌、喉乳头状瘤病、光化性角化病或与爱滋病相关的卡波西肉瘤。其它增殖性疾病包括组织或器官如肺或肝脏的纤维化。结核病也可通过本发明的方法治疗。

[0056] 在实施本发明治疗方法的过程中，将配制成用于短期使用的药物施用于需要治疗的患者，并进行调整以提高治疗指数。该调整可以在一个或多个患者中进行，施用本领域中熟知的测量以显示药物发挥治疗作用以及是否存在已知的或怀疑的副作用。术语“短期使用”指该药物作为被设计成向患者输送多次以获得所需作用的制剂而使用。例如，药物可以通过注射、输注、植入、透皮、口服、胃肠外或通过吸入而输送。例如干扰素可以经静脉内、肌内或皮下输送，每 6 小时、12 小时或 24 小时一次。这种给药一般将显示出类似于在图 3 中显示的浓度曲线。通过改变剂量频率，在血液中的药物量可如图 4

中所示发生改变。然后调整在短期内使用的剂量以使治疗作用最大，而不良副作用最小。所述剂量包括两个组成成分：剂量水平和剂量速率。剂量水平是输送给患者的药物的总量，而剂量速率是每单位时间输送给患者的量。

[0057] 例如，如果通过标准途径（例如 IV，IM，皮下）给予 ω 干扰素，则以下重要参数可用于使治疗反应最大同时使不良副作用最小，并可用于为在慢性丙型肝炎（“HCV”）患者中长期施用 ω 干扰素选择安全的可耐受的并且有效的剂量：靶细胞的数目，靶细胞死亡的速率常数、靶细胞产生的速率，靶细胞重新(de novo)感染速率的降低分数，靶细胞重新感染的速率常数，病毒负荷（即 HCV RNA 水平），生产性感染细胞的数目，感染细胞死亡的速率常数，感染细胞产生病毒颗粒的减少分数，感染细胞产生病毒颗粒的速率，清除丙型肝炎病毒颗粒的速率常数。在下文中对这些参数进行更为详细的描述。

[0058] 参照图 1，该图显示在对 3-12 个月的 α 干扰素+/-利巴韦林治疗耐药的慢性 HCV 感染个体对象中 HCV RNA 水平随时间的改变。每个患者用 15 μ g/剂的 ω -IFN，每周 3 剂（在每 7 天一周的第 1，3，5 天给予），进行短期（持续时间不同）的治疗（纵座标和横座标均为线性刻度）。8 名患者中有 3 名在用 ω 干扰素治疗之后表现出检测不到 HCV RNA。在耐药的患者中，似乎病毒负荷的最大减少可能在治疗的最初数天之内比较明显，可能早至治疗开始后 2 天。在开始治疗后 4 周之内相当好地建立了耐受性和安全性。

[0059] 在图 2 中，显示了在先前未用干扰素治疗过的慢性 HCV 感染人类患者中由完全病毒清除所衡量的反应率的增加。每个患者用 15 μ g/剂的 ω -IFN，每周 7 剂持续 2 周然后每周 3 剂（在每 7 天一周的第 1，3 和 5 天），进行短期（持续时间不同）的治疗。在开始治疗后 4 周之内相当好地建立了耐受性和安全性。

[0060] 图 3 显示了在人类中给予短期剂量的 ω -IFN 之后， ω -IFN 的药代动力学。吸收的中数半衰期是 3.1 小时，而消除的中数半衰期是 11.4 小时。

[0061] 现在转向图 4, 其显示了对每天一次 (q 24 小时) 和每天 4 次 (q 6 小时) 的给药循环, 对于相同的日剂量 15 μg , 计算得到的 ω -IFN 的药代动力学曲线。对于每天 4 次给药, ω -IFN 血浆水平从谷 (大约 28.1 pg/ml) 到峰 (大约 29.9 pg/ml) 的变化约为峰值的 6%。从约 29 pg/ml 的中间值, 到峰或到谷的变化为约 3%。这种小的变异有效地实现稳定状态, 并在 ω 干扰素给药开始之后的 72 小时之内达到。通过减少剂量和增加给药频率可以将变异性减小到甚至更小的数值。该稳定状态模式有效地复制了对用长期输送系统以固定速率释放干扰素所观察到的情况, 其中调整速率以达到所显示的血浆水平。

[0062] 根据在图 1-4 中显示的信息和其它信息, 可以调整短期制剂的剂量, 以增加治疗作用优选将其最大化, 同时减少不良副作用优选将其降到最低, 并选择有待使用随时间以受控的速率输送药物的长期输送制剂进行长期输送 (即从一个月到一年或更长) 的剂量。尽管可能希望在停止短期治疗之后立即开始长期治疗, 并不总是需要这种立即的过渡, 而可延迟数天至数月才开始长期治疗。在该方法中, 在短期内输送的干扰素通常与将长期输送给患者的干扰素相同, 尽管可以在长期内给予与短期内所给予的干扰素不同的干扰素。一旦确立了短期给药的制剂, 相同或基本上相同的制剂可以用于长期给药, 虽然其包装成用于长期控释。或者, 长期制剂可以不同, 以考虑对于更长时间的控释特征所需要的改变。在某些情况下, 如果主治医师认为适当, 可以采用超过一种的干扰素或甚至不同的干扰素 (例如 α 干扰素和聚乙二醇化 α 干扰素) 用于短期或长期给药, 该长期制剂中每种干扰素被配制成相同或各不相同。如果有用, 可以通过施用长期制剂向上调整剂量, 该长期制剂提供由第一种长期制剂释放的剂量速率的一部分。用于随时间输送所需剂量的长期制剂包括有助于以受控方式以所需速率向患者输送药物的任何制剂或装置。这些制剂可以处于患者内部 (即可植入患者以在内部输送药物) 或外部 (即通过位于外部的制剂向内输送药物, 如泵或长期血管内输注系统或透皮系统)。尽管可以采用口服或吸入装置, 它们不易于长期使用。如果在内部 (可植入或可注射),

