

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97108710

※申請日期：97年03月12日

※IPC分類：

一、發明名稱：

(中) 用於治療流感之組成物及套組

(英) Compositions and kits for treating influenza

A61K 31/3 (2006.01,
 A61K 31/7056 (2006.01,
 A61K 31/215 (2006.01,
 A61K 31/245 (2006.01,
 A61P 31/16 (2006.01,

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 愛德瑪斯製藥股份有限公司

(英) ADAMAS PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中) 1. 格瑞高里 威特

(英) 1. WENT, GREGORY T.

地 址：(中) 美國加州艾麥里維波威爾街一九〇〇號一〇五〇室

(英) 1900 Powell Street, Suite 1050, Emeryville, CA 94608,
U.S.A.

國籍：(中英) 美國

U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

1. 姓 名：(中) 傑克 努元

(英) NGUYEN, JACK

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 格瑞高里 威特

(英) WENT, GREGORY T.

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

3. 姓 名：(中) 保羅 史賓斯

(英) SPENCE, PAUL

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

4. 姓 名：(中) 堤莫希 弗茲

(英) FULTZ, TIMOTHY J.

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

5. 姓 名：(中) 大衛 伽諾夫
(英) CHERNOFF, DAVID

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- | | | | |
|-------|--------------|--------------|--|
| 1. 美國 | ； 2007/03/13 | ； 60/918,011 | ☒ 有主張優先權 |
| 2. 美國 | ； 2007/10/05 | ； 60/978,099 | ☒ 有主張優先權 |
| 3. 美國 | ； 2007/11/21 | ； 60/989,790 | ☒ 有主張優先權 |

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

5. 姓 名：(中) 大衛 伽諾夫
(英) CHERNOFF, DAVID

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- | | | | |
|-------|--------------|--------------|--|
| 1. 美國 | ； 2007/03/13 | ； 60/918,011 | ☒ 有主張優先權 |
| 2. 美國 | ； 2007/10/05 | ； 60/978,099 | ☒ 有主張優先權 |
| 3. 美國 | ； 2007/11/21 | ； 60/989,790 | ☒ 有主張優先權 |

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明領域為抗病毒組合及彼等於治療或預防病患的流感上之用途。

【先前技術】

目前有4種抗病毒藥物經FDA核可用於治療急性、無併發的流感。M2抑制劑金剛胺（amantadine）鹽酸鹽（SYMMETREL[®]）及金剛乙胺（rimantadine, FLUMADINE[®]）經核可用於治療和預防A型流感（influenza A）。金剛胺和金剛乙胺兩者都是以經口投予的100毫克片劑和50毫克/毫升糖漿之形式提供。兩種藥物的一般成人劑量為每天200毫克，分成兩劑（BID）。對於1－9歲病患之兒科金剛胺劑量為4.4至8.8毫克/公斤/天，不超過每天150毫克，對於金剛乙胺，其劑量為5毫克/公斤，每日一服（QD），不超過每天150毫克。

神經胺酸苷酶（neuraminidase）抑制劑、札那米韋（zanamivir（RELENZA[®]）和磷酸奧斯他偉（oseltamivir phosphate（TAMIFLU[®]）皆經核可用於A型和B型流感的治療和預防。札那米韋經提供為僅供吸入裝置使用之經口吸入。札那米韋用於流感的預防和治療之建議劑量，分別為10毫克/天QD與20毫克/天BID。磷酸奧斯他偉可取得為供口服的裝有75毫克奧斯他偉之膠囊，及粉末供口服懸浮液用者，其在按指示用水調和時含有12毫克/毫升的奧斯他

偉。對於超過13歲的病患，用於流感的預防和治療之奧斯他偉建議劑量分別是75毫克/天QD與150毫克BID。

抗病毒藥物的多種組合業經提出用於治療流感。美國專利第5,866,601號揭示將神經胺酸苷酶抑制劑組成物與抗病毒藥（諸如金剛胺、金剛乙胺和利巴韋林（ribavirin））組合。對於抗流感藥物的多種雙重組合之影響所作試管內（in vitro）和活體內（in vivo）動物模型研究已經有報導（參閱例如包括利巴韋林與金剛胺的組合（Wilson et al., *Antimicrob Agents Chemother* (1980) 17:642-648; Hayden et al., *Antimicrob Agents Chemother* (1980) 18: 536-41; 及 Burlington et al., *J. Antimicrob Chemother* (1983) 11: 7-14), 與金剛乙胺的組合（Hayden et al., 上文; Galegov et al., *Experientia* (1977) 33: 905-906; 及 Madren et al., *Antivir Chem Chemother* (1995) 6: 109-113), 與皮拉馬韋（peramivir）的組合（Smee et al., *Chemotherapy* (2002) 48: 88-93), 及與奧斯他偉的組合（Smee et al., *Antiviral Chem Chemother* (2006) 17: 185-92); 以及奧斯他偉與金剛胺的組合（Ilyushina et al., *Antiviral Res.* (2006) 70: 121-31)及與金剛乙胺的組合（Govorkova et al., *Antimicrob Agents Chemother* (2004) 48: 4855-4863; Galabov et al., *Antivir Chem Chemother* (2006) 17: 251-8; 和 Leneva et al., *Antiviral Res* (2000) 48: 101-15）。有數篇此等文章報導利巴韋林與金剛胺的組合對於抗流感病毒的增效作用比單一藥物治療具有加成

性（參閱例如 Wilson et al., 上文； Hayden et al., 上文；及 Burlington et al., 上文）。於某些研究中，組合治療經報導相較於單一療法治療具有不良結果。例如，奧斯他偉與金剛乙胺的組合，於各藥物的低濃度下，經報導會導致抗 A 型流感病毒的拮抗性交互作用（Govorkova et al., 上文）。Smee et al., (2006) 報導用奧斯他偉加利巴韋林的組合治療經 A 型流感病毒感染的小鼠不會比單用利巴韋林時為佳，且在感染 3 至 4 天後起始治療時，用組合藥治療的組比單用利巴韋林治療的動物具有較少的存活者。

因為在 M2 蛋白質中的某些單點突變可能賦予對金剛胺和金剛乙胺兩者的抗性，所以在治療期間可能迅速發展出對 M2 抑制劑金剛乙胺和金剛胺之病毒抗性。於 2006 年一月中，CDC 檢驗揭露出在美國境內流行的 A 型流感病毒中有高比例對金剛胺和金剛乙胺有抗性，促使 CDC 建議反對此等藥物在流感的治療和預防上之用途（CDC Health Alert, January 14, 2006）。目前，奧斯他偉被認為是 A 型流感病毒的第一線治療。不過，也有抗奧斯他偉株的報導（de Jong et al., N Engl J Med. (2005) 353: 2667-72; Euro Surveill (2005) 10 (10): E05102.2），引掀起對於可傳染、致病性、抗藥性株可能減低抗病毒藥在大流行性防治中的使用效益之顧慮（Lipsitch et al., PLoS Med (2007) Jan 23; 4 (1): e15 [Epub ahead of print]）。另外，奧斯他偉治療也被認為與嚴重的神經精神病事件有關，尤其是在兒科病人中（參閱 Prescrire Int. (2006) 15: 182-3）。

鑑於前述，本發明的一項目的為提供用於治療或預防流感的改良治療劑，特別是大流行性流感及／或對M2抑制劑及／或神經胺酸苷酶抑制劑有抗性的流感株。

本發明的另一目的為提供用以治療或預防流感的改良治療劑，其可防止在一病患或群體內產生抗藥性株。

本發明的另一目的為提供用於治療或預防流感的改良治療劑，其相較於現行單一療法具有明顯較少或不具不良事件或毒性效應。

【發明內容】

本發明的一方面為一種用於治療或預防病患流感之組成物，該組成物包含：10－60重量百分比（重量％）、25－50重量％、或50－75重量％的金剛胺或金剛乙胺；及30－80重量％、50－75重量％、或25－50重量％的利巴韋林或韋拉米啉（viramidine），其中該等重量百分比係以組成物中活性劑總重量為基準。於特定具體實例中，該組成物進一步包含0.5－30重量％的奧斯他偉。

於一具體實例中，該組成物為適合口服或經胃投予的調合物，諸如液體、糖漿、懸浮液、片劑、膠囊、膠囊中的珠粒、或小藥囊中的珠粒。於特定具體實例中，該組成物係呈口服用之單位劑型，其中包含25－125毫克的金剛胺或金剛乙胺及50－200毫克的利巴韋林或韋拉米啉。於一特定具體實例中，該單位劑型包含至少125毫克呈延長釋放形式的金剛胺，及少於200毫克的利巴韋林。於另一

具體實例中，該單位劑型包含25－125毫克金剛胺和50－200毫克利巴韋林。

於另一具體實例中，該組成物係呈適合非經腸投予用的形式，諸如冷凍乾燥粉，其在投予之前才重組，或管瓶裝的無菌液體。

本發明的另一方面為治療或預防病患流感用之套組，其包含金剛胺或金剛乙胺，及利巴韋林或韋拉米啉，及隨意的神經胺酸苷酶抑制劑諸如奧斯他偉、札那米韋或皮拉馬韋。

於一特定具體實例中，提供一種用於口服治療或預防病患流感的套組，其包含複數種劑型，該複數種劑型包括一或多劑，每一劑包含治療上或預防上有效量的利巴韋林與金剛胺之組合。該金剛胺和利巴韋林可經調配成分開的劑型或共調配成單一劑型。金剛胺可呈延長釋放形式。於一特定具體實例中，金剛胺和利巴韋林係經調配成分開的劑型，每一金剛胺劑型包含75－250毫克金剛胺，且每一利巴韋林劑型包含50－200或100－400毫克利巴韋林。於多個具體實例中，該套組包含選自80毫克、180毫克、和330毫克劑量強度之金剛胺劑型，及選自由115毫克、330毫克和660毫克所組成的群組中的劑量強度之利巴韋林。於一具體實例中，每一劑進一步包含奧斯他偉。

於另一具體實例中，提供一種用於非經腸地治療人類患者流感的套組，該套組包含適用於非經腸投予形式之金剛胺；及適合非經腸投予形式之利巴韋林。該金剛胺可包

含在複數個第一管瓶內，且該利巴韋林可包含在複數個第二管瓶內。或者，該金剛胺和利巴韋林可經共調配且裝在複數個管瓶之內。該套組可進一步包括呈適合非經腸投予形式的奧斯他偉、皮拉馬韋、或札那米韋。

本發明另一方面為一種治療或預防病患流感之方法，該方法包括：給該病患投予有效量的三種各具對應的三種不同作用機制的抗病毒劑之組合，彼等係選自流感病毒吸附抑制劑、M2抑制劑、IMP脫氫酶抑制劑、RNA聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸、和神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

於一特定具體實例中，該方法包括投予病患有效量的第一、第二和第三種包含下列的抗病毒劑之組合：a) M2抑制劑，選自金剛胺和金剛乙胺所組成的群組；b) RNA聚合酶抑制劑，選自利巴韋林和韋拉米啉所組成的群組；和c) 神經胺酸苷酶抑制劑 (NAi)，選自奧斯他偉、札那米韋、和皮拉馬韋所組成的群組。

於一較佳具體實例中，該第一和第二種抗病毒劑的投予量為使流感病毒對第三種抗病毒劑的敏感性，比該第三種抗病毒劑用於單一療法時，病毒對該第三種抗病毒劑的敏感性增加超過至少2倍。於一特定具體實例中，該第一和第二種抗病毒劑為利巴韋林和奧斯他偉，且該第三種抗病毒劑為金剛胺。

於該方法的一具體實例中，該等抗病毒劑係以選自經口、非經腸、吸入、和彼等的組合所組成的群組中之方法

投予病人。

於一特定具體實例中，係以可維持在0.1至3.0微克/毫升、0.1至1.5微克/毫升、或0.3至1.5微克/毫升之間的血漿濃度至少48連續小時之量的金剛胺或金剛乙胺投予病人。

於另一具體實例中，係以5至500毫克/天、20至250毫克/天、100至800毫克/天、100至600毫克/天、200至700毫克/天、或200至500毫克/天的量之金剛胺或金剛乙胺非經腸地或經口投予病人。在經口投予時，金剛胺係隨意地呈延長釋放形式。

於另一具體實例中，係以1至50毫克/小時、3至40毫克/小時、或5至30毫克/小時的速度至少48連續小時經由靜脈內注輸將金剛胺投予病患。

於另一具體實例中，係以可維持0.1至10.0微克/毫升、0.5至8微克/毫升、0.5至5.0微克/毫升、1至6微克/毫升、1至4微克/毫升、2至6微克/毫升、2至4微克/毫升、0.01－2微克/毫升、或0.2－2微克/毫升的血漿濃度至少48連續小時之量的利巴韋林或韋拉米啉投予病人。利巴韋林係以50至2000毫克/天、50至1600毫克/天、100至1200毫克/天、400至800毫克/天、50至600毫克/天、75至500毫克/天、或75至200毫克/天的量非經腸或經口地投予病人。

於一特定具體實例中，係以5至200毫克/小時、10至150毫克/小時、15至100、或20至80毫克/小時的速率連續至少48小時經由靜脈內注輸將利巴韋林投予病患。

於一特定具體實例中，係以上述量之一的金剛胺或金

剛乙胺，與上述量之一的利巴韋林或韋拉米啉一起投予病患，該病患係以選自奧斯他偉、羧酸奧斯他偉、札那米韋、和皮拉馬韋所組成的群組中之神經胺酸苷酶抑制劑用可維持 0.001 – 5 微克/毫升、0.02 至 5 微克/毫升、0.1 至 3 微克/毫升、0.1 至 1 微克/毫升、0.3 至 3 微克/毫升、或 0.3 至 1 微克/毫升的血漿神經胺酸苷酶抑制劑濃度之量進一步至少 48 連續小時投予。

於一特定具體實例中，病患係用札那米韋以 0.1 至 10 毫克/小時、0.4 至 7 毫克/小時、或 1 至 5 毫克/小時的速率至少 48 連續小時經靜脈內注輸投予。

於另一具體實例中，該病患可用奧斯他偉以 0.1 至 20 毫克/小時、0.4 至 7 毫克/小時、1 至 7 毫克/小時、1 至 5 毫克/小時、或 2 至 7 毫克/小時的速率至少 48 連續小時經由靜脈內注輸投予。

