

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02824526.1

A61K 31/4172 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 100438870C

[22] 申请日 2002.11.8 [21] 申请号 02824526.1

[30] 优先权

[32] 2001.11.9 [33] US [31] 60/337,948

[86] 国际申请 PCT/US2002/036025 2002.11.8

[87] 国际公布 WO2003/063573 英 2003.8.7

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.8

[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 M·S·莫兰 P·兰格克尔

D·G·布兰彻特

[56] 参考文献

CN1309568A 2001.8.22

WO0040273A 2000.7.13

US5231176A 1993.7.27

Antitumor effects of interferon - omega: in vivo therapy of human tumor xenograft in nude mice. HORTON H. M. ;. CANCER RESEARCH, Vol. 59 . 1999

阿昔洛韦、干扰素治疗小儿病毒性脑炎 30 例疗效观察. 陈衍杰等. 菏泽医专学报, 第 12 卷第 1 期. 2000

不同剂量干扰素治疗病毒性脑炎疗效对比观察. 郑敏翠等. 九江医学, 第 13 卷第 2 期. 1998

审查员 杜文华

[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 32 页 附图 1 页

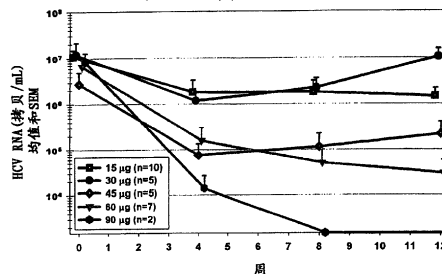
[54] 发明名称

ω 干扰素在制备治疗温血动物对象中病毒性疾病的药物中的用途

[57] 摘要

本发明公开了一种治疗温血动物的免疫、增殖或感染性疾病的方法。该方法包括以对于所治疗的疾病状态足以在动物中诱导治疗反应的剂量和活性向所述动物施用 ω 干扰素 (IFN)，所述对于所治疗的疾病状态的剂量和活性比基于非 ω IFN 的数据会良好耐受的高。ω IFN 单独施用或与治疗有效量的至少一种辅助治疗剂联合施用。还公开了一种用于治疗免疫、增殖或感染性疾病的制品，该制品包括 (1) 以适于向该对象施用治疗有效量的 ω IFN 以诱导期望的治疗反应的形式的 ω IFN，(2) 根据需要施用 ω IFN 的使用说明，其比基于非 ω IFN 的数据会良好耐受的要高。

基因型 1 患者中的平均 HCV RNA 水平



1.  $\omega$ 干扰素在制备治疗温血动物对象中病毒性疾病的药物中的用途，其中还对所述对象施用辅助治疗剂，所述辅助治疗剂是肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂。

2. 权利要求1的用途，其中所述病毒性疾病包括丙型肝炎病毒感染。

3. 权利要求2的用途，其中所述对象表现出对非 $\omega$ 干扰素治疗的原发性或继发性耐药。

4. 权利要求1的用途，其中所述病毒性疾病包括黄热病病毒感染。

5. 权利要求1-4中任一项的用途，其中 $\omega$ 干扰素以约135-700  $\mu\text{g}/$ 周的治疗有效量给药。

6. 权利要求5的用途，其中 $\omega$ 干扰素活性为约27-420百万国际单位。

7. 权利要求1-6中任一项的用途，其中所述肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂是利巴韦林或利巴韦林类似物。

8. 权利要求1-6中任一项的用途，其中所述肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂选自霉酚酸、霉酚酸莫非替克、霉酚酸钠、氨基噻二唑、thiophenfurin、噻唑呔林、viramidine、VX-148、VX-497和VX-944。

9. 权利要求7或8的用途，其中所述肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂以约200至4800mg/天的治疗有效剂量施用于人类对象。