所述制剂可以是生物可侵蚀的，例如凝胶或小丸，或非生物可侵蚀的，例如机械装置如泵。

[0063] 合适的非生物可侵蚀的制剂或装置的实例是一种采用 DUROS®系统 (ALZA Corporation) 的制剂或装置，该系统是目前主要由钛制造的微型药物分配泵，其可小至一根火柴。

[0064] DUROS®泵作用类似于在药物贮器内装有药物的微型注射器。通过渗透作用，停留在机舱中的盐或其它合适的渗透活性物质将水从身体通过半透膜缓慢地吸入泵中。该水被渗透物质吸收，其随后膨胀并缓慢持续地推动活塞，将正确量的药物推出药物贮器并进入身体。渗透机械的运转并不需要电池、开关或其它电机械部分。通过所述系统输送的药物的量受许多因素的调节，包括例如在生产中使用的材料，膜对进入泵的水量的控制，渗透剂的强度，对活塞运动的摩擦阻力，贮器的大小和形状，药物离开泵的孔口的大小、形状和长度，药物的制剂和类型以及制剂是液体、悬浮液还是凝胶，以及在装置内产生的用于排出药物的压力或在组织中产生的对抗这种排出的反压力。

[0065] 其它有用的长期输送制剂可以使用由 ALZA Corporation 开发的 ALZET®技术制备。这些制剂可以从外部输送药物。ALZET 技术的细节可以在 www.alzet.com 找到。

[0066] 在制备可用于本发明方法和药盒中的长期输送装置中提供有用指导的专利包括那些转让给 Alkermes 的专利。其它专利包括那些转让给 ALZA Corporation (现在是 Johnson and Johnson, Inc. 的子公司) 的专利，特别涉及其 "DUROS®" 技术。可用于本发明各个方面的代表性专利包括以下美国专利: 5,529,914; 5,858,746; 6,113,938; 6,129,761; 5,985,305; 5,728,396; 5,660,847; 5,112,614; 5,543,156; 5,443,459; 5,413,572; 5,368,863; 5,324,280; 5,318,558; 5,221,278; 4,976,966; 4,917,895; 和 4,915,954。以上所有专利均引入本文作为参考。

[0067] 所述治疗方法 (例如治疗 HCV) 可以参照图 5 进一步形象

化。该图分成短期制剂给药阶段盒长期制剂给药阶段。在短期制剂给药阶段期间，调整 ω 干扰素的剂量水平以评估最初的抗病毒反应（假设显示于HCV RNA和肝酶随时间变化的图中）以及安全性和耐受性。调整IFN剂量以实现最大的抗病毒作用及可接受的安全性和耐受性。该过程表现为显示最大剂量以及轻微减少的一系列阶梯框。随着剂量的确定，患者随后在过渡期间维持该剂量，然后开始长期制剂给药。首先输送短期制剂，随后输送长期制剂，短期和长期制剂给药之间可以有或没有重叠。如果无重叠，长期制剂的输送可以延迟非常短暂的时间（秒至天）或更长时间（一周至数月）。用长期制剂和一个或多个部分模块（或几个部分模块）完成长期输送。监测患者体内病毒复制的抑制情况（如HCV RNA和肝酶随时间变化的假设图所示）以及HCV感染的长期不良后遗症包括肝硬化和肝癌的预防情况。长期治疗可以通过另一种均等的制剂或部分模块剂量形式上调，或通过装置结束给药之后提供一个或多个部分模块剂量形式而下调。优选选择用于长期制剂的每单位时间的控释剂量约等于对于短期制剂每单位时间释放的剂量。例如，如果短期给药为24小时内30 mg，则长期制剂将设计成释放约 $1.25(30 \div 24 = 11/4)$ $\mu\text{g}/\text{小时}$ 。另一方面，每单位时间的长期剂量可以多于或少于短期给药。

剂量个体化

[0068] 本发明的另一方面是对在延长时间内向需要这种治疗的患者输送的药物进行剂量个体化的方法。这对于接受可植入装置的患者特别有价值。该方法对于干扰素尤其是 ω 干扰素特别有用。例如，该方法包括确定在足够大的接受者群体中最常确定的最理想剂量（即剂量水平或剂量速率）以定义单位剂量；随后，使用控释的长期制剂，施用至少一个单位剂量，任选与一个或多个部分单位剂量相结合，使得在整体上使用长期制剂的单位剂量/部分单位剂量组合可近似于在用短期制剂给药期间确定的最理想剂量。选择用于长期输送的所需剂量，然后采用长期输送制剂进行施用，如果需要的话，其可任选随后进行调整，以进一步使治疗反应最大同时使不良副作用最小。这在“剂量

测定方案”中进一步讨论。在治疗方法部分中表达的原理使该方法用于剂量个体化。

便利的部分单位剂量装置可以选自：0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9。也可以选择小于1.0的更小或更大的数值。对于一个单位剂量制剂和一个部分单位剂量模块例如0.4, 通过使用一个或两个这些项可获得0.4, 0.8, 1.0, 1.4和2.0个单位剂量的剂量。对于一个单位剂量制剂和两个部分单位剂量模块例如0.3和0.5, 通过使用一个、两个或三个这些系统, 可获得例如0.3, 0.5, 0.6, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.3, 1.5, 1.6, 1.8, 2.0, 2.3, 2.5和3.0个单位剂量的剂量。随着可得到的不同分数值的部分单位剂量模块的数目增加, 和/或可利用的系统的数目增加, 可实现任何目标数目的单位剂量。以这种方式, 可基于短期治疗阶段的结果将长期治疗期间的剂量个体化。

[0069] 然而, 即使当与对长期制剂和长期输送系统所预期的相比, 短期制剂和给药方案匹配不最理想, 使用第一种短期制剂(无论最近或过去)仍将有助于认识有用的抗病毒作用(对于丙型肝炎)和识别在干扰素治疗疗程早期出现的不良作用。其还将有助于防止过早选择长期输送系统的剂量或剂量速率(太低而无效或太高而不安全及不能耐受)。