於多個具體實例中，病患可用奧斯他偉以 10 至 150 毫克/天、10 至 50 毫克/天、50 至 100 毫克/天、75 至 150 毫克/天、150 至 300 毫克/天、100 至 500 毫克/天、或 1 至 50 毫克/天之量非經腸地或經口投予。

本發明提供同時分開或依序地投予用的第一種抗病毒劑、第二種抗病毒劑和第三種抗病毒劑，其中該三種藥劑各具對應的三種不同的作用機制，其係選自流感病毒吸附抑制劑、M2 抑制劑、IMP 脫氫酶抑制劑、RNA 聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸、與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供在療法中組合使用的第一種抗病毒劑、第二種抗病毒劑和第三種抗病毒劑，其中該三種抗病毒劑各具對應的三種不同的作用機制，其係選自流感病毒吸附抑制劑、M2 抑制劑、IMP 脫氫酶抑制劑、RNA 聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸、與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供在流感傳染的治療及／或預防中組合使用的第一種抗病毒劑、第二種抗病毒劑和第三種抗病毒劑，其中該三種抗病毒劑各具對應的三種不同的作用機制，其係選自流感病毒吸附抑制劑、M2 抑制劑、IMP 脫氫酶抑制劑、RNA 聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸、與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供將第一種抗病毒劑、第二種抗病毒劑和第三種抗病毒劑用於製造供治療及／或預防流感傳染用藥劑的用途，其中該三種抗病毒劑各具對應的三種不同的作用機制，其係選自流感病毒吸附抑制劑、M2 抑制劑、IMP 脫氫酶抑制劑、RNA 聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸、與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。如下文所述者，該三種抗病毒劑可彼此分開地或以二重組合或三重組合地投予。

本發明也提供將抗病毒劑用於製造供治療及／或預防流感傳染用藥劑的用途，其中該抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑、M2 抑制劑、IMP 脫氫酶抑制劑、RNA 聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸、與神經胺酸苷

酶抑制劑所組成的群組，且其中該藥劑係經製備用於與兩種其他抗病毒劑組合投予病患，其中該三種抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑、M2 抑制劑、IMP 脫氫酶抑制劑、RNA 聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸、與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供將第一種抗病毒劑用於製造供治療及／或預防流感傳染用藥劑的用途，其中該藥劑係經製備用於與第二種抗病毒劑和第三種抗病毒劑組合投予病患，其中：

- a) 該第一種抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑和 M2 抑制劑所組成的群組；
- b) 該第二種抗病毒劑係選自 IMP 脫氫酶抑制劑、和 RNA 聚合酶抑制劑所組成的群組；且
- c) 該第三種抗病毒劑係選自干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供將第二種抗病毒劑用於製造供治療及／或預防流感傳染用藥劑的用途，其中該藥劑係經製備用於與第一種抗病毒劑和第三種抗病毒劑組合投予病患，其中：

- a) 該第一種抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑和 M2 抑制劑所組成的群組；
- b) 該第二種抗病毒劑係選自 IMP 脫氫酶抑制劑、和 RNA 聚合酶抑制劑所組成的群組；且
- c) 該第三種抗病毒劑係選自干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供將第三種抗病毒劑用於製造供治療及／或預防流感傳染用藥劑的用途，其中該藥劑係經製備用於與第一種抗病毒劑和第二種抗病毒劑組合投予病患，其中

： a) 該第一種抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑和 M2 抑制劑所組成的群組； b) 該第二種抗病毒劑係選自 IMP 脫氫酶抑制劑、和 RNA 聚合酶抑制劑所組成的群組；且 c) 該第三種抗病毒劑係選自干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供將第一和第二種抗病毒劑用於製造供治療及／或預防流感傳染用藥劑的用途，其中該藥劑係經製備用於與第三種抗病毒劑組合投予病患，其中： a) 該第一種抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑和 M2 抑制劑所組成的群組； b) 該第二種抗病毒劑係選自 IMP 脫氫酶抑制劑、和 RNA 聚合酶抑制劑所組成的群組；且 c) 該第三種抗病毒劑係選自干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供將一或多種抗病毒劑用於製造供治療及／或預防流感傳染用藥劑的用途，其中該等抗病毒劑各具不同的作用機制，其係選自流感病毒吸附抑制劑、M2 抑制劑、IMP 脫氫酶抑制劑、RNA 聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組，且其中該藥劑係經製備用於與一或多種其他抗病毒劑組合投予病患使得該病患接受三種各具選自該群組中的不同作用機制之抗病毒劑。

本發明也提供一種將抗病毒劑用於製造供治療及／或預防病患流感傳染用藥劑的用途，其中該抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑、M2 抑制劑、IMP 脫氫酶抑制劑、

RNA 聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組，且其中該病患先前已經用至少兩種其他抗病毒劑治療過，其中該等抗病毒劑各具不同的作用機制，該等不同作用機制係選自流感病毒吸附抑制劑、M2 抑制劑、IMP 脫氫酶抑制劑、RNA 聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供將第一種抗病毒劑用於製造供治療及／或預防病患的流感傳染用藥劑的用途，且其中該病患先前已經事先用第二種抗病毒劑和，隨意地，第三種抗病毒劑治療過，其中：a) 該第一種抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑和 M2 抑制劑所組成的群組；b) 該第二種抗病毒劑係選自 IMP 脫氫酶抑制劑、和 RNA 聚合酶抑制劑所組成的群組；且 c) 該第三種抗病毒劑係選自干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供將第二種抗病毒劑用於製造供治療及／或預防病患流感傳染用藥劑的用途，且其中該病患先前已經用第一種抗病毒劑和，隨意地，第三種抗病毒劑治療過，其中：a) 該第一種抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑和 M2 抑制劑所組成的群組；b) 該第二種抗病毒劑係選自 IMP 脫氫酶抑制劑、和 RNA 聚合酶抑制劑所組成的群組；且 c) 該第三種抗病毒劑係選自干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供將第三種抗病毒劑用於製造供治療及／

或預防病患流感傳染用藥劑的用途，且其中該病患先前已經用第一和第二種抗病毒劑治療過，其中：a) 該第一種抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑和 M2 抑制劑所組成的群組；b) 該第二種抗病毒劑係選自 IMP 脫氫酶抑制劑、和 RNA 聚合酶抑制劑所組成的群組；且 c) 該第三種抗病毒劑係選自干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

於此等用途中，該病患的先前治療通常係於投予該藥劑之前不超過 7 天（例如於先前的 7、6、5、4、3、2 天中，或於先前的 24 小時中）。

本發明也提供一種抗病毒劑，其係用於治療及／或預防流感傳染，其中該抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑、M2 抑制劑、IMP 脫氫酶抑制劑、RNA 聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸、與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組，且其中該抗病毒劑係與至少一種其他抗病毒劑組合投予（或經製備用於投予），其中該等其他抗病毒劑各具不同的作用機制，該等不同作用機制係選自係選自流感病毒吸附抑制劑、M2 抑制劑、IMP 脫氫酶抑制劑、RNA 聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸、與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供第一種抗病毒劑，其係用於治療及／或預防流感傳染，其中該第一種抗病毒劑係與第二種抗病毒劑和隨意地，第三種抗病毒劑組合投予（或經製備用於投予），其中：a) 該第一種抗病毒劑係選自流感病毒吸附

抑制劑和 M2 抑制劑所組成的群組；b) 該第二種抗病毒劑係選自 IMP 脫氫酶抑制劑、和 RNA 聚合酶抑制劑所組成的群組；且 c) 該第三種抗病毒劑係選自干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供第二種抗病毒劑，其係用於治療及／或預防流感傳染，其中該第二種抗病毒劑係與第一種抗病毒劑和隨意地，第三種抗病毒劑組合投予（或經製備用於投予），其中：a) 該第一種抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑和 M2 抑制劑所組成的群組；b) 該第二種抗病毒劑係選自 IMP 脫氫酶抑制劑、和 RNA 聚合酶抑制劑所組成的群組；且 c) 該第三種抗病毒劑係選自干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

本發明也提供第三種抗病毒劑，其係用於治療及／或預防流感傳染，其中該第三種抗病毒劑係與第一和第二種抗病毒劑組合投予（或經製備用於投予），其中：a) 該第一種抗病毒劑係選自流感病毒吸附抑制劑和 M2 抑制劑所組成的群組；b) 該第二種抗病毒劑係選自 IMP 脫氫酶抑制劑、和 RNA 聚合酶抑制劑所組成的群組；且 c) 該第三種抗病毒劑係選自干擾性低聚核苷酸與神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組。

發明詳細說明

本發明提供用於治療具有流感病毒感染或疑似受流感病毒感染或有曝露於流感病毒的風險之病患的方法、用途

、組成物、和套組。本發明可用來防止抗藥性株的產生或減低其產生概率，用於治療疑似被耐藥性流感病毒所感染或有曝露風險之病人，及減少與單一療法相關的副作用和毒性。

本發明一方面係一種治療或預防病患流感或減低或預防與流感病毒感染相關的徵候。該病患可為易罹患流感之人類或任何其他動物（如家庭動物諸如貓和狗；家畜和農場動物諸如馬、牛、豬、雞、等）。其中採用醫護標準來決定病患可能受流感病毒所感染或處於曝露於流感病毒之風險。流感病毒可能為A型或B型病毒。於特定具體實例中，該病毒為A型流感病毒（如H1N1、H1N2、H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H9N2、等）。

該方法包括給病患投予三種不同抗病毒劑之組合（於本文中稱為“三重組合”），各具選自流感病毒吸附抑制劑、M2抑制劑、IMP脫氫酶抑制劑、RNA聚合酶抑制劑、流感特異性干擾性低聚核苷酸、和神經胺酸苷酶抑制劑所組成的群組中之三種不同的作用機制。於該三重組合中可添加一或更多種附加的抗病毒劑（如第四種抗病毒劑，其具有不同於該三重組合的三種機制或相同於三重組合所具諸機制之一的作用機制）。本文提及的特定抗病毒劑（如金剛胺、奧斯他偉、等）也包括該等抗病毒劑的藥學上可接受之鹽（如，鹽酸金剛胺、磷酸奧斯他偉、等等）。

該等抗病毒劑較佳係以經例示針對病毒載量、徵候、疾病持續期等的減少、耐藥性株的防止等方面有加成性或

增效性之相對比例和劑量來投予。增效性 (Synergy) 為組合物的效益大於組合中每一藥物以單劑使用的效益之累積值的情況 (Prichard and Shipman, Antiviral Res. (1990) 14:181-206) 。抗病毒劑藥物增效性的測量方法述於後文的實施例中，且為技藝中一般所知者 (參閱，例如，Schinazi et al., Antimicrob Agents Chemother. (1982) 22:499-507；及 Prichard and Shipman, 上文；及 Prichard et al., Antibicrob Agents Chemother (1993) 37:540-545；每一者都以引用方式納入本文) 。圖5繪出得自後文實施例1B中所述實驗的數據之三維增效標繪圖；其分析係使用前文所述之 Prichard et al. (1993) 所述方法作成者。

增效量的抗病毒劑之使用提供比現行單一療法所用者更大的效益及／或可允許較低量的一或多種所用的藥物，藉此導致對病患較少的副作用且促成從有限量主體藥物的更多治療劑量之產生。於一特定具體實例中，該組合可以使一或多種流感病毒株對至少一種抗病毒劑的敏感性比病毒對以單一療法使用的藥物之敏感性增加至少2-倍、5-倍、10-倍、20-倍、50-倍或100-倍。例如，在一種藥物因為單一療法對抗流感病毒經試管內檢驗測定出有1.0微克/毫升的 EC_{50} 時，且在與兩種別的抗病毒劑組合使用時具有0.01微克/毫升的 EC_{50} 值，則該組合即可增加該流感病毒對藥物的敏感性至少100-倍。較佳者，組合中二或所有三種藥物的敏感性經改善至少2-倍、5-倍、10-倍、20-倍、50-倍或100-倍。後文的實施例1B敘述一種試管內檢定，

用於使用 H3N2 流感病毒測定藥物敏感性之增加。相同的檢定可用來測量對其他流感株的藥物敏感性。在沒有增效性時，抗病毒劑的組合可因組合仍內每種藥物的加成性貢獻及沒有添加毒性的組合整體效益而獲益。

三重組合的使用相較於先前單一療法可明顯地減低抗藥株產生的概率。這在大流行或區域性爆發中的流感治療上特別有利。另外，該三重組合可用來治療被耐藥性流感病毒感染或有曝露風險的人類患者。因為臨床醫師通常無法即時獲得快速的病毒基因定型以便其根據抗藥性數據分析進行合適的藥物選擇，所以本發明提供在即使沒有此等數據下，廣泛且有效的抗病毒範圍。於特定具體實例中，抗藥性流感病毒會抗拒所用組合中的一種藥物。令人訝異者，用該三重組合物治療可對該抗藥性病毒提供比相同情況但排除以病毒有抗性的藥物進行單一療法之治療時提供更大的抗流感效用。使用標準醫療程序來評估病患被抗藥性病毒感染或有曝露風險之可能性（如，透過 CDC Health Alerts 的指導，等等）。

較佳的是，該組合物中的各藥物係在流感病毒生命循環中的不同階段具有活性。例如，流感病毒吸附抑制劑和 M2 抑制劑係在生命循環的開始具有活性；IMP 脫氫酶抑制劑和 RNA 聚合酶抑制劑係在生命循環的中間具活性；且干擾性低聚核苷酸和神經胺酸苷酶抑制劑係在生命循環的終端具有活性。

流感病毒吸附抑制劑的例子包括血球凝集素-特異性

單株抗體 (hemagglutinin-specific monoclonal antibodies) (參閱如 , Palladino et al., J Virol. (1995) 69: 2075-81) 、 聚金屬氧酸鹽 (polyoxometalates) (參閱如 , Shigeta et al., Antimicrob Agents Chemother. (1997) 41: 1423-7) 、 硫酸化多醣、唾液酸酶融合蛋白 (如 , Fludase) 、 與唾液的 O-糖苷 (參閱 , 如 , Guo et al., Glycobiology (2002) 12: 183-90) 。此等和其他的流感病毒吸附抑制劑都是技藝中已知者 (參閱 , 如 , Combating the Threat Of Pandemic Influenza: Drug Discovery Approaches, Ed. Paul F. Torrence, John Wiley And Sons Ltd (2007), 其以引用方式併入本文) 。