10. 权利要求1-9任一项的用途，其中 $\omega$ 干扰素通过肠道、胃肠外或局部给药。

11. 权利要求10的用途，其中 $\omega$ 干扰素通过胃肠外给药。

12. 权利要求11的用途，其中 $\omega$ 干扰素通过肌肉内、腹膜内、静脉内或皮下给药。

13. 权利要求12的用途，其中 $\omega$ 干扰素每周皮下施用3次。

14. 权利要求11的用途，其中 $\omega$ 干扰素通过注射给药。

15. 权利要求14的用途，其中 $\omega$ 干扰素通过一次或多次每日注射

给药。

16. 权利要求 1-9 中任一项的用途，其中 $\omega$ 干扰素通过输注给药。

17. 权利要求 1-9 中任一项的用途，其中 $\omega$ 干扰素随时间以受控速率施用。

18. 权利要求 17 的用途，其中使用一种设备来施用 $\omega$ 干扰素。

19. 权利要求 18 的用途，其中所述设备包括泵。

20. 权利要求 19 的用途，其中所述设备植入对象体内或在对象外部。

21. 权利要求 20 的用途，其中所述设备植入对象体内。

22. 权利要求 21 的用途，其中所述设备包括渗透泵。

23. 权利要求 1-22 任一项的用途，其中 $\omega$ 干扰素是重组 $\omega$ 干扰素。

24. 权利要求 1-23 任一项的用途，其中所述对象是人。

## ω干扰素在制备治疗温血动物对象中病毒性 疾病的药物中的用途

### 发明领域

本发明的领域是使用ω干扰素治疗病毒性、感染性、免疫性或增殖性疾病。

### 发明背景

干扰素是一组对多种感染性或免疫性疾病起反应而产生的内源性肽。内源性干扰素具有抗病毒、感染免疫调节或抗增殖活性。已知α和β干扰素为I型干扰素，并且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病毒性肝炎和某些癌症。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不再呈现丙型肝炎病毒核糖核酸血液检测阳性。用干扰素治疗可使某些癌症稳定或体积缩小。

这种治疗可包括仅用干扰素进行的单一治疗，或者干扰素可以与辅助药剂相联合。（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。外源性重组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烯聚合物得到化学修饰，结果可能具有增强的抗病毒活性或患者接受性。

与干扰素联合施用的辅助药剂可增强用干扰素治疗的有效性。例如，利巴韦林是一种非肽小分子，在其活性当中已知其可抑制肌苷一磷酸脱氢酶，并具有抗病毒和免疫调节活性。例如将利巴韦林（或其它的肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂）加入α干扰素，在某些丙型肝炎患者亚群中可增加长期反应率。α干扰素的其他辅助药剂也可用于某些临床情况中，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；单克隆抗体；多克隆抗体；或其任意组合。

然而这些目前可利用的抗病毒或免疫调节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如下：单独的 $\alpha$ 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（pegylated） $\alpha$ 干扰素（ $\approx 20-25\%$ ）； $\alpha$ 干扰素与利巴韦林联合（ $\approx 30-40\%$ ）；和 $\alpha$ 干扰素加上组胺相关化合物（ $\approx 30-40\%$ ）。有证据表明用 $\alpha$ 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 $\alpha$ 干扰素不完全有反应的患者中诱导产生反应。某些剂量水平的共有干扰素据报道可在用较低剂量的 $\alpha$ 干扰素不能达到持久结果的患者中诱导产生反应。

但是，在大百分比的患者中，对施用 $\alpha$ 干扰素或者共有干扰素均无显著的反应，无论其是否与另一种药剂相联合（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（继发性耐药）。在对 $\alpha$ 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，产生针对干扰素的抗体，限制干扰素诱导的反应的胞内变化，或者病毒或患者或这两者的遗传特征（或其它改变）。

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（无论单独或与辅助药剂相联合）。在 $\alpha$ 、 $\beta$ 、共有、 $\gamma$ 、白细胞和 $\tau$ 干扰素的给药方面存在明显的限制，由于干扰素的有效性取决于，例如，所施用的剂量，由于不良副作用而造成的在给药方面的任何限制具有进一步的负面临床后果：干扰素的医学效用由于因限制剂量的不良副作用而不能施用更高和更有效的剂量而减小。

例如 $\alpha$ 干扰素的副作用包括以下（如列于目前FDA对 $\alpha$ -2c的标记中）：头痛、发热、疲乏、肌痛、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、关节痛、强直、易激惹、恶心、呕吐。某些由干扰素引起的副作用，即使在低剂量，也可能是严重的、危及生命的或甚至致命的。这些作用特别包括严重的感染、癫痫发作和抑郁。自杀观念或实际上的自杀也与延长施用目前市售的干扰素有关。

这种副作用的发生可经常导致干扰素给药的减少或需要完全停止治疗。在任何一种情况之下，医学效用都减小或完全丧失。例如，在 531 名患者中将聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a 与非聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a 作比较的研究中，在每个治疗组中超过 25% 的患者必需减少剂量或中断治疗(参见 PEGINTERFERON ALFA-2a IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J 等人, *New Engl J Med* 2000; 343; 1666-72)。但是值得注意的是，在这项特定的在肝炎患者中进行的比较试验中，由于具有更好的药代动力学，在聚乙二醇化 $\alpha$ 干扰素治疗结束时的病毒反应率为约 68%，而对于非聚乙二醇化 $\alpha$ 干扰素为约 27%。然而在治疗结束时通过病毒反应和肝酶下降所判断的反应率甚至更低，分别为 42% 和 25%。