如果短期制剂以这样的方式输送, 其输送特征非常接近匹配长期制剂及伴随的长期输送系统的特征, 那么发现使用短期制剂有效、安全并可耐受的每天、每周或每月(或任何其它便利的时间单位)的总剂量可制备用于长期制剂。本领域的技术人员将认识到该剂量近似过程可应用于经化学修饰的或未修饰的, 糖基化或未糖基化的(或两者)干扰素或其它具有干扰素活性的干扰素样蛋白。

制备方法

[0070] 本发明的另一方面是制备用于随时间以受控方式输送药物如 ω -IFN的输送系统的方法。该方法包括制备长期输送装置, 其设计成随时间以相对恒定的速率输送药物, 该速率确定为标准剂量速率, 其设计成使患者在单位时间内接受标准剂量以治疗可随时间用该

药物治疗的患者的疾病状态；以及制备多个长期输送系统，其设计成随时间以相对恒定的速率输送药物，其中每个模块的速率是标准剂量速率的一部分。可以选择超过一个单位剂量或超过一个部分剂量。每一系统均适于单独或者与相同的系统或输送标准剂量速率的长期制剂相组合而呈现给需要治疗的患者，这取决于确定为对该患者适宜的剂量速率或部分剂量速率。

举一个具体例子，将 ω 干扰素短期制剂施用于慢性 HCV 患者一周或两周。每周的剂量可以从 22.5 到 360 μg 。评价患者是否存在不良症状、体征或实验室参数。还测量 HCV RNA 水平。实验室参数通常包括白细胞计数以及白细胞分类，从而可测定粒细胞的数目。如果 HCV RNA 水平已下降，优选下降至检测不到的水平，但粒细胞计数跌至小于 1000 细胞/ mm^3 ，则 ω 干扰素的剂量可减少例如三分之一或一半。再次监测 HCV RNA 水平和粒细胞计数，当粒细胞计数恢复至例如至少 2000 细胞/ mm^3 而判断 HCV RNA 水平仍令人满意地下降时，则毫不迟延地注射或植入长期给药系统。选择长期输送系统中的剂量以适当地接近先前显示为有效并且安全性可接受的短期剂量。

再举另一个具体例子，将 ω 干扰素的短期制剂施用于慢性 HCV 患者 4 个月。无显著的急性副作用，而 HCV RNA 水平减少了 99.99% 以上。4 个月的治疗之后，患者变得抑郁。这种抑郁对传统的口服抗抑郁药无反应，患者想要自杀。暂时终止 ω 干扰素。使用短期制剂有助于更迅速抵消药物作用。令患者住院并接受电休克疗法。自杀观念停止了，抑郁缓解。以较低剂量使用短期制剂继续 ω 干扰素治疗。抑郁未再出现，HCV RNA 水平仍下降（99% 以上），并且在之后 4-6 个月选择长期输送系统以适当地近似于现在显示出有效并且耐受良好的新的减少的剂量。

再举第 3 个具体例子，用短期给药形式的 α 干扰素（无论是否聚乙二醇化，同时口服利巴韦林或不口服利巴韦林）治疗慢性 HCV 患者 6-12 个月。一年的 α 干扰素方案治疗之后，HCV RNA 水平降低了约 80%，但仍可检测得到。停止 α 干扰素方案治疗。1-12 个月后，使用短

期给药形式施用 ω 干扰素 2 周，并进行适当的实验室和临床测试以证实在不产生不可接受的急性副作用的情况下病毒对治疗的反应性。

[0071] 可将所述系统看作一种药盒，其可由医师或其他卫生保健提供者用于根据患者的特征如年龄、性别、个体大小、健康状况等随时间对患者进行剂量速率的个体化。最常开出的剂量或剂量速率可以看作是中数或“标准”或“单位”剂量。但是，对于体重比所有患者的中数体重要低的患者，使用两种输送系统，各给予约 40% 的“单位”剂量速率可能是适宜的，即总计 80%；而对于体重比中数要高得多的患者，则可能需要 140% 的单位剂量速率，例如一个单位剂量系统加上以 40% 的单位剂量速率释放的第二个系统。

药盒

[0072] 本发明的另一方面是用于随时间输送相对恒定量的药物的药盒，其中输送给群体中个体患者的药物量可以进行调整以适应患者的个体治疗需要。所述药盒包含至少一种长期输送制剂，其设计成随时间以相对恒定的速率输送药物，所述速率确定为单位速率，作为随时间治疗该群体中患者的疾病状态的标准剂量；和至少一种长期输送系统或装置，其设计成随时间以相对恒定的速率输送该相同的药物，该速率是标准剂量速率的一部分。药盒中的每种制剂均适于单独作为标准剂量制剂或其一部分量呈递给需要治疗的患者。

[0073] 该药盒还可包含两个或多个相同系统的组合，这取决于确定为对该患者适宜的剂量速率。

[0074] 该药盒还可包含至少两种或多种长期输送装置，其设计成随时间以相同或不同（然而相对恒定）的速率输送相同的药物，每种速率是标准剂量速率的一部分，其中药盒中的每种装置均适于单独或与相同的模块或另一种标准装置相结合呈递给需要治疗的患者，这取决于确定为对该患者适宜的剂量速率。

该药盒还可包括短期制剂及其输送装置或系统与一种或多种相同或不同的含有长期制剂的长期输送系统的组合。

例如，不同的药盒如下表所示：

短期给药形式(天数)	无	7	14	90
长期给药形式#1(单位)	0.4	1.0	1.0	1.0
长期给药形式#2(单位)	0.4	无	1.0	0.1
长期给药形式#3(单位)	无	无	无	0.1
总长期单位	0.8	1.0	2.0	1.2

表中的例子是非限定性的，本领域的技术人员将认识到其它组合也是可能的。

[0075] 本发明的制备方法和药盒方面均优选包括进一步的改进。这就是书面给药说明的存在。给药说明是为了通过采用一种装置或装置的组合而调整所述药物的施用速率，以根据患者随时间的需要实现对于个体患者所需的药物释放速率。