M2抑制劑的例子包括胺基金剛烷化合物諸如金剛胺 (1-胺基金剛烷) 、金剛乙胺 (1- (1-胺基乙基) 金剛烷) 、螺 [環丙烷 - 1,2'-金剛烷] - 2-胺、螺 [吡咯啉 - 2,2'-金剛烷] 、螺 [哌啶 - 2,2'-金剛烷] 、2- (2-金剛烷基) 哌啶、3- (2-金剛烷基) 吡咯啉、2- (1-金剛烷基) 哌啶、2- (1-金剛烷基) 吡咯啉、及 2- (1-金剛烷基) - 2-甲基 - 吡咯啉 ; 及 M2-特異性單株抗體 (參閱 , 如 US 20050170334 ; 及 Zebedee and Lamb, J Virol. (1988) 62: 2762-72) 。於一較佳具體實例中 , 在三重組合中的其中一種抗病毒劑為金剛胺或金剛乙胺。

IMP脫氫酶抑制劑的例子包括利巴韋林、韋拉米啉 (利巴韋林的前藥) -和美利美波 (merimepodib) (VX-497) ; 參閱 , 如 , Markland et al., Antimicrob Agents

Chemother. (2000) 44:859-66)。

於用在本文中時，術語“RNA聚合酶抑制劑”係指一種抗病毒劑，其可抑制病毒RNA聚合酶複合物或其次單元之一（即，PB1、PB2和PA）的聚合酶、蛋白酶、及／或核酸內切酶的活性。範例RNA聚合酶抑制劑包括抗病毒性核苷類似物諸如利巴韋林、韋拉米啉、6-氟-3-羥基-2-吡嘰羧醯胺（T-705）、2'-去氧-2'-氟鳥嘌呤核苷、吡啶吡喃菌素（pyrazofurin）、3-脫氮鳥嘌呤、卡伯丁（carbodine）（參閱，例如Shannon et al., *Antimicrob Agents Chemother.* (1981) 20:769-76）、及環戊基胞嘧啶（參閱，例如Shigeta et al., *Antimicrob Agents Chemother.* (1988) 32: 906-11）；及核酸內切酶抑制劑氟他亞胺（flutimide）（參閱例如Tomassini et al., *Antimicrob Agents Chemother.* (1996) 40: 1189-93）。於一較佳具體實例中，該三重組合中的其中一種抗病毒劑為利巴韋林或韋拉米啉。

流感特異性干擾性低聚核苷酸的例子包括siRNAs（參閱例如Zhou et al., *Antiviral Res.* (2007) 76: 186-93）、反義低聚核苷酸、硫代磷酸酯低聚核苷酸、核糖酵素（ribozymes）（參閱例如Draper美國專利第6,258,585號）、嗎啉低聚物（morpholino oligomers）和肽核酸（參閱，例如，Schubert and Kurreck, *Handb Exp Pharmacol.* (2006) 173:261-87）。

神經胺酸苷酶抑制劑的例子包括奧斯他偉、羧酸奧斯

他偉（GS4071；參閱例如 Eisenberg et al., *Antimicrob Agents Chemother.* (1997) 41: 1949-52）、札那米韋、皮拉馬韋（RWJ-27021；BXC-1812、BioCryst）、2,3-二脫氫-2-脫氧-N-乙醯基神經胺酸（DANA）、2-脫氧-2,3-脫氫-N-三氟乙醯基神經胺酸（FANA）、A-322278、及 A-315675（參閱 Maring et al., 美國專利第 6,455,571 號、及 Kati et al., *Antimicrob Agents Chemother.* (2002) 46: 1014-21）。於一較佳具體實例中，三重組合中的其中一種抗病毒劑為奧斯他偉、皮拉馬韋、或札那米韋。

於一具體實例中，第一種抗病毒劑為 M2 抑制劑，較佳者金剛胺；第二種抗病毒劑為抗病毒核苷類似物，較佳者利巴韋林或韋拉米啉；且第三種抗病毒劑為神經胺酸苷酶抑制劑，較佳者奧斯他偉或札那米韋。於另一具體實例中，第一種抗病毒劑為金剛胺或金剛乙胺；第二種抗病毒劑為利巴韋林或韋拉米啉，且第三種抗病毒劑為奧斯他偉、羧酸奧斯他偉、皮拉馬韋、或札那米韋。

該組合的每一種抗病毒劑係使用適合該特別藥劑的一或多種投予途徑投予（如經口、非經腸、吸入、透皮、鼻內、經胃投予（如通過 G-、NG-、J-、等饋入管）、等等）。於多個具體實例中，該等抗病毒劑係經製備用於經口投予及／或經胃投予（如通過饋入管），且呈液體、糖漿、懸浮液、片劑、膠囊、珠粒（膠囊內）或珠粒（小藥囊內）。於某些具體實例中，至少一種抗病毒劑係經由一種

投予途徑（如非經腸地）投予，且至少一種抗病毒劑係以另一種投予途徑投予（如經口或吸入）。

於經口投藥具體實例中，一或多種抗病毒劑可提供成立即釋放（IR）形式或延長釋放（ER）形式。ER劑型（於技藝中也稱為“控制釋放”、“持續釋放”及“調節釋放”劑型）的製備係熟知者。適當的M2抑制劑ER劑型經載於USSN 11/285,905和USSN 11/399,879中，兩者皆為Went et al.，所有，彼等的內容皆以引用方式併入本文。該等抗病毒劑可用分開的調合物，同時或依序地投予。或者，可將二或多種抗病毒劑提供為在單一劑型中的組合組成物。

在治療呈現嘔吐及／或腹瀉徵候之病患的確診流感病毒感染時，特佳者為非經腸投予，因經口投予可能不會有效地快速達到合宜的抗病毒劑血漿濃度。非經腸投予較佳係選自靜脈內注輸、靜脈內注射、或肌肉內注射。最佳者為靜脈內注輸。非經腸投予用的較佳套組包括M2抑制劑（金剛胺或金剛乙胺）、抗病毒核苷類似物（利巴韋林或韋拉米啉）、及隨意地神經胺酸苷酶抑制劑（奧斯他偉、羧酸奧斯他偉、或札那米韋），彼等係與藥學上可接受的載劑一起在單一藥學組成物中非經腸地投予。於其他具體實例中，係將M2抑制劑、抗病毒核苷類似物，及隨意地神經胺酸苷酶抑制劑，以分開的劑型非經腸地投予。於某些具體實例中，該M2抑制劑、抗病毒核苷類似物、及若含有時之神經胺酸苷酶抑制劑中至少一者，於初始以冷凍

乾燥組成物形式提供，而於非經腸投予之前用藥學上可接受的載劑予以重組。於某些具體實例中，該 M2 抑制劑、抗病毒核苷類似物及若含有時之神經胺酸苷酶抑制劑係分別於初始提供於分開的容器內，且於其後，在非經腸投予之前與藥學上可接受的載劑組合。於某些具體實例中，諸抗病毒劑之一可提供成冷凍乾燥形式，而與一種其他抗病毒劑的液體調合物重組。

三重組合的每一種藥物之血漿濃度較佳地係維持在合宜的 C_{min} 與 C_{max} 之間達至少 24、48、72、96、120、144 或 168 連續小時。可使用例行性臨床實驗經由各種服藥法來測定一病患群的平均 C_{min} 、 C_{max} 、與 C_{mean} 血漿濃度。治療持續期典型地為 5—10 天治療、或直到病毒從病患廓清為止。用於預防時，所投予的抗病毒劑之每日劑量典型地為用於治療者之 50% 且在二或更多週，典型地多達 6 週或更多週的過程內投予，或直到感染風險消除為止。

於下文中將針對特定抗病毒劑及抗病毒劑組合的用途，及彼等所用劑量和濃度進一步例示本發明。於下文中沒有進一步例示的其他抗病毒劑之適當劑量和濃度可以使用文獻中可取得的資訊及經由例行性實驗操作予以決定，諸如在下面的實施例中所述及在技藝中一般所知者。

於本發明一特定具體實例中，三重組合的第一種抗病毒劑為金剛胺或金剛乙胺，其投予病患的量為維持金剛胺或金剛乙胺的血漿濃度在 0.05 微克/毫升 (C_{min}) 至 5.0 微克/毫升 (C_{max})，較佳者 0.1 至 3.0 微克/毫升，更佳者 0.1

至 1.5 微克 / 毫升，且最佳者 0.3 至 1.5 微克 / 毫升之間至少 48 連續小時。合宜的血漿濃度可經由以 5 至 500 毫克 / 天、20 至 250 毫克 / 天、100 至 800 毫克 / 天、100 至 600 毫克 / 天、200 至 700 毫克 / 天、或 200 至 500 毫克 / 天之量非經腸地或經口地投予金剛胺或金剛乙胺而達到。金剛乙胺的特佳每日口服劑量為從約 50 – 400 毫克 / 天、75 – 300 毫克 / 天、100 – 250 毫克 / 天、或 100 – 200 毫克 / 天。

於某些具體實例中，範例的金剛胺和金剛乙胺口服劑型係每劑型含有至少約 25、50、75、100、125、150、175 或 200 毫克且至多達約 75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、350 或 400 毫克。一、二、三或四份該等劑型可每天投予一或二次用以預防或治療。所得每日劑量可為每天至少 25、50、75、100、125、150、175 或 200 毫克且至多達約 75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、400、450、500、550、600、650、700、750 或 800 毫克 / 天。於一範例治療中，病患自行投予兩份 125 毫克金剛胺 ER 單位劑型（如膠囊或片劑），每 12 小時（即 BID）投予而達總計約 500 毫克 / 天的金剛胺，典型地係與利巴韋林組合服用，如後文所述者。於此例中，其預防劑量為一份 125 毫克 ER 劑型 BID。

對於金剛胺或金剛乙胺 200 毫克 / 天或更多者之經口投予，較佳者為 ER 調合物，因彼等可促成較低的 C_{max}/C_{min} 比例，由是使 M2 抑制劑濃度保持在高於 ED_{50} 同時使毒性最小化之時間得以最佳化。於較佳 ER 調合物中，金剛胺

或金剛乙胺具有一小時內小於約70重量%，二小時內小於約90重量%，6小時內大於40重量%及12小時內大於約85重量%的試管內溶解數據變化，其係使用USP第2類（漿型）溶解系統，在50rpm， $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 的溫度，使用500毫升水作為溶解介質測量者。進一步較佳的金剛胺或金剛乙胺ER調合物為具有一小時內小於20重量%，二小時內小於約50%，6小時內大於約40%，且12小時內大於約90%之按上述測量的試管內溶解數據變化者。此種溶解率的減低可以有利地減低活性劑血漿濃度的劑間變異性或改善活性劑的耐受性，尤其是在以BID或QD投予之時。於某些具體實例中，金剛胺或金剛乙胺係呈口服劑型且具有至少4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20小時之 T_{max} 。

於一特定具體實例中，病患係以1至50毫克/小時、3至40毫克/小時、或5至30毫克/小時之速率經靜脈內注輸投予金剛胺至少48、72、或96連續小時。

於本發明一具體實例中，該三重組合的第二種抗病毒劑為利巴韋林或韋拉米啉。於一較佳具體實例中，利巴韋林或韋拉米啉係與金剛胺或金剛乙胺一起以上文所述之量投予。利巴韋林或韋拉米啉係以達到0.1微克/毫升（ C_{min} ）至10.0微克/毫升（ C_{max} ），0.5至8微克/毫升、0.5至5微克/毫升、1至6微克/毫升、1至4微克/毫升、2至6微克/毫升、2至4微克/毫升、0.01至2微克/毫升、或0.2至2微克/毫升之血漿濃度至少48、72或96連續小時之量投予病患

。合宜的血漿濃度可經由以 50 至 2400 毫克 / 天、50 至 2000 毫克 / 天、50 至 1600 毫克 / 天、100 至 1200 毫克 / 天、400 至 800 毫克 / 天、50 至 600 毫克 / 天、75 至 500 毫克 / 天、或 75 至 200 毫克 / 天的量非經腸或經口地投予利巴韋林而達到。於一較佳具體實例中，係以低每日劑量投予利巴韋林或韋拉米啉，使得在與金剛胺或金剛乙胺及神經胺酸苷酶抑制劑諸如奧斯他偉、皮拉馬韋、或札那米韋組合投予時具有加成或增效作用。該低劑量典型地為約 10 – 800 毫克 / 天、25 – 600 毫克 / 天、50 – 600 毫克 / 天，且較佳者為約 75 – 500 毫克 / 天。於一範例治療中，病患自行投予一份 160 毫克利巴韋林單位劑型，BID，共 320 毫克 / 天的利巴韋林。

於一特定具體實例中，係以至少約 10、25、30、40、50、75、100、125、150、175 或 200 毫克每劑型且高達約 150、175、200、250、300、350、400、450 或 500 毫克每劑型的量經口投予利巴韋林或韋拉米啉。可用一、二、三或四份該劑型每天投予一或二次用以預防或治療。所得每日劑量可為至少 10、25、30、40、50、75、100、125、150、175 或 200 毫克每天且至高達約 100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、1200、1600、或 2000 毫克 / 天。於一範例治療中，病患係自行投予 2x200 毫克劑型 BID 共 800 毫克每天。此外，於此例中，預防劑量為 1x200 毫克劑型 BID。

利巴韋林或韋拉米啉（及隨意地一或兩種其他抗病毒

劑) 可於初始以負荷劑量 (loading dose) 投予, 且於其後以每日維持劑量投予, 其中該負荷劑量為該每日維持劑量的約 1.5 至約 3 倍。該負荷劑量可用與後續維持劑量相同或不同的途徑投予。負荷劑量較佳地係非經腸或經口投予, 且最佳者係非經腸地投予。該負荷劑量較佳係經由靜脈內注輸、靜脈內注射、或肌肉內注射投予。採用靜脈內注輸時, 可在注輸到病患的第一靜脈內注輸 (i.v.) 袋中使用較高的抗病毒劑濃度來達到該負荷劑量。或者, 初始 i.v. 注輸袋可具有與後續 i.v. 袋相同的活性劑濃度, 但以增加的注輸速率投予 (如 3-6 小時相對於 8 小時)。

於一特定具體實例中, 病患係以 5 至 200 毫克/小時、10 至 150 毫克/小時、15 至 100 毫克/小時、或 20 至 80 毫克/小時的速率經由靜脈內注輸利巴韋林或韋拉米啉至少 48、72 或 96 連續小時。

於本發明一特別具體實例中, 係用利巴韋林或韋拉米啉與金剛胺和奧斯他偉一起投予以治療對金剛胺或奧斯他偉單一療法有抗性之流感病毒。

於本發明一具體實例中, 該三重組合的第三種抗病毒劑為選自奧斯他偉、羧酸奧斯他偉、札那米韋、和皮拉馬韋所組成的群組中之神經胺酸苷酶抑制劑。奧斯他偉和札那米韋為特佳者。該神經胺酸苷酶抑制劑, 較佳者奧斯他偉或札那米韋, 係以可達到 0.001 至 5 微克/毫升、0.02 微克/毫升至 5 微克/毫升、0.1 至 3 微克/毫升、0.1 至 1 微克/毫升、0.3 至 3 微克/毫升、0.3 至 1 微克/毫升、0.001 至 0.1 微克/

毫升、或0.0001至0.01微克/毫升之間的血漿濃度至少48、72或96連續小時之量投予病患。合宜的血漿濃度可經由以10至150毫克/天、10至50毫克/天、50至100毫克/天、75至150毫克/天、150至300毫克/天、或100至500毫克/天的量非經腸或經口地投予奧斯他偉而達到。札那米韋典型地係以25－150毫克/天，較佳者40－100毫克/天的量投予。

於一較佳具體實例中，係以低每日劑量投予神經胺酸苷酶抑制劑，其在與金剛胺和利巴韋林或韋拉米啉組合投予時具有加成或增效性作用。於特定具體實例中，係當病患體內維持0.15－1.5微克/毫升的金剛胺、0.0001－0.01微克/毫升的奧斯他偉、和0.6－6微克/毫升的利巴韋林之血漿濃度至少48、72或96連續小時的時候達到增效作用。達到此等血漿濃度的特定劑量係使用例行性計算予以決定且以臨床實驗予以確定。奧斯他偉的低劑量典型地為約1－50毫克/天，較佳者約1－25毫克/天，且更佳者為約2.5－10毫克/天。於一範例治療中，病患以QD或BID自行投予25毫克奧斯他偉單位劑型。於較佳具體實例中，係以任何上述劑量的奧斯他偉與任何上述量的金剛胺和利巴韋林組合服用。於一特定具體實例中，係以25毫克奧斯他偉與160毫克金剛胺和160毫克力巴韋林（以分開的單位劑型，或組合單位劑型）一起皆以QD或BID服用。於另一特定具體實例中，係以75毫克奧斯他偉QD或BID服用配合100毫克金剛胺QD或BID及600毫克力巴韋林QD或BID。

於一特定具體實例中，病患係以0.1至20毫克/小時、

0.4至7毫克/小時、1至7毫克/小時、1至5毫克/小時、或2至7毫克/小時的速率經由靜脈內注輸投予奧斯他偉至少48、72或96連續小時。合宜的札那米韋血漿濃度可經由以5至250毫克/天、10至200毫克/天、或25至150毫克/天的量非經腸地投予而達到。於一特定具體實例中，係以0.1至10毫克/小時、0.4至7毫克/小時、或1至5毫克/小時經由靜脈內注輸投予病患札那米韋至少48、72或96連續小時。

於一特定具體實例中，係以1至75毫克/天、1至50毫克/天、1至25毫克/天、10至150毫克/天、50至100毫克/天、75至150毫克/天、或150至300毫克/天的量經口投予病患奧斯他偉。於多個具體實例中，根據本發明，若含有時，奧斯他偉的投予量可為至少約1、2、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、75、80、90、100、110、120、130、140或150毫克每劑型且至多達約75、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200毫克每劑型。一、二、三或四份該劑型可每天投予一或二次用於預防或治療。所得每日劑量可為至少1、2、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、75、80、90、100、110、120、130、140或150毫克每天且至多達約75、100、120、140、150、160、180、200、220、240、250、260、280或300毫克每天。於一範例治療中，病患係自行投予75毫克劑型BID，共約150毫克每天；用於預防時，該劑量為75毫克每24小時服一次（QD）。

除了三重抗病毒療法之外，可給病患施以輔助療法以

增強自然抗病毒反應。範例輔助療法包括用干擾素、聚乙二醇化干擾素、維生素 D（參閱，如 Cannell et al., *Epidemiol Infect.* (2006) 134: 1129-40）、香葉草基香葉草基丙酮（參閱，如 Unoshima et al., *Antimicrob Agents Chemother.* (2003) 47: 2914-21）、聚 ICLC（poly ICLC）（參閱如 Wong et al., *Antimicrob Agents Chemother.* (1995) 39: 2574-6）、Ampligen[®]、和 CpG-低聚脫氧核苷酸（參閱如 Lopez et al., *Vet Immunol Immunopathol.* 2006 Nov 15; 114 (1-2): 103-10）。此等輔助療法對於流感的預防特別有益。不過，對於發作中的流感傳染的治療，可能需要避開某些輔助療法（如干擾素治療）。但可用抗病毒劑配合抗-免疫/抗-發炎治療諸如皮質類固醇（如甲基去氫皮質醇（methylprednisolone）、氫皮質酮、等）或他汀類（statins）（如阿伐他汀（atorvastatin）、辛伐他汀（simvastatin）、等）以減低“細胞激素風暴（cytokine storm）”之可能性。

本發明的另一方面為一種組成物及其用於人類病患的流感之治療或預防上之用途。於多個具體實例中，該組成物係經製備成液體、糖漿、懸浮液、片劑、膠囊、珠粒（於膠囊內）或珠粒（於小藥囊內）之形式供經口、非經腸、或胃部投予（如通過饋入管）所用。

於一特定具體實例中，該組成物包含金剛胺或金剛乙胺，及利巴韋林或韋拉米啉，及隨意地，奧斯他偉，於單一劑型中，供經口、胃或非經腸投予所用。於一特定具體

實例中，一單一劑型包含任一上述量（即，25、50、75…300毫克）的金剛胺組合著任一上述量（即25、50、75…500毫克）的利巴韋林與隨意地，任一上述量（即25、30、40…200毫克）的奧斯他偉。於一具體實例中，該組成物包含利巴韋林與較佳地具有上述試管內溶解數據變化及／或Tmax的ER金剛胺之組合。

於一具體實例中，該組成物包含10至60重量百分比（重量％）、25至50重量％、或50至75重量％的金剛胺或金剛乙胺；和30至80重量％、50至75重量％、或25至50重量％的利巴韋林或韋拉米啉，其中諸重量百分比係以組成物中的諸活性劑之總重量為基準。該組成物可進一步包含0.5－30重量％的奧斯他偉。於較佳具體實例中，該組成物包含，在與神經胺酸苷酶抑制劑諸如奧斯他偉、皮拉馬韋或札那米韋的三重組合中用來治療或預防流感時，展現出加成或增效作用的量之金剛胺和利巴韋林。

用於非經腸投予時，該組成物可呈裝在管瓶中的冷凍乾燥粉末或無菌液體形式。該管瓶可配置一橡膠隔板讓注射針刺入以重組或抽取管瓶的內容物。

用於經口投予時，該組成物可呈單位劑型諸如膠囊或片劑。一種經口投予用的範例單位劑型包含25－125毫克或150－300毫克金剛胺，隨意地呈ER形式，和50－200毫克利巴韋林，於片劑或膠囊之中。本發明一種劑型包含160毫克ER金剛胺HCL和120毫克IR利巴韋林。另一範例劑型為包含160毫克金剛胺和160毫克利巴韋林，及75毫克奧

斯他偉的膠囊。

本發明另一方面為套組，其包含 M2 抑制劑（如金剛胺或金剛乙胺）、抗病毒核苷類似物（如利巴韋林或韋拉米啉）及隨意地神經胺酸苷酶抑制劑（如皮拉馬韋、札那米韋、或奧斯他偉）。該套組中的抗病毒劑可提供在分開的劑型中，再共包裝在一起，此舉可使按適當治療量投予需要的患者之容易度最大化。

於一特定具體實例中，該套組包括小藥囊，其中裝有一或多種活性劑。該小藥囊可裝著適合經口、經腸或胃投予（如通過 G-、NG-、或 J-管）的單位劑量之活性劑珠粒。

在以供經口投予的套組形式提供時，該等抗病毒劑可於泡殼包裝中提供。個別泡殼中可裝著一種、或二種、或全部三種抗病毒劑。在以泡殼包裝提供時，較佳者在每一投藥間隔提供的抗病毒劑都分開地鑑別 - 此可經由將每一劑的所有劑型裝在單一泡殼內，或若包裝在分開的泡殼中時，將裝著每一劑的劑型之泡殼分組或識別為一組，如經由在泡殼周圍印刷等而完成。典型地，該套組包括使用說明。於某些具體實例中，該套組可包括在第一包裝內的一或多個 M2 抑制劑（如金剛胺）和抗病毒核苷類似物（如利巴韋林）之容器，且於第二分開的包裝中的神經胺酸苷酶抑制劑容器。例如，該套組可包括共包裝在第一泡殼包裝中的金剛胺和利巴韋林，及在第二泡殼包裝中的 75 毫克奧斯他偉膠囊。此等套組可經由將 TAMIFLU® 的泡殼包裝

與包著利巴韋林和金剛胺的泡殼包裝共包裝在一起而製備。於本發明另一套組中，使用整個供給的TAMIFLU[®]（如，政府的必需品儲備）作為奧斯他偉的來源。將TAMIFLU[®]膠囊排空，隨意地重新檢驗儲存壽命穩定性，然後以少於75毫克/膠囊（如10、25、35、50毫克）的量重新封裝，且與加成或增效量的利巴韋林和金剛胺共包裝。延長奧斯他偉的儲存壽命及減低流感治療或預防所需的每日劑量具有大幅擴充政府對大流行性感冒的抗病毒治療儲備品之效益。

於一具體實例中，套組包含以複數個分開的口服劑型提供之金剛胺和利巴韋林，每一金剛胺劑型包含75－250毫克的金剛胺且每一利巴韋林劑型包含50－400毫克的利巴韋林。於一特定具體實例中，套組可包括一或多個包著一或多個劑型的泡殼包裝，每一劑型包含125毫克呈延長釋放劑型的鹽酸金剛胺；及一或多個包含200毫克利巴韋林的劑型。包裝中的泡殼可經排列或標誌使得每一類劑型之一可每日投予一或二次。或者，泡殼中的劑型可經排列以表明一金剛胺劑型應每日投予二次且一利巴韋林劑型應每日投予一次，或可將泡殼中的劑型安排成表明應每日投予一次二金剛胺劑型和一利巴韋林劑型。隨意地，泡殼包裝可經配置成包括一或多個包著75毫克奧斯他偉的劑型，彼等經類似地配置或標誌以每日投予一或二次。附圖中的圖1和圖2示出代表性配置。或者，該套組可經格式化以使其與市售神經胺酸苷酶抑制劑（如TAMIFLU[®]）的輔助使

用最佳化。

於另一具體實例中，套組可提供成包括一或多個泡殼包裝，其中每一泡殼包裝包含一或多組泡殼且於每組泡殼的一個泡殼內，裝著一或二份片劑或膠囊劑型，各含60至300毫克呈延長釋放調合物的金剛胺，且一泡殼裝著一或二份包含25至200毫克利巴韋林的片劑或膠囊劑型。在一泡殼包裝內的組數或一套組內提供的組數可從一變異到約5、7、10、14、15、20、21、28、30、40、42、或60。隨意地，該套組包括每日投予一或二次之指示。

另一用於將金剛胺與利巴韋林一起經口投予用的範例套組包含呈立即釋放或延長釋放形式的80毫克、180毫克、或330毫克金剛胺單位劑型；及330毫克或660毫克利巴韋林單位劑型。於一範例治療中，係對病患投予660至2400毫克RBV和360至660毫克金剛胺作為第一劑（如第1天上午）；其後（如第2天上午至第10天）對病患投予660至1320毫克的RBV和180至660毫克金剛胺，每日一次（QD）。

在以非經腸治療用的套組形式提供時，該組合中的二或多種抗病毒劑係以適合非經腸投予用的形式提供。例如，抗病毒劑可經個別地調配或共調配後，裝填在適當的容器諸如注射筒、針藥瓶、或管瓶之中。活性劑可提供成冷凍乾燥組成物形式裝在管瓶內，且在非經腸投予之前用藥學上可接受的載劑予以重組。於其他具體實例中，可將活性劑提供成液體形式，裝在容器內，其可不經稀釋就投予

（如用於 i.v. 或 i.m. 大丸劑投予），或者加到 i.v. 注輸袋內。於某些具體實例中，可將一種抗病毒劑以冷凍乾燥形式提供，其在投予病患之前，用在套組中提供的另一種抗病毒劑液體形式予以重組。於某些具體實例中，將 M2 抑制劑（如金剛胺或金剛乙胺）、抗病毒核苷類似物（如利巴韋林或韋拉米啉），與若含有時的神經胺酸苷酶抑制劑（如奧斯他偉、札那米韋、或皮拉馬韋）分別置於個別容器內，且於其後，在非經腸投予之前，將諸活性劑與藥學上可接受的載劑組合。每一容器可裝單位劑量的活性劑，且每一套組可含治療個別病患至少 12、24、48 或 72 小時的足數個容器。該套組可具有經鮮明標誌的容器用以裝載負荷劑量的一或多種活性劑，加上說明指示該鮮明標誌容器為在起始病患治療時所首次使用者。或者，可將負荷劑量分開包裝且可具有分開的使用指示。經口治療用的範例套組在下面實施例 5－9 中有進一步詳細說明。非經腸投予用的範例套組在下面實施例 11 中予以說明。

【實施方式】

實施例 1A：於經 A/Albany/1/98（H3N2）感染 MDCK 細胞中，在燒瓶內培養下，金剛胺、奧斯他偉、和利巴偉林，單獨地及在二重和三重組合中，抗病毒活性的劑量反應研究

吾人實施的實驗係經設計用於評定金剛胺、奧斯他偉和利巴韋林在抑制 A/Albany/1/98（H3N2）病毒複製中的

抗病毒活性之劑量反應。實驗的目標為展示相對於無藥物之病毒負載（viral load）的減少及二重和三重組合相對於單一療法之增效作用。

使用每一藥物以單一療方式在劑量評等研究中展示出每一藥物的 EC_{25} 、 EC_{50} 、和 EC_{75} （此處， EC_{50} ，為在 72 小時減少 50% 病毒之藥物濃度）。概述之，以變異劑量的成分添加到使用先前所述方法在燒瓶內生長之 MDCK 細胞（Smee et al., *Chemotherapy* (2002) 48: 88-93）。藥物添加 30 分鐘後，於每一孔中以 0.001 PFU 每細胞的感染倍數（multiplicity of infection）加入病毒。~ 24–78 小時之後，取出每一孔的細胞外病毒介質，以 3,200g 離心 5 分鐘，且滴定病毒。結果提供於表 1A 中。