[0076] 例如，除了药盒中所包含的长期给药体系之外，有或无短期给药系统，药盒还可包括书面给药材料，可描述 ω 干扰素或其它干扰素在免疫诊断或免疫治疗方案中的使用，以确定适宜的短期和长期给药。在方案中要考虑的其它因素包括待治疗的疾病，对于丙型肝炎的情况，所述因素包括可能影响对于干扰素反应性的患者或病毒因素，例如病毒亚型和病毒负荷以及患者的特征包括年龄、性别、体重、身高、种族或人种、遗传特征包括单核苷酸多态性或单倍型、疾病的持续时间和严重程度、是否存在肝损伤及其严重程度、同时伴有的疾病、伴随的用药等等。

[0077] 例如，书面材料可直接贴在容器上（如通过在含有干扰素以及有或无载体或赋形剂的小瓶上直接贴上标签）。或者，装有干扰素的容器-闭合系统可以置于第二个容器如盒子内，而书面材料，以包装插入物的形式，可以与装有干扰素的第一个容器-闭合系统一起置于第二个容器内。

[0078] 书面部分可以描述该药物处方的适应症，该药物例如是干扰素，如 ω 干扰素，作为单一治疗或作为与一种或多种其它干扰素、与一种或多种非干扰素、或其它药物的组合或混合物的联合治疗的组成部分。这种适应症将包括对干扰素有反应的疾病（例如丙型病毒性肝炎）。书面材料应进一步描述该干扰素或其它干扰素，作为单一治疗或作为联合治疗方案的组成部分，用于治疗例如丙型病毒性肝炎。

[0079] 在本发明的优选实施方案中，书面材料将描述 ω 干扰素作为有待在治疗中使用的干扰素。在最优选的实施方案中，书面材料将描述 ω 干扰素用于病毒性肝炎的治疗中，特别是丙型病毒性肝炎和乙型病毒性肝炎。

[0080] 在其它实施方案中，书面材料可描述该干扰素是重组形式的，在细菌细胞中制备（并因此通常是非糖基化的）或在哺乳动物细胞中制备的（并因此通常是糖基化的）。书面材料还将描述该干扰素是未经化学修饰的还是通过添加例如多种长度的聚乙二醇部分附着于干扰素的多个位点而经化学修饰的。书面材料还将描述如何施用长期制剂或模块。

[0081] 另外，可以在书面材料中描述建立短期制剂最初的安全性、耐受性和效力曲线的适宜剂量通过施用平均每周 1-210 μg 的 ω 干扰素，更优选每周 9-60 μg 的 ω 干扰素来提供。书面材料将描述有待遵循的方案，以根据对有关干扰素的安全性、耐受性和效力的观察而调整最初剂量。书面材料还将提及一种或多种含有干扰素的长期输送系统，以及选择有待通过含有相关长期制剂或与其一起使用的所述长期输送系统输送的剂量或剂量速率的方案。

[0082] 书面材料将优选以具有批准这种干扰素上市的权限的控制机构所要求的形式提供，所述机构如美国食品和药品管理局，所述形式为处方药的包装插入物。书面材料会表明该干扰素可处方用于患有对干扰素有反应的疾病的患者。在优选的实施方案中，书面材料将表明所述干扰素是 ω 干扰素，而所述对干扰素有反应的疾病是病毒性肝炎，特别是丙型病毒性肝炎。书面材料将表明所述干扰素用作主要

或次要治疗或与其它治疗相结合。它将进一步描述尽管所述干扰素对丙型病毒性肝炎患者的受感染肝脏有一定作用，该干扰素也有可能到达其它组织，在其中所述干扰素可能没有治疗作用。

[0083] 还可描述主要的毒性，其可包括，例如，头痛、流感样症状、疼痛、发热、无力、寒战、感染、腹痛、胸痛、注射部位反应（适当的）、不适、过敏反应、晕厥、血管扩张、低血压、恶心、便秘、腹泻、消化不良、厌食、贫血、血小板减少、白细胞减少、其它血质不调、肌痛、关节痛、失眠、眩晕、自杀观念、抑郁、精神集中能力受损、健忘症、精神错乱、易激惹、焦虑、神经过敏、性欲下降、荨麻疹、脱发以及其它。

[0084] 在书面材料中可进一步描述，当观察到诸如发热、寒战或流感样表现的症状时，这些症状可以用 Tylenol®、抗组胺药如 Benadryl® 来治疗，而低血压可能对施用液体或升压药有反应，或者如果症状或体征足够严重，则应减少剂量或终止治疗。

[0085] 书面材料还可描述旨在短期施用的干扰素制剂的输送是通过注射、输注、吸入、口服或透皮给药。优选的实施方案是通过注射或输注，最优选通过注射。应描述警告、预防措施和禁忌症。

剂量测定方案的实例

[0086] 在治疗疾病如丙型肝炎的过程中，由施用干扰素产生的抗病毒作用可在数小时或数天内变得明显。相应地，为了开始评价该干扰素短期制剂的安全性、耐受性和有效性，要知道利用短期剂量测定方案来评价抗病毒作用。该方案进一步阐明本发明。

[0087] 在基线（优选在开始给予短期制剂之前 1 小时以内）和在优选开始给药后 8 和 14 天，进行化学、血液学和肝功能测试。然后在以下时间获得用于进行丙型肝炎病毒核糖核酸水平（HCV RNA）测试的样本：基线；以及优选在第 1 天给药（干扰素初始剂量）后 2、4、7、10、14、19 和 24 小时；在第 2 天给药后 5 和 10 小时；在第 3、4、5、6、8、10、12 和 14 天给予每天的 ω 干扰素剂量之前即刻。如果需要，随后可以以 2-4 周的间隔进行类似的测试，在施用短期制剂的同