表 1A

藥物	抑制程度	試管內 C	目標血清 C
金剛胺	EC_{25}	0.054 微克/毫升	0.288 μ m
金剛胺	EC_{50}	0.091 微克/毫升	0.480 μ m
金剛胺	EC_{75}	0.153 微克/毫升	0.815 μ m
奧斯他偉	EC_{25}	0.025 微克/毫升	0.080 nM
奧斯他偉	EC_{50}	0.050 微克/毫升	0.160 nM
奧斯他偉	EC_{75}	0.075 微克/毫升	0.240 nM
利巴韋林	EC_{25}	0.310 微克/毫升	0.760 μ M
利巴韋林	EC_{50}	0.420 微克/毫升	1.030 μ M
利巴韋林	EC_{75}	0.615 微克/毫升	1.500 μ M

每一種藥物都單獨地及於所有可能的二重和三重組合針對組織培養物中的病毒複製之加成及／或增效性作用檢

驗 EC_{25} 、 EC_{50} 、和 EC_{75} 濃度，總共檢驗 64 種狀況（即，無藥物、9 種單獨處理、27 種二重組合處理、及 27 種三重組合處理）。概述之，將 MDCK 細胞在燒瓶中單層生長，於培養物中加入藥物，且透過以一感染倍數（MOI）導入 A/Albany 病毒感染該細胞，亦即，感染病毒粒子對被感染細胞的數目之比例為 0.001 PFU 每細胞。維持培養 ~ 48 小時或直到單層中有明顯細胞病變效應為止。於離心後，以 3×500 微升液份供 $TCID_{50}$ 、PFU、和 NA 分析用及 1×200 微升供 QPCR 用之形式貯存在 $-70^{\circ}C$ 。

使用 MacSynergy II 軟體（如 Prichard et al., *Antimicrob Agents Chemother* (1993) 37: 540-545 所述）測定藥物組合。若其實際病毒複製之抑制大於所計算的抑制率，則判定為具增效性。對於金剛胺與利巴韋林及金剛胺與奧斯他偉的二重組合看到強增效性，且係在可導致在人體中較少不良副作用的充分低濃度下。此外，於金剛胺在 EC_{25} 和 EC_{50} 下的三重組合也展示出在可減少或避免副作用之濃度下的強增效作用。

實施例 1B：在 A/Sydney/05/97 H3N2 感染的 MDCK 細胞中，金剛胺、奧斯他偉、利巴韋林組合的抗病毒活性之劑量反應研究

此研究的目標為展示金剛胺、奧斯他偉和利巴韋林三重組合相對於無藥物減少病毒負載的效應及顯現出相對於單一療法的增效作用。除了下面提及者之外，所用方法與

實施例 1A 中所用者相同。

將 MDCK 細胞在 96-孔板中以單層形式生長且透過以 0.01 PFU 每細胞的 MOI 導入 A/Sydney/05/97 H3N2 病毒予以感染。藥物係以 216 種可能組合中之一者以下述濃度添加：0、0.032、0.1、0.032、1.0、和 3.2 微克/毫升的金剛胺；0、0.001、0.0032、0.01、0.032 和 0.1 微克/毫升的奧斯他偉；及 0、0.032、0.1、0.32、1.0 和 3.2 微克/毫升的利巴韋林。

使用上文所述之 Prichard and Shipman (1990)，及 Prichard et al., (1993) 中所述之三維分析法來檢視圖 5 中所繪示之數據。金剛胺與利巴韋林或奧斯他偉的二重組合展示出增效性，而奧斯他偉與利巴韋林的二重組合則不具增效性。於下列濃度範圍看到增效性：金剛胺，0.1–1 微克/毫升；利巴韋林，0.032–1.0 微克/毫升；及奧斯他偉，0.001–0.032 微克/毫升。此等濃度對應於約 50–200 毫克金剛胺，200–600 毫克利巴韋林，和 2.5–25 毫克奧斯他偉之人體每日劑量。金剛胺濃度超過 1 微克/毫升時，因偵測檢定的限制而沒有展示出增效性（即，病毒負載的完全抑制）。

該實驗進一步證明三種藥物組合使用時的增效性交互作用。於使用三重組合時病毒對每一種藥物的敏感性相較於每種藥物單一療法使用時改善 10-倍到超過 100-倍。例如，用金剛胺以 1 微克/毫升濃度單一療法導致約 60% 病毒負載減低率，而大約相同的病毒負載減低率可用 0.1 微克/

毫升的金剛胺組合 0.01 微克 / 毫升的奧斯他偉和 0.32 微克 / 毫升利巴韋林達到，展示出對金剛胺的敏感度之 10-倍增加。用奧斯他偉以 0.1 微克 / 毫升濃度單一療法導致約 50 % 病毒負載的減低率，而 0.001 微克 / 毫升的奧斯他偉與 0.32 微克 / 毫升金剛胺和 0.32 微克 / 毫升利巴韋林的組合導致病毒負載 65 % 減低率，展示出在對奧斯他偉的敏感度上超過 100-倍的增加。用利巴韋林以 1 微克 / 毫升和 3.2 微克 / 毫升濃度單一療法分別導致約 10 % 和 95 % 的病毒負載減低率，而 0.032 微克 / 毫升利巴韋林與 0.32 微克 / 毫升金剛胺和 0.01 微克 / 毫升奧斯他偉的組合導致病毒負載約 95 % 的減低率，展示出對利巴韋林的敏感度上 100-倍的增加。

實施例 1C：於試管內動力學檢定中測定單一療法與組合療法的效力之研究

此研究的目標為在流感 A/Victoria/3/75 (H3N2) 病毒感染的試管內動力學模型中，評定金剛胺、奧斯他偉、和利巴韋林的抗病毒效力。效力係以 CCID50 和 qPCR 測量病毒負載的減低，及經由視覺檢查測定的病毒細胞病變效應 (CPE) 之抑制予以評定。第二目標為測定每一種藥物在單劑與組合劑的形式之最優感染劑量及大約劑量範圍。

表 1C 概述出處理組別。每一組皆以二次重複檢測，且在 MDCK 和 SIAT-1 兩種細胞系中進行。

表 1C：研究設計

組別 *	治療	金剛胺 (微克/毫升)	奧斯他偉 (微克/毫升)	利巴韋林 (微克/毫升)
單劑治療組				
1	無效對照劑	-	-	-
2	金剛胺(0.15)	0.15		
3	金剛胺(0.5)	0.5		
4	金剛胺(1.5)	1.5		
5	奧斯他偉(0.0001)		0.0001	
6	奧斯他偉(0.001)		0.001	
7	奧斯他偉(0.01)		0.01	
8	利巴韋林(0.6)			0.6
9	利巴韋林(2.0)			2.0
10	利巴韋林(6.0)			6.0
組合治療組				
11	組合(0.15/0.0001/0.6)	0.15	0.0001	0.6
12	組合(0.5/0.001/2.0)	0.5	0.001	2.0
13	組合(1.5/0.01/6.0)	1.5	0.01	6.0

^a每組係以重複 (in duplicate)，且都是在 MDCK 和 SIAT-1 兩細胞系中檢驗。

將 MDCK 和 SIAT-1 細胞以 4×10^5 細胞/毫升的細胞密度接種在 T25 燒瓶中總共 5 毫升的生長培養基內。讓細胞黏附到燒瓶過夜，且於隔日檢視燒瓶以驗證細胞處於 ~70% 匯合率。用有或無藥物的 5 毫升感染培養基洗滌細胞一次。

於 T=0，用 A/Influenza/3/75 (H3N2) 以 $\sim 10^1$ CCID₅₀ 毫升/的感染劑量感染該燒瓶。2 小時後，取出培養基且用 5 毫升有藥物的感染培養基洗細胞一次。丟棄洗滌培養基且加入 5 毫升有藥物的新鮮感染培養基。

於 24 小時處，從保溫箱取出燒瓶且目視檢查 CPE。CPE，細胞存活率的指標，係經由以 0 至 4 的標度將燒瓶計分予以定性地評定，其中 4 為最大 CPE。計分為 % 存活率的估測。100 % 死亡的燒瓶經計分為 4。75 % 死亡的燒瓶計分為 3，50 % 為 2，25 % 為 1，且 0 % 為 0。然後從燒瓶中將培養基完全取出且取一液份冷凍供後面以 CCID50 分析法進行病毒負載定量測定作用。用 5 毫升有或無藥物的感染培養基洗細胞單層兩次，再加入 5 毫升有或無藥物的新鮮感為培養基。然後將燒瓶送回保溫箱。於 T=48、72、96、120、144、和 168 小時處，重複上述程序。實施 CPE 評定且對每一樣組於每一時點採取病毒負載定量測定用的樣品。

於最後時點之後，將所有病毒負載樣品解凍且用 CCID50 分析法測定每一時點的病毒負載。將 MDCK 細胞以 4×10^5 細胞每毫升接種到 384-孔板中，每孔體積為 50 微升。使細胞黏附過夜。然後於板中添加 50 微升經系列稀釋的病毒，且將板送回到保溫箱中。於第 3 和第 6 天從保溫箱取出諸板且以目視計分 CPE。6 天之後，將諸板冷凍於 -80°C ，準備供勝格氏定序 (sanger sequencing) 用。

CCID50，經定義為有 50 % 孔洞被感染之劑量，係使用 Karber 計算 (Karber, 1931)，以方程式： $\log \text{CCID50} = L - d(S - 0.5)$ ，計算，此處：L=檢測中所用最低稀釋率的對數值；d=log(稀釋步驟)之間的差值；且 S="陽性" 檢測 (即，顯示 CPE 的培養物) 的比例總和。

在沒有藥物時，無效對照分組在 SIAT-1 與 MDCK 兩細胞系中於感染 48 小時後產生病毒滴度（viral titers）峰值。SITA-1 與 MDCK 兩細胞系具有相似的病毒滴度峰值，在感染後 48 小時，SIAT-1 於 24 小時測量期間產生 $6.75 \log_{10}$ CCID₅₀/0.05 毫升，而 MDCK 細胞產生 $6.25 \log_{10}$ CCID₅₀/0.05 毫升。在 SIAT 細胞中病毒複製顯得比在 MDCK 細胞中較為快；在感染 24 小時後，於 SIAT 細胞中病毒滴度為 $4 \log_{10}$ CCID₅₀/0.05 毫升，而於 MDCK 細胞中為 $2.25 \log_{10}$ CCID₅₀/0.05 毫升。於達到峰值之後，在兩細胞系中的病毒產量都下降。也許，該病毒滴度的下降係因所有細胞被感染且被感染所殺死所致。

在病毒負載與細胞存活率之間有良好的關聯性，其中所有細胞死亡係伴隨著同時發生病毒滴度峰值或其後短暫時刻。例如，對於 SIAT 細胞，無效對照組的病毒負載峰值係在 48 小時處發生，且完全細胞死亡（0% 細胞存活率）也在 48 小時處發生；對於 MDCK 細胞，病毒負載峰值係在 48 小時處發生，而完全細胞死亡係在 72 小時處發生。

用藥物以單劑形式處理在 SIAT 與 MDCK 兩細胞系中於 24 小時處給出病毒負載的劑量相關性抑制。於 24 小時之時點，每一藥物於單劑形式，高劑量下，相較於無效對照組，可在 SIAT 細胞中減少 3—4 logs 的病毒負載且在 MDCK 細胞中減少 2 logs。對於所有三種藥物，呈單劑時，在 24 小時之時點看到的抑制率都不能持續下去，且在後面的時點可偵測到高病毒滴度。如此，沒有一種單劑處理法可成功

地完全抑制病毒複製，雖然在所有情況中，單劑處理可相較於無效對照劑將病毒複製尖峰延後24至48小時。

單劑處理法的細胞存活率數據與病毒負載數據一致：單劑處理能延後但不能抑制細胞死亡。於SIAT細胞中，所有單劑組都在72小時處發生完全細胞死亡，相對於無效對照組，高劑量的每種藥物都將細胞死亡延後24小時。於MDCK細胞中，單劑處理相較於無效對照組將細胞死亡延後最長48至72小時。就細胞存活性而論，最佳的單劑法為0.5微克/毫升劑量的金剛胺，其中感染後144小時之前都未看到實質的細胞死亡。

組合投藥法也顯示出對病毒複製的劑量相關性抑制。於SIAT細胞中，相較於無效對照組，低劑量組合組可將尖峰病毒產生延後24小時，且中劑量組合組可將尖峰病毒產生延後48小時。於兩組中，低劑量和中劑量分別達到6.1和4.9 $\log_{10}$ CCID₅₀/0.05毫升的相當高效價，雖於所有測量時間，病毒負載與時間的相關性都增效地減低大於2-倍。不過，高劑量處理組可在長達感染後168小時的最後時點將病毒產生完全抑制到不可偵測的水平。與病毒產生的完全抑制一致者，高劑量組合組中的細胞也被完全保護免於死亡長到感染後168小時之最後測量時點。於整個研究過程中，在此投藥法下SIAT和MDCK兩細胞系都有100%存活率之事實下，可以判斷在所試高劑量下所有三種藥物的組合都不具細胞毒性，且病毒產生的抑制係因組合中該等藥物的增效性抗病毒效應所致，而非人為細胞毒性的

後果。低和中劑量組合劑量確實可在SIAT細胞中分別延後細胞死亡24和96小時，且在MDCK細胞中分別延後72和96小時。再者，於此等低病毒複製率下，三重組合可完全壓制耐藥性的形成。

因此，三重組合可導致流感病毒生長速率和耐藥性之增效性減低。更特定言之，在使用M2抑制劑（如金剛胺）、神經胺酸苷酶抑制劑（如奧斯他偉、札那米韋）及複製抑制劑（如，利巴韋林）之中，於0.15－1.5微克/毫升金剛胺、0.0001－0.01微克/毫升奧斯他偉、和0.6－6微克/毫升利巴韋林的濃度範圍內，對生長速率有大於2-倍的增效性減低。