时评价病毒反应以及安全性和耐受性。最优选使用 ω 干扰素进行该评价。

[0088] 对治疗的反应性可以通过多种参数评价，其范围为

- 缺乏可检测到的 HCV RNA(病毒负荷低于所用测定的检出低限) 或
- HCV RNA 水平降低至低于预先选择百分比的基线病毒负荷，例如治疗之前水平的 50%，
- 肝酶如丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 降至正常或降至低于预先选择百分比的基线病毒负荷，例如治疗之前水平的 50%， 或
- 通过肝活检评价组织病理学改变。

[0089] 以不同水平给药以及持续不同时间对于建立短期制剂的适当的安全性、耐受性和效力曲线(即使得治疗反应最大而不良作用最小)和增强在短期制剂使用期间获得的信息的预测力可能是必需的。这种评价的持续时间可短至一天，但优选这种评价进行至少一周，更优选 2-4 周，最优选 4-8 周。

[0090] 为了选择旨在用长期输送系统进行长期给药的剂量(即剂量水平或剂量速率水平)，评价抗病毒反应或测量肝功能测试中的变化可能是必要的。如下所述现在可以在丙型肝炎患者中实现非常迅速的抗病毒作用评价。本发明不限于特定的病毒药代动力学模型、剂量、时间或时间间隔，或在应用特定模型中要考虑的因素。尽管对抗病毒反应的评价优选在不超过开始长期治疗数天或数周之内进行，本发明包括这样的可能性：最初的抗病毒评价可在开始长期治疗之前数周、数月或可能一年或以上就已进行。

模拟病毒动力学的描述

[0091] 为了模拟在用 ω 干扰素治疗期间丙型肝炎病毒动力学，我们使用了由微分方程描述的病毒感染的标准模型：

$$dT/dt = s - dT - (1 - \eta)\beta VT$$

$$dI/dt = (1 - \eta)\beta VT - \delta I$$

$$dV/dt = (1 - \epsilon)pI - cV$$

其中的术语如下表所定义:

术语的定义

T	靶细胞数
t	时间
d	靶细胞死亡的速率常数
s	靶细胞产生的速率常数
η	靶细胞重新感染速率的降低分数
β	靶细胞重新感染的速率常数
V	病毒负荷
I	生产性感染细胞的数目
δ	感染细胞死亡的速率常数
ϵ	感染细胞产生病毒颗粒的减少分数
p	感染细胞产生病毒颗粒的速率
c	清除病毒颗粒的速率常数

[0092] 如果假设最初 $\eta=0$ ，而生产性感染细胞的数目在治疗的头两天保持相对恒定，则在时间 t 的病毒负荷 (V) - V(t) 是

$$V(t) = V_0[1 - \epsilon + \epsilon \exp(-c(t-t_0))]$$

[0093] 对于每个患者，使用非线性回归分析，将对 ω 干扰素给药开始后的 48 小时测量的 HCV RNA 水平拟合上述方程，可以估计参数 ϵ 和 C。使用那些对于每个患者计算得到的参数值，并假定靶细胞的数目在治疗的 2 周内保持相对恒定，则也可使用非线性回归分析以使用以下方程对于每个患者估计参数 δ

$$V(t) = V_0\{A \exp[\lambda_1(t-t_0)] + (1-A) \exp[-\lambda_2(t-t_0)]\}$$

其中

$$\lambda_{1,2} = 1/2\{(c+\delta) \pm [(c-\delta)^2 + 4(1-\epsilon)c\delta]^{1/2}\}$$

$$A = (\epsilon c - \lambda_2) / (\lambda_1 - \lambda_2)$$

[0094] 将在对 α 干扰素耐药的丙型肝炎患者中使用两种不同剂量的 ω 干扰素进行的临床试验中获得的数据拟合这些方程，我们估计了以下抗病毒作用的关键参数 ϵ 和 C 的值。

参数	平均值	
	15 $\mu\text{g}/\text{天}$ (n=7)	30 $\mu\text{g}/\text{天}$ (n=4)
ϵ	.75	.78
C	7.25 天^{-1}	3.10 天^{-1}

[0095] 这些发现表明, 平均来说, 感染细胞产生病毒颗粒减少了75-78%, 病毒颗粒清除的速率常数随剂量增加而增加, 即对于给定清除水平所需要的时间在减少。

[0096] 对来自在丙型病毒性肝炎患者中所描述类型的临床研究的数据的分析可估计几种剂量的干扰素的活性及抗病毒活性的时间-进程和机制。衡量最初抗病毒活性的模型参数是 ϵ , 感染细胞产生病毒颗粒的减少分数。对于任何一组以一个剂量水平治疗的患者, 可确定 ϵ 的组范围、中数和平均值(由常态近似有95%的置信区间)。然后该相同组的患者可以以不同剂量水平进行治疗, 并在患者中和患者之间比较抗病毒作用。来自这一类型研究的数据可用于指导如何选择有待在长期治疗期间施用的剂量。

[0097] 可进行多成对比较对于多个给药患者组计算得到的 ϵ 。对于每一对小组, 可报告平均 ϵ 的差异(由常态近似有95%的置信区间)和中数 ϵ 的差异(95%置信区间)。

[0098] 作为对可能的抗病毒活性的额外评价, 可检查每个患者血清HCV RNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)从基线到治疗结束发生改变的百分比, 以及组中数和平均值(由常态近似有95%的置信区间)。

[0099] 基线ALT水平和最初病毒负荷与 ϵ 的关系和基线ALT水平和最初病毒负荷与 δ 的关系可以使用适宜的统计学方法进行评价。对于所有体格检查中的变化、所有不良事件和实验室参数的任何显著改变可以进行评价, 并且如果需要可以在不同给药组之间或相同患者的不同剂量水平或剂量速率之间进行比较。

[00100] 在施用短期制剂后的这种作用可在短时间内确定, 以小时至天至更长时间计, 以天至周计, 或者如果需要, 甚至以周至月计,

在此之后选择长期剂量或剂量速率并从施用（第一）短期制剂向施用（第二）长期制剂（单一制剂或模块的组合）转变。

[00101] 在一个实施方案中，以 2-24 小时的间隔进行干扰素的给药，以建立目标稳定态血液或组织水平。以该频率给药可维持 1-3 或更多天，之后可由卫生保健提供者判断降低给药频率。

[00102] 施用短期制剂的目的是为了确定通常有效和通常安全并被耐受的剂量，即提高治疗指数。该目标可通过逐步调整用短期制剂输送的干扰素的剂量而实现。可以在被认为是低或甚至无效的剂量开始给药，并以规律或不规律的间隔增加剂量。可以持续增加剂量直到达到不能耐受的剂量或直到达到最有效的剂量（基于抗病毒作用和肝功能测试中所希望的变化）。之后剂量可以保持稳定或适度减少然后稳定以测试所选择的剂量水平或剂量速率的有效性和耐受性。参见图 5，其直观地表现了这一事件顺序。

[00103] 有待以长期制剂输送的剂量可进行调整以匹配最常有效和安全并被耐受的剂量，该剂量通过在短期制剂治疗阶段期间使用短期制剂而确定。为了最大限度地利用从使用短期制剂获得的数据，优选对短期制剂的剂量、剂量间隔和给药频率进行调整以产生尽可能接近地匹配有待以长期制剂输送的药物输送曲线。

[00104] 本发明的以下实施例是提供用于更为详细地例示本发明。这些实施例应被理解为只是举例说明，而并非限定本发明的范围。

实施例 1

[00105] ω 干扰素短期制剂，随后是适用于可植入不可侵蚀的药物输送制剂的 ω 干扰素长期制剂

制备和施用 ω 干扰素短期制剂

[00106] 通过标准基因工程技术在大肠杆菌中或在哺乳动物中国仓鼠卵巢细胞中生产 ω 干扰素。这种技术进一步在美国专利 4727138 中总地对于干扰素作了描述，并在美国专利 5120832 和美国专利 5231176 中对于 ω 干扰素有更为具体的描述。然后对干扰素进行纯化并立即使用或者冷冻起来然后在使用时融化。干扰素可以与适宜的稳定

剂一起冻干，随后用注射用水或其它适合的溶剂重构，或者干扰素可以制备为最初作为液体制剂使用。

[00107] 对于 ω 干扰素冻干制剂，将 33 μg 的 ω 干扰素（以存在的蛋白的量计）与例如人血清白蛋白 25%（5 mg）、氯化钾（0.2 mg）、磷酸二氢钾（0.2 mg）、氯化钠（8.0 mg）一起制备。将该冻干制剂维持在 2-8 $^{\circ}\text{C}$ ，然后用 1 mL 的无菌注射用水重构。正如本领域的技术人员所了解的，其它制剂也是可能的。

[00108] 对于干扰素液体制剂，将干扰素溶于 1 mL 的无菌注射用水中，后者除了含有本领域技术人员已知的赋形剂以外，还可含有氯化钠（7.5 mg）、磷酸氢二钠（1.8 mg）、磷酸二氢钠（1.3 mg）、依地酸二钠（0.1 mg）、聚山梨酯 80（0.1 mg），和间甲酚（1.5 mg）作为防腐剂。

[00109] 然后通过皮下或肌肉注射或通过静脉内推注或输注施用该短期制剂，优选通过皮下注射给药。

[00110] 长期使用的制剂取决于长期输送制剂。对于不可侵蚀的植入物，适合的制剂将在温血动物的体温下在剂量处于系统之中期间保持稳定。已证实干扰素在全氟化碳溶剂如全氟萘烷中保持化学稳定和活性。适用于输送长期制剂的不可侵蚀的可植入系统在美国专利 4976966、5112614、5660847、5728396、5985305、6113938 中记载，上述专利引入本文作为参考。

[00111] 在使用首先的短期制剂确定了安全可耐受并且有效的剂量（优选其中通过使用短期制剂和适当选择的剂量和给药间隔来复制长期系统输送的药代动力学而作出选择）之后，选择长期剂量和剂量速率。本领域的技术人员将知道然后只需要用预先确定的总剂量装载长期输送系统即可。

[00112] 或者，使用短期制剂对一群患有对干扰素有反应的疾病的动物建立通常安全和有效的每单位时间的总剂量。最优的干扰素是 ω 干扰素。最优的对干扰素有反应的疾病是丙型病毒性肝炎。时间单位可以方便地选自天、周、月或季度。

[00113] 根据以下因素选择优选的时间单位: 所选择的长期输送系统的最大输送期, 对于所选择的长期输送制剂最为可靠的输送期, 特定的干扰素, 该干扰素在长期制剂中的稳定性。

[00114] 为了令用本发明治疗的患者方便, 对于有待在长期内以长期制剂输送的药物, 优选的时间单位是月或季度, 最优选季度。这给予医师一个机会来观察患者的进展, 并根据需要继续长期治疗。

单位剂量和部分单位模块

[00115] 然后选择用于所选择的时间单位的总剂量作为长期输送系统的“单位剂量”。对于可植入的不可侵蚀的输送系统, 该系统也可以负载部分单位剂量。对于可生物侵蚀的系统, 可以使用较少体积的可生物侵蚀系统, 或将部分量的单位剂量装到系统中或系统上。

[00116] 对于丙型肝炎, 优选的每季度的单位剂量是 300-8100 μg 的 ω -IFN。更优选的每季度的单位剂量是 300-5040 μg , 最优选的每季度的单位剂量是 630-2520 μg 。

[00117] 本领域的技术人员将理解, 对于一个单位剂量, 以及如果需要, 一个或多个部分单位剂量模块, 用于患有对干扰素有反应的疾病的动物的长期剂量可以个体化, 从而实现长期剂量与从先前使用短期制剂确定的剂量在实际上相匹配。