實施例2：金剛胺、奧斯他偉、和利巴韋林的三重組合在中空纖維系統中對野生型H3N2流感之影響

吾人設計此實驗，經由使用先前所述方法（Drusano et al., *Antimicrob Agents Chemother* (2002) 46: 464-470）檢測金剛胺、奧斯他偉和利巴韋林的三重組合在中空纖維模型中對病毒複製的影響。單獨及組合的藥物係以穩態濃度經由穩態連續注輸遞送168小時。概述之，將 10^8 MDCK細胞在中空纖維中生長且透過導入 10^2 經流感病毒感染細胞，施加於雙儲器中空纖維系統中的細胞培養基內予以感染。使用野生型A/Albany（H3N2）株進行試驗。培養物係經維持168小時。於T=感染後24、48、72、96、120、144和168小時處，從中空纖維取出樣品且滴定以測

定病毒滴度。於中空纖維的藥物側，執行12個獨立實驗以測試表2中所示藥物組合與濃度。

表 2

分 組	藥 物		
	金 剛 胺 (微 克 / 毫 升)	奧 斯 他 偉 (毫 微 克 / 毫 升)	利 巴 韋 林 (微 克 / 毫 升)
1	0	0	0
2	0.1		
3	1.0		
4		1	
5		10	
6			0.5
7			5
8	0.1	1	0.5
9	0.1	10	5
10	1	1	0.5
11	1	10	0.5
12	1	10	5

在不同時點取出樣品以測定流感病毒的數目。得自不同時點的病毒也用勝格氏法 (Sanger method) 予以定序以測定NA、HA、和M2等基因的序列。三重處理相較於單藥物處理的序列變異性之減低證實三重處理可抑制對任何種藥物的耐性突變株之產生。

金剛胺在低劑量下具有可忽視的影響而於高劑量下可於48小時處使滴度有2－3 log減低；奧斯他偉單獨地在高劑量有～1 log減低；且利巴韋林單獨地在低劑量下具有可忽略的效應而在高劑量下於48小時處有～3 log減低。

所有三種藥物的組合在低劑量下於48小時處導致 $\sim 8 \log$ 的滴度減低，於病毒生長上有4- $\log$ 增效性減低。所有三種藥物的組合在高劑量下，在所有時點都導致增效性且完全的抑制作用（即， $>8 \log$ s）。三重組合因而在下列濃度展現出增效性：金剛胺，0.1–1微克/毫升；奧斯他偉，0.001–0.01微克/毫升；及利巴韋林，0.5–5微克/毫升。此等濃度係對應於約50–700毫克金剛胺、200–2500毫克利巴韋林、和2.5–10毫克奧斯他偉之人類每日劑量。

此外，金剛胺和奧斯他偉的單一療法分組導致可察覺的M2和NA抗藥性，而三重高劑量分組則不會。

實施例3A：金剛胺、奧斯他偉和利巴韋林三重組合對小鼠流感治療之效應

吾人設計此實驗來測定金剛胺、奧斯他偉、和利巴韋林的三重組合在流感傳染小鼠模型中的效應。

將雌小鼠（17–18克）用氯胺酮（ketamine）（100毫克/公斤）經由腹膜內（i.p.）注射予以麻醉。將裝有金剛胺的Alzet滲透泵在病毒挑激前約12小時在小鼠背部中經由皮下途徑以外科方式插置入。於感染時，再用氯胺酮麻醉小鼠。用約 2×10^4 細胞培養物感染劑量（CCID₅₀）的A/Victoria3/75（H3N2）病毒每小鼠於90-微升接種體積中經由鼻內（i.n.）感染彼等。在感染前短暫時間用奧斯他偉和利巴韋林給予第一次經口處理（經由灌食法），然後繼續7連續日中每一次（12小時間隔）。有20隻經無效對

照劑處理的動物係經由經口灌食法接受水且初始為12隻小鼠每藥物處理組。將小鼠保持21天以觀察死亡情況，且每隔一天以整組方式稱取重量。

金剛胺係用Alzet泵以3毫克/毫升或10毫克/毫升投予，分別遞送4毫克/公斤/天或13毫克/公斤/天；奧斯他偉係以30毫克/公斤/天或10毫克/公斤/天經口灌食投予；且利巴韋林係以7毫克/公斤/天或21毫克/公斤/天經口灌食投予。諸藥物係以單一療法及6種可能的三重組合投予。

所有單一療法處理，除了3毫克/毫升的金剛胺和7毫克/公斤/天的利巴韋林之外，都可高度有效地對抗感染防止死亡。於此等劑量下，到死亡的時間都明顯地增長，且使用3毫克/毫升的金剛胺所得27%存活率（11隻中有3隻存活）明顯不同於無效對照組。

所有組合療法都可有90–100%防止死亡。此非意料外者，其所根據的事實為奧斯他偉單一療法本身就可在10和30毫克/公斤/天下提供92–100%的存活效益，且於此等有效劑量下的奧斯他偉為所有該等組合的一成分。10毫克/毫升劑量的金剛胺同樣有92%保護率，所以與此藥劑的組合同樣係高度有效者。

3毫克/毫升的金剛胺和7毫克/公斤/天的利巴韋林足夠使在此等組中死亡的小鼠顯示出死亡的延遲，此係不同於無效對照組者。每一種化合物的其他劑量都具有高度保護性。組合中所用的化合物顯示出的死亡型態類似於兩種劑量的奧斯他偉或10毫克/毫升劑量的金剛胺。

所有三重組合服藥法都等於或優於所有單一療法服藥法之事實可堆測出該三種藥物在所試劑量的組合中都沒有拮抗性。若在任何該三種藥物之間有明顯拮抗性，則可預料該三重組合會產生比單一療法更低的效力。

整體而言，存活數據無法用來評估經由組合地使用諸藥物所達到的效益。不過，體重數據經證明可用來評估化合物組合之效益。於無效對照組中，感染造成體重的嚴重下降。感染期間的體重減損在10毫克/毫升金剛胺組中最低，但在其他五個單一療法組中都有實質的重量減損（即，在3毫克/毫升金剛胺、10或30毫克/公斤/天的奧斯他偉、及7或21毫克/公斤/天的利巴韋林）。使用對動物研究的UK/EU致死率準則（死亡=20%體重減損），我們發現10毫克/公斤/天的奧斯他偉可保護40%的小鼠，3毫克/毫升的金剛胺保護10%，而7毫克/公斤/天的利巴韋林保護0%。在以相同的藥物濃度三重組合地使用時，100%小鼠受到保護。因為10毫克/毫升的金剛胺作為單一療法時就具高度保護性，所以在單一療法與組合之間沒有大幅重量差異，但仍有些差異有利於使組合成為較優者。三重分組中的耐藥性形成遠低於單一療法分組中所記錄者（0相對於2%）。

此等結果證明含金剛胺、奧斯他偉、和利巴韋林的三重組合可對A型流感（H3N2）病毒感染的小鼠有效地提供在效力和耐藥性上的效益。

實施例 3B：金剛胺、奧斯他偉、和利巴韋林的三重組合對小鼠流感治療上的效應

重複上述實驗，不同處在於直到小鼠被病毒感染 24 或 48 小時，才開始治療，且採用下列藥物濃度：金剛胺、28 毫克/公斤/天；奧斯他偉、10 毫克/公斤/天；和利巴韋林、40 毫克/公斤/天。

於感染 24 小時後起始治療的研究中，到感染後第 9 天，金剛胺單一療法組和奧斯他偉單一療法組兩者都具有 100% 死亡率（使用 UK/EU 死亡率準則）；利巴韋林單一療法組具有 20% 存活率；且三重組合療法組具有 90% 存活率。

於感染 48 小時後起始治療的研究中，到第 9 天，所有組都有超過 20% 的重量減損。不過，三重組合療法組具有約 22% 的最低量重量減損；利巴韋林單一療法組具有約 26% 重量減損；而金剛胺單一療法組和奧斯他偉單一療法組分別都具有近乎 35% 的重量減損。到第 13 天，所有治療組都開始增加重量，但在三重組合療法組中的重量增加明顯地為較高者 - 於此組中的動物具有其原體重的約 90%。相較之下，在利巴韋林單一療法組中的動物為其原體重之約 80%，而於奧斯他偉單一療法組和金剛胺單一療法組中的動物則沒有比未治療對照組好（為彼等原體重的約 65 – 70%）。

實施例 4：金剛胺、奧斯他偉和利巴韋林組合在燒瓶中培

養的 H5N1 感染 MDCK 細胞中的抗病毒活性之劑量反應研究

吾人設計此實驗來評定金剛胺、奧斯他偉和利巴韋林的組合在 A/Indonesia/05/2005 (H5N1) 和 A/Vietnam/1204/2004 (H5N1) 病毒複製和耐藥性突變株的產生之抑制中的抗病毒活性之劑量反應。該實驗的目標為展示出相較於無藥物的病毒負載之減低及組合療法相較於單一療法的增效作用。

在 96-孔板中以單層形成生長 MDCK 細胞。於 T=0 時，於細胞中添加 150 微升濃度為 20 TCID₅₀/毫升之病毒。其後不久，於諸孔中加入各 50 微升，單獨或組合的藥物，而給出所示最後濃度。於單一療法中，藥物係於下列濃度下試驗：金剛胺，0.00032、0.001、0.0032、0.01、0.032、0.1、0.32、1、3.2、10、32 和 100 微克/毫升；奧斯他偉，0.0001、0.00032、0.001、0.0032、0.01、0.032、0.1 和 0.32、1.0、3.2、10、32 微克/毫升；及利巴韋林，0.00032、0.001、0.0032、0.01、0.032、0.1、0.32、1、3.2、10、32 和 100 微克/毫升。每一種藥物以 6 種劑量在組合中試驗：金剛胺，0、0.01、0.032、0.1、0.32、和 1.0 微克/毫升；奧斯他偉，0、0.00032、0.001、0.0032、0.01、0.032 微克/毫升；及利巴韋林，0、0.032、0.1、0.32、1 和 3.2 微克/毫升。

於 T=72 小時，將 100 微升取自二重複樣品每一孔的上澄液合併且冷凍供 TCID₅₀ 分析所用。對剩餘細胞單層以 MTS 染色檢定細胞存活性。

實施例 5：延長釋放性鹽酸金剛胺、利巴韋林和磷酸奧斯他偉的套組

參照圖 1A，本發明泡殼包裝（10）係配置成提供複數列（12），每一列（12）包括複數劑（14）。於本實施例中，有兩個這種列（12），每一列包括 7 劑，不過列或劑的數目可合宜地變異。

每一劑包括複數種不同類型的劑型，彼等一起以類型分組裝於每一列內的個別泡殼（20）中而形成分列（18）。第一類型的劑型（A）含有金剛胺，第二類型（B）含利巴韋林，且第三類型（C）含奧斯他偉。對一所給劑的不同類型劑型係以此方式分組在一起以幫助遵守所給之投藥法。於此實施例中，單劑包括二種金剛胺膠囊（A），兩粒利巴韋林膠囊（B）和一粒奧斯他偉膠囊（C），不過每一劑中每一類型劑型的數目也可視需要而變異。圖 1A 中所示泡殼包裝係經配置用於 7 天期內每一種活性劑的方便 BID 投藥所用。圖 1B 中所示泡殼包裝與圖 1A 中所示者相同，但奧斯他偉係 QD 投予。

此實施例的金剛胺膠囊（A）含有 125 毫克延長釋放形式的鹽酸金剛胺（如根據 USSN 11/285,905 製備者）且經分配在第一和第四分列（18）的個別泡殼（20）中，不過每一膠囊可視需要裝著更多或更少的金剛胺或不同的金剛胺鹽形式。

此實施例的利巴韋林膠囊（B）各裝有立即釋放形式

的 200 毫克利巴韋林；如 Ribavirin USP Capsules (Schering) 且係分配在第二和第五分列 (18) 的每一泡殼 (20) 中，不過每一膠囊可視需要裝更多或更少的利巴韋林。

此實施例的奧斯他偉膠囊 (C) 各裝有 75 毫克奧斯他偉，如 TAMIFLU™ (Roche Pharmaceuticals) 且係分配在第三和第六分列 (18) 的個別泡殼 (20) 內，不過每一膠囊可視需裝更多或更少的奧斯他偉。

該泡殼包裝也包含說明書，指明每天二次的兩粒金剛胺膠囊、兩粒利巴韋林膠囊和一粒奧斯他偉膠囊之典型成人劑量。可理解的是，本實施例的泡殼包裝包含足供一週投藥用的劑型，包括 28 粒各裝 125 毫克鹽酸金剛胺的膠囊、28 粒各裝 200 毫克利巴韋林的膠囊和 14 粒各裝 75 毫克磷酸奧斯他偉的膠囊。如此，每日劑量的每一種活性劑之相對百分比為 35 重量 % 鹽酸金剛胺、55 重量 % 利巴韋林和 10 重量 % 的磷酸奧斯他偉。

實施例 6：鹽酸金剛胺、利巴韋林和磷酸奧斯他偉的套組

配置類似實施例 5 泡殼包裝的泡殼包裝以提供包括三分列 (18) 的兩列 (12)，每列含七個泡殼 (20)。於第一和第四分列 (18) 的每一泡殼 (20) 中包裝著二片劑或二粒膠囊，各含 100 毫克立即釋放形式的鹽酸金剛胺 (A)，如 Symmetrel™ (Endo Pharmaceuticals 或 Novartis)。在第二和第五分列的每一泡殼 (20) 中包裝著兩粒各裝

200毫克立即釋放形式的利巴韋林之膠囊，如 Ribavirin USP Capsules (Schering)。在第三和第六分列的每一泡殼(20)中各裝一粒膠囊，內含75毫克奧斯他偉，如 Tamiflu™ (Roche Pharmaceuticals)。該泡殼包裝也包括說明書，指明每天二次的二粒金剛胺片劑或膠囊、兩粒利巴韋林膠囊及一粒奧斯他偉膠囊之典型成人劑量。該泡殼包裝含有足供一週投藥用的劑型。

實施例7：延長釋放性鹽酸金剛胺和利巴韋林之套組

參照圖2，一根據本發明的不同泡殼包裝(30)包括兩列(32)，每列含各有7個泡殼(40)的兩分列(38)以提供每列各7劑(34)的兩列。每一劑(34)包括兩種不同的活性劑、金剛胺(A)和利巴韋林(B)，各包含在不同個別類型的劑型中。每劑(34)的每一劑型類型係經分配在個別泡殼(40)中。每一劑的金剛胺(A)和利巴韋林(B)劑型都經分組在一起以幫助對投藥法的遵守。