[00118] 但是, 本领域的技术人员将认识到, 对于治疗对于干扰素有反应的疾病中的实际目的, 一个范围的单位剂量都将是安全可耐受并且有效的, 由此将对过多部分单位剂量模块的需要降到最低。此外, 如果单位剂量选择得好, 并且基于来自足够大量的患有对干扰素有反应的疾病的患者的数据, 则有可能进一步将对大量长期单位剂量制剂或部分单位剂量模块的需要降到最低。尽管如前所述, 了解了使用短期制剂的结果, 与或不与一个或多个部分单位剂量模块一起使用的单位剂量系统(即长期制剂)仍然在选择剂量、对长期给药实现个体化和优化长期给药方面提供了极大的灵活性。

实施例 2

[00119] ω 干扰素短期制剂, 随后是适用于可植入或可注射的可侵

蚀或可分散药物输送系统的 ω 干扰素长期制剂。

[00120] 如实施例 1 中所述，制备短期使用的 ω 干扰素。

[00121] 适用于长期输送干扰素包括 ω 干扰素的可侵蚀或可分散的可植入或可注射药物输送系统包括在美国专利 5, 543, 156 中所述的系统以及在美国专利 5, 529, 914; 5, 858, 746 和 6, 129, 761 中所述的系统，以上专利引入本文作为参考。

[00122] 本领域的技术人员将认识到本发明可用于优化或改善对患有任何对干扰素有反应的疾病的温血动物的长期治疗，所述治疗使用适于短期制剂或适于采用适当选择的长期输送系统的长期制剂的任何干扰素或干扰素样分子，无论用作单一治疗或作为联合治疗方案的组成部分。