於此實施例中，每劑(34)包括兩粒金剛胺膠囊(A)和兩粒利巴韋林膠囊(B)。於第一和第三分列(38)的每一泡殼(40)中包裝著兩粒膠囊(A)，各含125毫克呈延長釋放形式的鹽酸金剛胺(根據USSN 11/285,905製備者)。於第二和第四分列(38)的每一泡殼(40)中包裝著兩粒膠囊(B)，各含200毫克立即釋放形式的利巴韋林，如 Ribavirin USP Capsules (Schering)。

該泡殼包幫（30）也包括說明書，指示每天二次（BID）各二粒延長釋放形式的金剛胺膠囊（A）和兩粒利巴韋林膠囊（B）之典型成人劑量（34）。該泡殼包裝含有足夠一週投藥用的劑型。該套組可與分開包裝的神經胺酸苷酶抑制劑諸如奧斯他偉或札那米韋配合使用。所以，隨意地，該說明書可包括另一說明指示每日一或二次配合金剛胺和利巴韋林劑型共投予一粒含75毫克奧斯他偉的膠囊，如Tamiflu™（Roche Pharmaceuticals）（沒有顯示出）。隨意地，可與該套組分開地對患者提供奧斯他偉或札那米韋作為附加地處方藥物。

實施例8：延長釋放形鹽酸金剛胺、利巴韋林和奧斯他偉的套組

參照圖3A，供鹽酸金剛胺、利巴韋林和奧斯他偉組合投予用的另一套組包括一泡殼包裝（50），其界定二列（52）泡殼，每一列（52）包括各含7泡殼（60）的二分列（58），而界定每列7劑（54）。諸列（52）係用來將每劑（54）所需兩種不同類型的劑型（D、E）組合在一起。每一劑（54）包括複數個一種類型（D）的膠囊與一粒另一類型（E）的膠囊。

於本實施例中，每劑有三粒一種類型（D）的膠囊，不過可視需要使用更少或更多的此等膠囊。該等一種類型（D）的膠囊包含利巴韋林和鹽酸金剛胺，其中鹽酸金剛胺係經提供為延長釋放調合物形式，且利巴韋林係立即釋

放性調合物，兩種調合物係經共封裝者。

另一類型（E）的膠囊包括奧斯他偉且與金剛胺-利巴韋林膠囊（D）組合以幫助遵守所給的指示。視需要每劑（54）可用一粒以上的另一類型（E）膠囊。本實施例的泡殼包裝（50）因而係經配置用於在7天期內的活性成分BID投藥。圖3B中所示泡殼包裝除了奧斯他偉係經QD投藥之外，與圖3A中所示者相同。

實施例9：延長釋放性鹽酸金剛胺、利巴韋林和奧斯他偉的套組

圖4示出根據本發明的一不同泡殼包裝（70）。該泡殼包裝（70）界定兩列（72）泡殼（80），其方式類似於上面的實施例5-8。不過，於本實施例中，沒有分列，每一列包括單行7個泡殼（80），每泡殼容納複數個全部都是相同類型的劑型（F），使得每一泡殼內都是形成單劑（74）的足夠劑型（F）。每一列（72）因而提供7劑（74）。

於此實施例中的每一劑型（F）包含延長釋放形式的鹽酸金剛胺、利巴韋林和隨意的奧斯他偉。

泡殼包裝（70）係經如此配置用於在7天期間BID投服每一活性劑。此一套組可單獨使用，尤其是在劑型包含金剛胺、利巴韋林和奧斯他偉時，或配合經分開包裝的神經胺酸苷酶抑制劑，如奧斯他偉。

實施例 10：用 ER 金剛胺、ER 奧斯他偉和 IR 利巴韋林的組合對病患的多重劑量安全性研究

吾人設計表 4 中所述臨床研究來測定金剛胺和奧斯他偉的延長釋放組合調合物與 IR 利巴韋林共投予時的安全性和藥物代謝動力學。

表 4

目的	測定重複藥物劑量的安全性和藥物代謝動力學
劑量：	根據先前的單一漸增劑量(SAD)研究選擇投藥量:如 100 毫克金剛胺 SR+75 毫克奧斯他偉+400 毫克利巴韋林,100 毫克金剛胺 SR+75 毫克奧斯他偉+600 毫克利巴韋林,200 毫克金剛胺 SR+75 毫克奧斯他偉+400 毫克利巴韋林,200 毫克金剛胺 SR+75 毫克奧斯他偉+600 毫克利巴韋林,200 毫克金剛胺 SR+150 毫克奧斯他偉+600 毫克利巴韋林,或 200 毫克金剛胺 SR+150 毫克奧斯他偉+800 毫克利巴韋林,QD 7 天
同時對照組：	金剛胺 IR 或金剛胺 IR+奧斯他偉 IR(兩者都是根據製造商的標示投藥)
途徑：	經口
對象群	經診斷有流感的男性或女性
結構：	4 分組
研究場所：	TBD
盲蔽：	病患盲蔽
對象分配法：	等數的男性和女性隨機分在每一組且在諸組內等年齡分配
總樣本大小：	24 個對象,每劑量分組 6 個
主要療效終點：	無
不良事件：	每天監測至少兩次,對高劑量金剛胺或奧斯他偉報導過的行為、心血管和胃腸道的影響(包括暈眩、頭痛、迷茫、便秘、高血壓、咳嗽、噁心、腹瀉、嘔吐)。
血液收集：	從研究期間第一天,接著於研究的其餘期間中每天 2-4 次以導管採集
分析：	測量金剛胺、奧斯他偉、利巴韋林和潛在的其他生理參數,不良事件之檢定

實施例 11：靜脈內三重組合抗病毒藥物療法對於嚴重禽流感的治療之安全性和效率-第2期臨床實驗

吾人設計此研究用以：1）評估靜脈內三重組合抗病毒藥物療法（TCAD）在患有嚴重禽流感的病患之治療中的安全性和耐受性，2）經由在上和下呼吸道、胃腸道（糞便）、和血液（病毒血症）、鼻和喉之內以陰性反轉錄酶-聚合酶鏈型反應（RT-PCR）偵測病毒核糖核酸（RNA）來評估在治療過程中TCAD的抗病毒效力之等級和程度；及3）經由焦磷酸定序（pyrosequencing（或等效法）評估在治療過程中對TCAD的抗病毒藥物耐性之等級和程度。

研究大小：12個病患

包涵準則：1）年齡 ≥ 1 歲；2）發燒 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ；3）至少一種呼吸徵候：咳嗽、呼吸困難（呼吸短促）、及／或喉痛；4）病情（發燒起始、呼吸徵候、或全身徵候）在至少7天內開始；及5）在病情起始時之前14天內具有經由符合下列準則之一所定義的禽流感流行病風險跡象：（a）在對象村落或鄰居（2公里半徑之內）內有死鳥或病鳥；（b）對象具有直接的鳥或禽類接觸（健康或生病的鳥或禽）；（c）對象與具有已知或疑似禽流感的某人有面對面的接觸；或（d）對象可能在實驗室暴露於H5N1病毒。

排除準則：1）對鹽酸金剛胺、札那米韋、及／或利

巴韋林、及／或對此等藥物產品的任何成分有過敏性或嚴重不耐性（由研究員判斷）之歷史；及2）由研究員用可立即取得的資訊判定患者的臨床徵候有不同的解釋（即，非流感）。

篩選準則：對下述樣品以定性RT-PCR檢驗H5，不過起始TCAD療法的決定不取決於接到此等檢驗所得結果：鼻抹片×2；口咽（喉）抹片×2；鼻咽抽吸物（NPA：於NPA為對某些患者的強迫檢驗（obtrusive test）時，可刪除NPA或可用鼻洗液取代NPA，由研究員決定）；枝氣管小泡灌洗液（BAL）或氣管內管抽吸物；血樣（用於病毒血症、CBC、和血清化學）；及尿妊娠，≥12歲的女性。

TCAD投藥法：治療持續期為最少5天，但由醫師根據對每一個別病患的效益／風險評估可決定予以延長。5天治療用的套組含有：1）10管瓶，內裝～4毫升100毫克/毫升的金剛胺於有或無緩衝劑的水中；2）10管瓶，內裝15毫升的75毫克/毫升的利巴韋林，於有或無緩衝劑的水中；和3）10管瓶，內裝～7毫升的10毫克/毫升之札那米韋，於有或無緩衝劑的水中或，替代札那米韋者，10管瓶的冷凍乾燥奧斯他偉。

用於治療時，從金剛胺管瓶抽取3.3毫升於注射筒中且注射到500毫升裝有0.9%或5%右旋糖/0.45%食鹽水之注輸袋內，產生0.66毫克/毫升金剛胺濃度；注輸體積速率經設定到40毫升/分鐘，導致26毫升/小時（630毫克/天）之注輸劑量速率。從利巴韋林管瓶抽取13.5毫升到注射

筒內且注射到500毫升食鹽水注射袋內產生2.03毫克/毫升之利巴韋林濃度；注射體積速率經調定到40毫升/分鐘，此導致84.6毫克/小時（2030毫克/天）之注射劑量速率。抽取6.5毫升札那米韋到一注射筒且注射到500毫升食鹽水注射袋內產生0.13毫克/毫升的札那米韋濃度；注射體積速率經調定在40毫升/分鐘，此導致5.3毫克/小時（127毫克/天）的注射劑量速率。取代札那米韋者，抽取5毫升水到一注射筒內且注射到冷凍乾燥的奧斯他偉管瓶內以重組該無菌粉末，產生46毫克/毫升的磷酸奧斯他偉濃度，注射體積速率經調定到40毫升/分鐘，其導致18.4毫克/小時（442毫克/天）之注射劑量速率。於此等注射速率下，需要每12小時製備新的每一抗病毒劑袋。

安全性：監測不良事件。使用國家衛生研究院（NIH）愛滋病部門（Division of AIDS）的成人和兒科不良事件嚴重性評等用表（The NIH Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events）（DAIDS AE評等表）來評定不良事件的嚴重性。

臨床評估：臨床評估包括：院內死亡率；治療過程內臨床失敗的等級和程度[臨床失敗經定義為死亡，嚴重氣促（年齡 ≥ 12 歲的呼吸率 ≥ 30 ；6至12歲的呼吸率 ≥ 40 ；3至6歲的呼吸率 ≥ 45 ；1至3歲的呼吸率 ≥ 50 ）；嚴重呼吸困難（不能說出完整句子，或使用輔助呼吸肌）；動脈氧氣飽和率，於室內空氣以透皮法測定為 $<92\%$ ，需要機械

通氣或入住ICU]；患者的28天死亡率；患者的180天死亡率；任何時間對患者施以機械通氣；對於患有禽流感的患者之ICU入住數；對患者於任何時間發展出急性呼吸窘迫徵候群（ARDS）；對於患者的住院治療持續期；徵候持續期，如由到沒有發燒為止，到沒有或最低徵候，到不需減輕醫療，及到重獲正常活動等之時間所定義者。

病毒學終點：病毒學評估包括：由陰性RT-PCR對鼻和喉抹片血液、NAL和BAL樣品中的病毒RNA評定所得療程中的病毒負載和排出（shedding）之速率和程度；由焦磷酸定序測定的金剛胺或札那米韋抗病毒藥物耐性的出現速率和程度；及耐藥性突變株之基因鑑定。

【圖式簡單說明】

圖1A-4為6種包含本發明不同具體實例的劑型之不同個別泡殼包裝之平面圖。

圖5為從實施例1B所述實驗產生的數據之增效量（synergy volume）標繪圖。

【主要元件符號說明】

10，30，50，70：泡殼包裝

12，32，52，72：列

14，34，54，74：劑

18，38，58：分列

20，40，60，80：泡殼

200904399

A：金剛胺膠囊

B：利巴韋林膠囊

C：奧斯他偉膠囊

五、中文發明摘要

發明名稱：用於治療流感之組成物及套組

本發明提供用於治療或預防流感之組成物、套組及方法。

六、英文發明摘要

發明名稱：

Compositions and Kits for Treating Influenza

Compositions, kits and methods are provided for the treatment or prophylaxis of influenza.

十、申請專利範圍

1. 一種用於治療或預防人類病患的流感之組成物，該組成物包含：10－60 重量百分比（重量％）的金剛胺（amantadine）和 30－80 重量％的利巴韋林（ribavirin），其中該等重量百分比係以組成物中的活性劑之總重量為基準。
2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其進一步包含 0.5－30 重量％的奧斯他偉（oseltamivir）。
3. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其係呈經口投予用的單位劑型。
4. 如申請專利範圍第 3 項之組成物，其包含 25－125 毫克的金剛胺和 50－200 毫克的利巴韋林。
5. 如申請專利範圍第 3 項之組成物，其包含至少 125 毫克呈延長釋放形式的金剛胺和少於 200 毫克的利巴韋林。
6. 如申請專利範圍第 5 項之組成物，其中該金剛胺係呈延長釋放形式。
7. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其係呈裝在管瓶中的冷凍乾燥粉末形式。
8. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其係呈裝在管瓶中的無菌液體形式。
9. 一種第一種抗病毒劑、第二種抗病毒劑和第三種抗病毒劑的組合用於製造供治療或預防病患之流感用之藥劑的用途，該組合包括：

a) 選自金剛胺和金剛乙胺 (rimantadine) 所組成的群組中之 M2 抑制劑 ;

b) 選自利巴韋林和韋拉米啉 (viramidine) 所組成的群組中之 RNA 聚合酶抑制劑 ; 和

c) 選自奧斯他偉、羧酸奧斯他偉 (oseltamivir carboxylate)、札那米韋 (zanamivir)、和皮拉馬韋 (peramivir) 所組成的群組中之神經胺酸苷酶抑制劑 (NAi) ;

其中該第一種抗病毒劑、第二種抗病毒劑和第三種抗病毒劑係同時地或分開地或依序地投予該病患。

10. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該第一種抗病毒劑和第二種抗病毒劑係以可使流感病毒對該組合的第三種抗病毒劑的敏感性比該病毒對用於單一療法時的該第三種抗病毒劑之敏感性增加至少 2-倍之量投予。

11. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該等抗病毒劑係經由選自經口、非經腸地、經吸入、和彼等的組合所組成的群組中之方法投予。

12. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該金剛胺係以可維持在 0.3 至 1.5 微克/毫升之間的血漿濃度至少 48 連續小時之量投予該病患。

13. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該金剛胺係以 200 至 500 毫克/天的量非經腸地或經口地投予該病患。

14. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該金剛胺係

以延長釋放形式經口投予該病患。

15. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該流感病毒對金剛胺或奧斯他偉的單一療法有抗性。

16. 一種用於治療或預防病患的流感之套組，該套組包含金剛胺和利巴韋林。

17. 如申請專利範圍第 16 項之套組，其係用於經口治療或預防，該套組包含：

複數種劑型，該複數種劑型構成一或多劑，每一劑包含治療或預防有效量的利巴韋林和金剛胺之組合。

18. 如申請專利範圍第 16 項之套組，其中該金剛胺和利巴韋林係經調配成分開的劑型。

19. 如申請專利範圍第 16 項之套組，其中該金剛胺和利巴韋林係經共-調配成單一劑型。

20. 如申請專利範圍第 16 項之套組，其進一步包括奧斯他偉。

圖 1A

854417

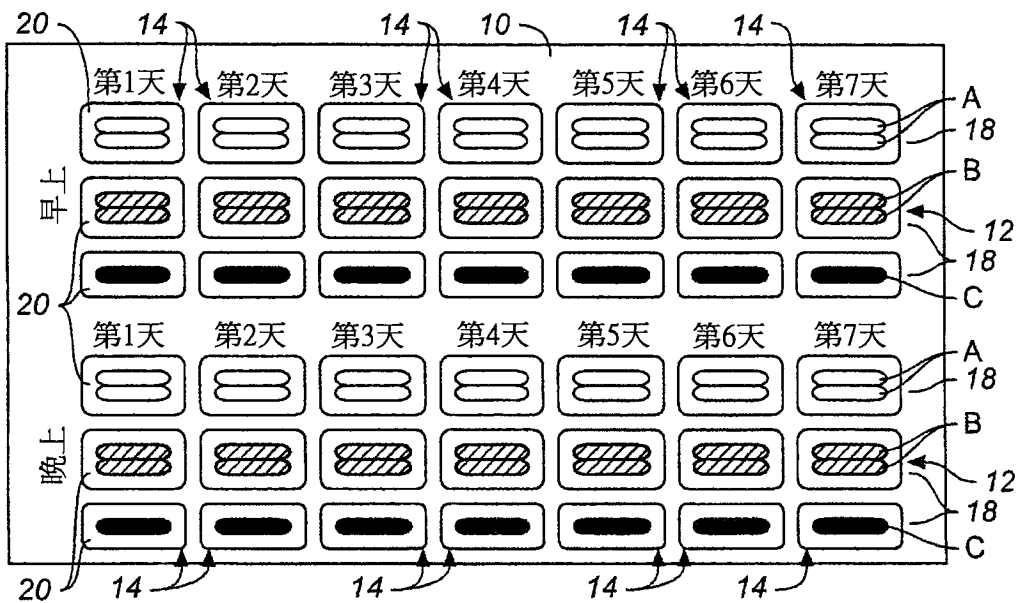


圖 1B

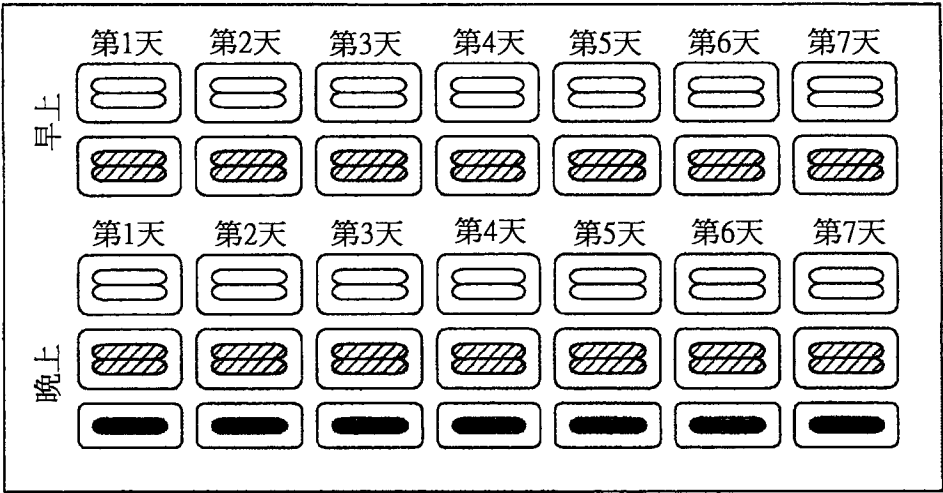


圖 2

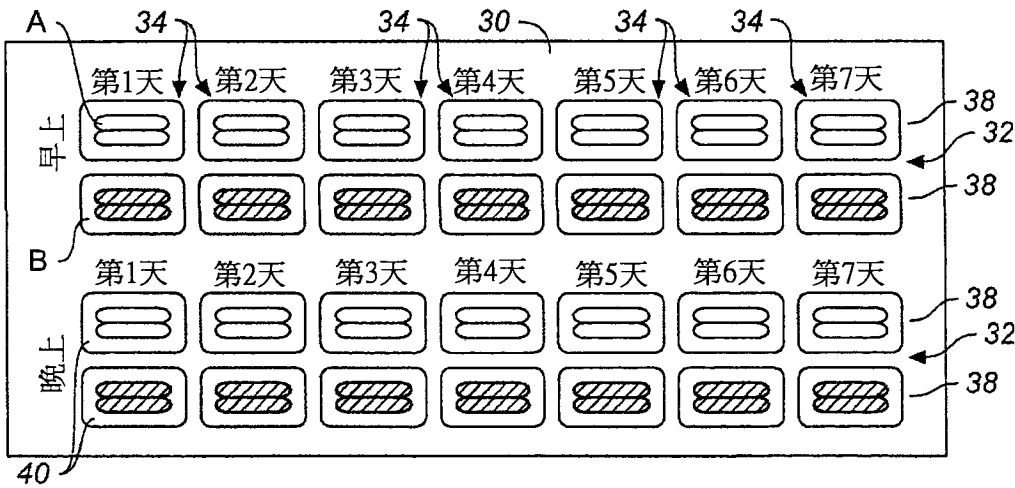


圖 3A

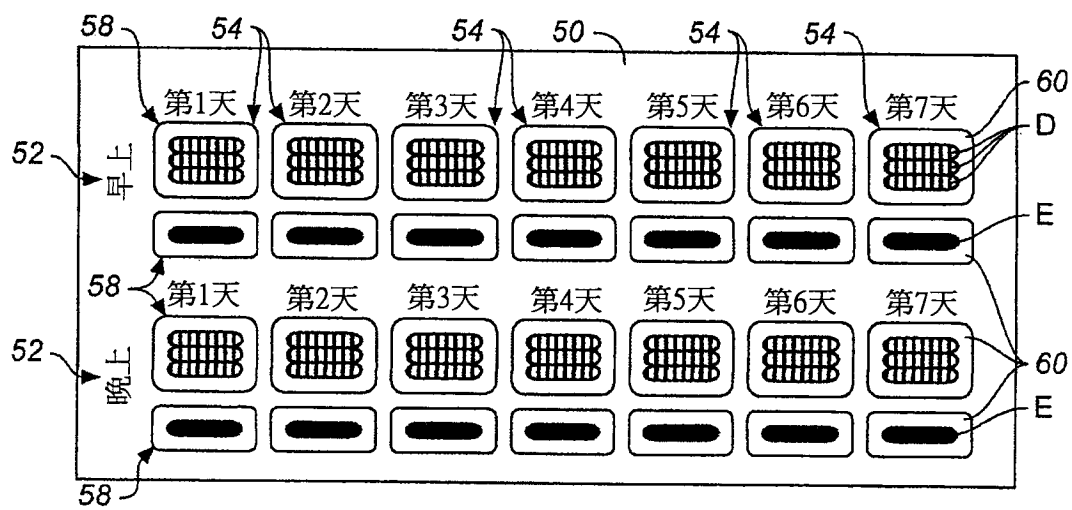


圖 3B

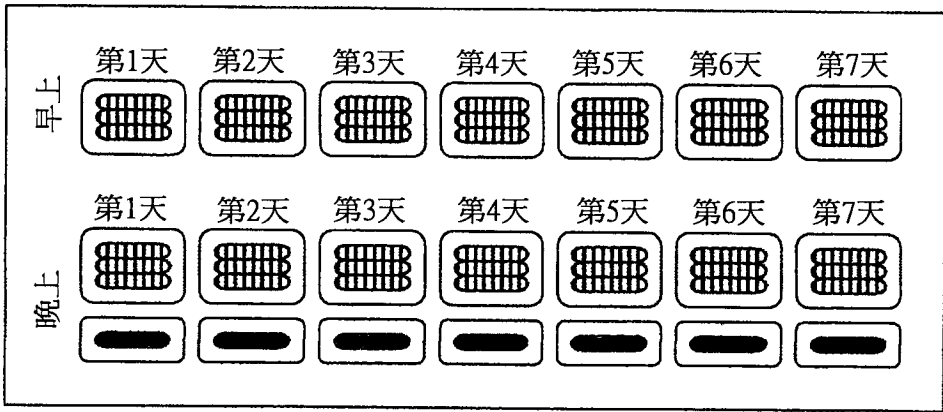


圖 4

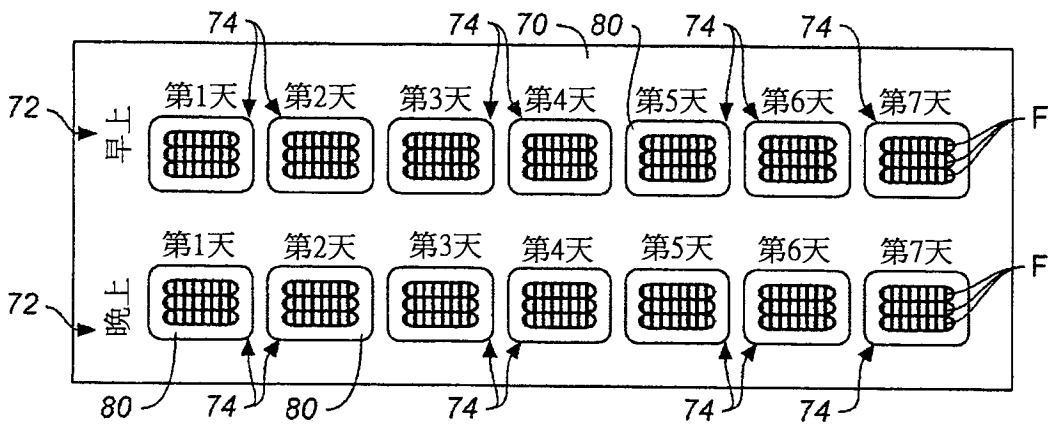
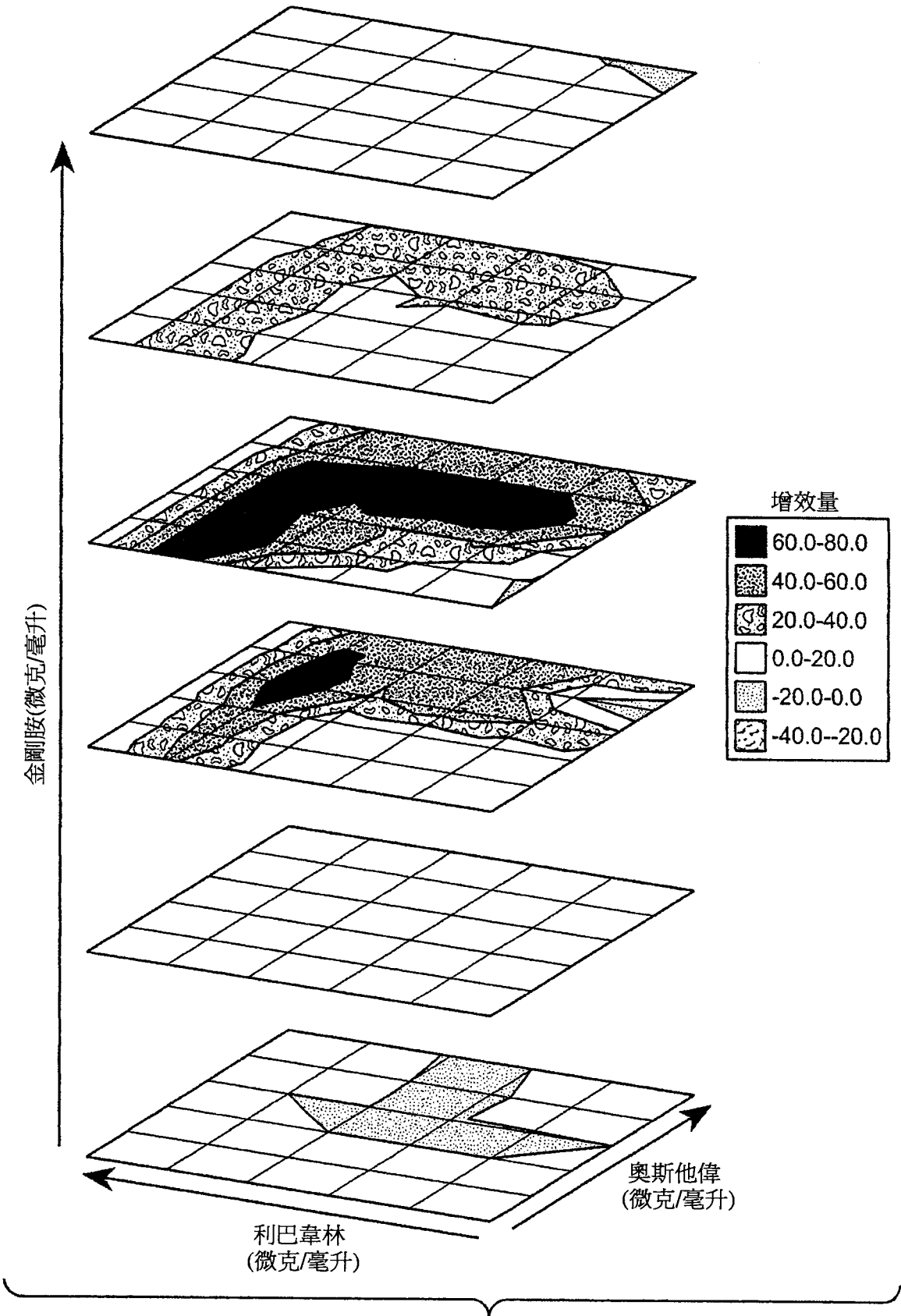


圖5



七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 (5) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無