在此引用的文章、专利和其它信息引作参考用于一切目的。

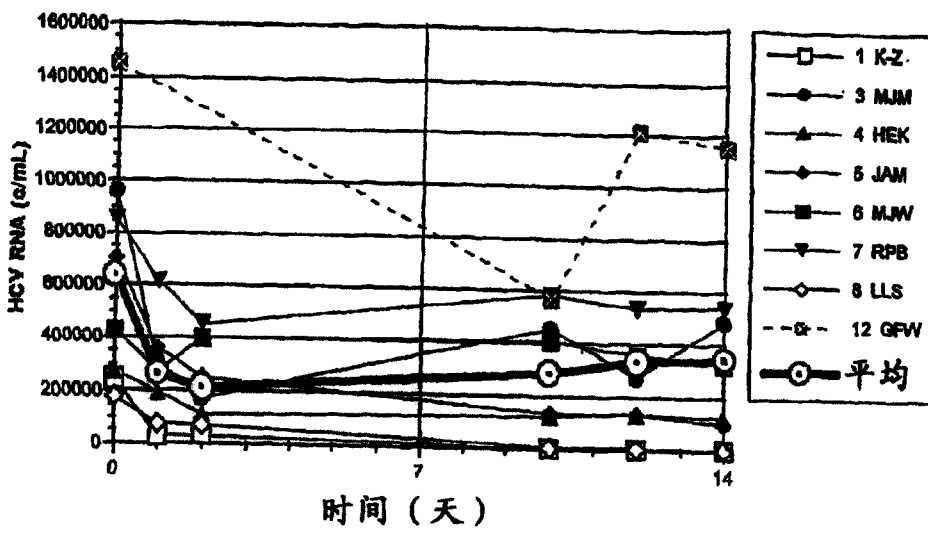


图1

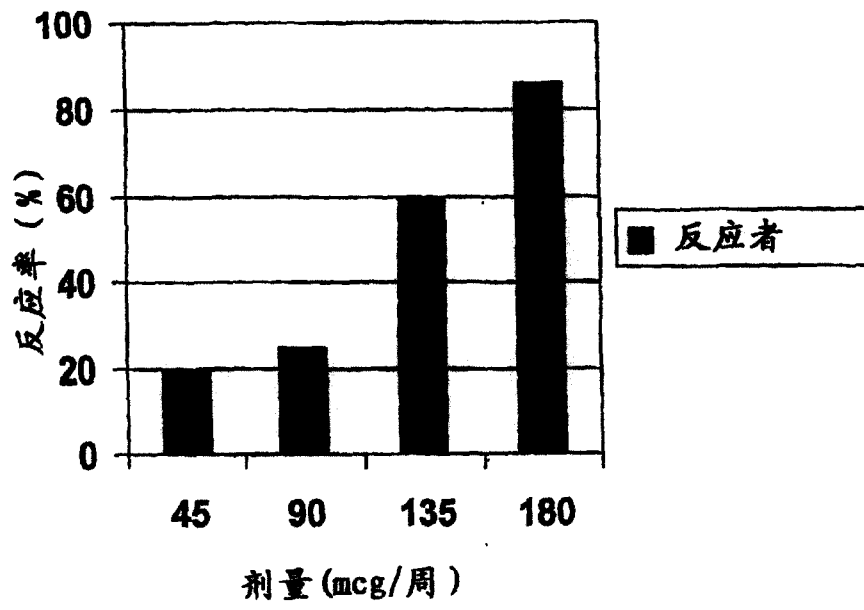


图 2

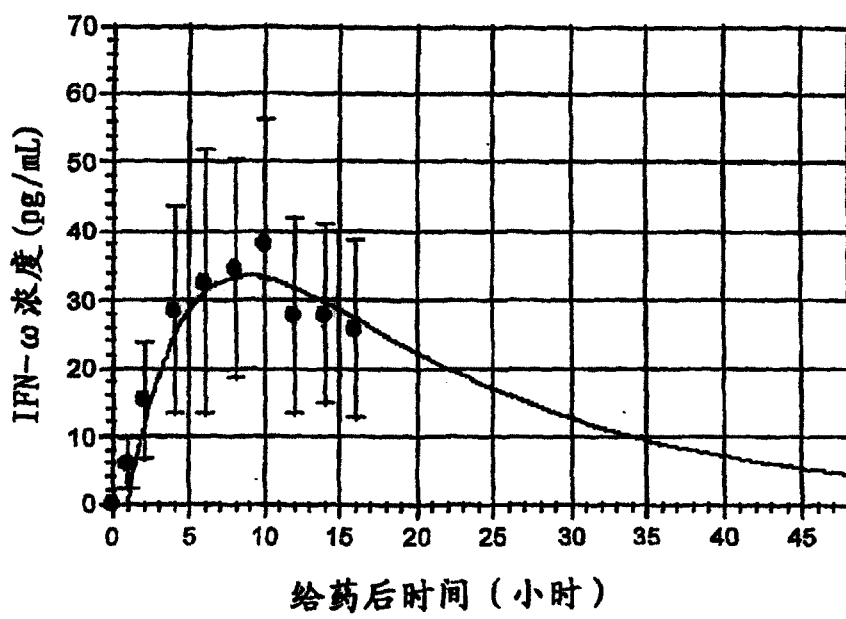


图 3

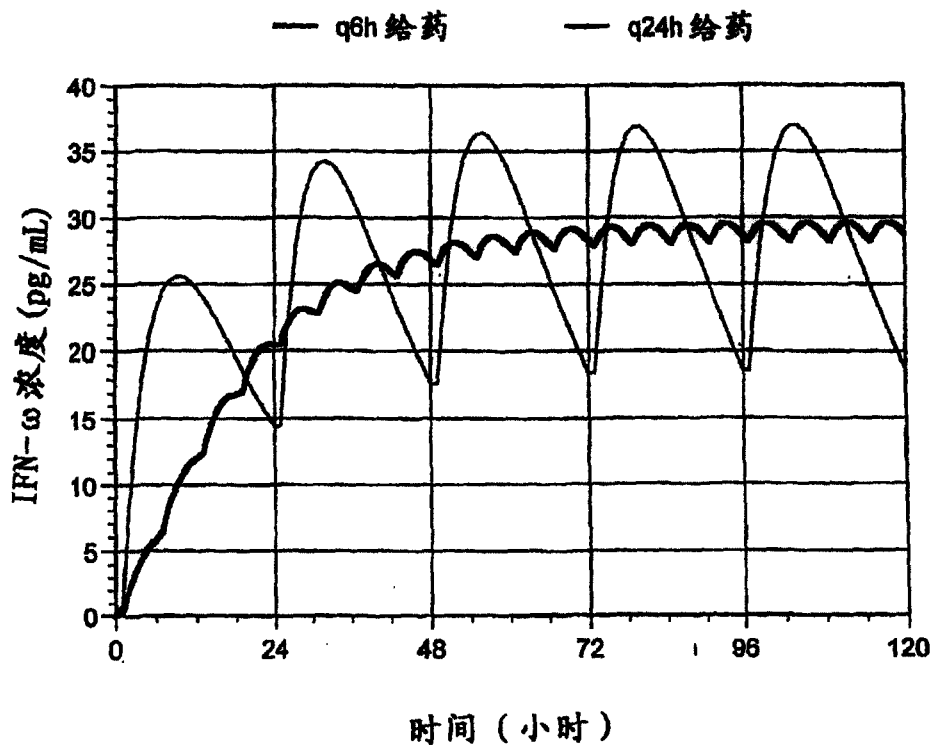


图 4

长期制剂和长期输送系统给药阶段

短期制剂给药阶段

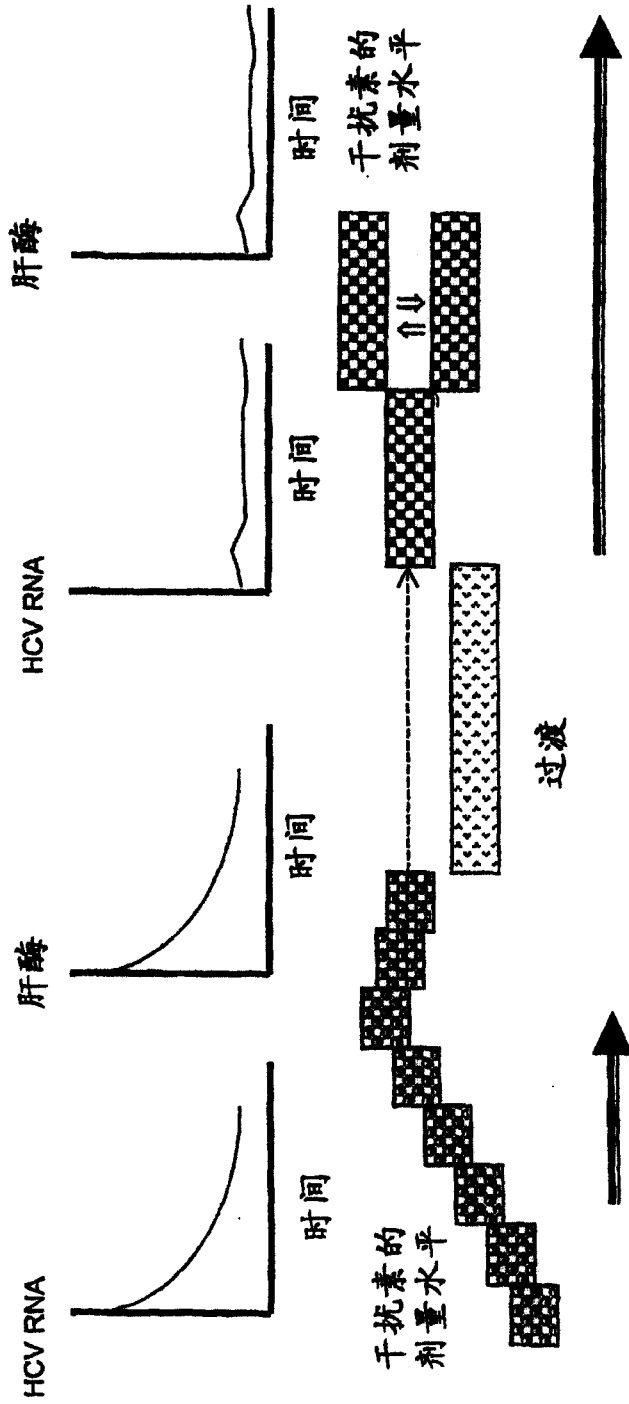


图5