因此，尽管现在的干扰素施用提供对于某些疾病有用的治疗模式，有关耐受性和总体治疗成功的显著问题仍持续存在。我们现已发现 $\omega$ 干扰素提供了解决这些问题的方案。

#### 发明概述

本发明的一方面是治疗温血动物的免疫性、增殖性或感染性疾病的方法。该方法包括向动物施用对于所治疗的疾病状态而言足以在动物中诱导治疗反应的一定剂量和活性的 $\omega$ 干扰素 (IFN)，所述用于所治疗的疾病状态的剂量和活性高于基于非 $\omega$  IFN 的数据会得到良好耐受的剂量和活性。

另一方面是所述方法，其中向这种动物施用 $\omega$ 干扰素，任选与治疗有效量的至少一种辅助治疗剂相联合，持续时间长度以动物耐受 $\omega$ 干扰素为准，监测在给药期间动物中的疾病标志水平，并继续给予 $\omega$ 干扰素，时间长度以所述疾病标志的水平继续发生有利改变为准。

本发明的另一方面是用于治疗温血动物对象的免疫性、增殖性或感染性疾病的制品，该制品包括 1) 适于向对象施用治疗有效量的 $\omega$  IFN 以诱导所需的治疗反应的形式 $\omega$ 干扰素，和 2) 以一定剂量和活性的 $\omega$  IFN 施用 $\omega$  IFN 用于所治疗的疾病状态的使用说明，所述剂量和活性高于基于非 $\omega$  IFN 的数据会得到良好耐受的剂量和活性。

本发明的另一方面是制备用于治疗温血动物对象的免疫性、增殖性或感染性疾病的基于 $\omega$ 干扰素的制品的方法，该方法包括提供 $\omega$  IFN 作为适于以治疗有效剂量向该对象给药的组合物，并将如此提供的 $\omega$  IFN 与施用 $\omega$  IFN 用于这种疾病的使用说明相组合。

本发明的另一方面是 $\omega$ 干扰素 (IFN) 在制备用于治疗温血动物的免疫性、增殖性或感染性疾病的药物中的用途。所述药物用于向该动物给予对于所治疗的疾病而言足以在动物中诱导治疗反应的剂量和活性，所述用于所治疗的疾病状态的剂量和活性高于基于非 $\omega$  IFN 的数据会得到良好耐受的剂量和活性。

#### 附图说明

图 1: 该图显示了对于用 $\omega$ 干扰素治疗的具有基因型 1 的患者随时间的丙型肝炎病毒 (HCV) 核糖核酸 (RNA) 水平之间的关系。

#### 详细描述

#### 定义

术语“干扰素 $\alpha$ ” (有时称为“ $\alpha$ ”) 或“ $\alpha$ 干扰素”或“ $\alpha$ -干扰素”指高度同源的种特异性蛋白质 (即糖蛋白) 家族，其在本领域中已知，抑制病毒复制和细胞增殖并调节免疫应答。典型的合适的 $\alpha$ 干扰素包括重组干扰素 $\alpha$ -2b 如可购自 Schering Corporation, Kenilworth, N.J. 的 Intron-A 干扰素，重组干扰素 $\alpha$ -2a 如可购自 Hoffmann-La Roche, Nutley N.J. 的 Roferon 干扰素，重组干扰素 $\alpha$ -2C 如可购自 Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, Conn. 的 Berofer  $\alpha$ 2 干扰素，干扰素 $\alpha$ -n1，这是天然 $\alpha$ 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 $\alpha$ -n1 (INS)，或共有 $\alpha$ 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 $\alpha$ -n3，这是由 Interferon Sciences 制造的天然 $\alpha$ 干扰素类的混合物，并可购自 Purdue Frederick Co., Norwalk, Conn., 商标名为 Alferon。

术语“干扰素 $\beta$ ”或“ $\beta$ -干扰素”或“ $\beta$ -IFN”指在现有技术中已知的能

诱导对病毒抗原的抗性的蛋白质（即糖蛋白）。实例描述于美国专利 No. 4,820,638 和 5,795,779，并包括其等同物或衍生物。

术语“干扰素 $\gamma$ ”或“ $\gamma$ 干扰素”或“ $\gamma$ -IFN”指能诱导对某些病毒抗原的抗性的蛋白质（即糖蛋白），并描述于美国专利 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，或其等同物或衍生物。

术语“干扰素 $\tau$ ”或“ $\tau$ 干扰素”或“ $\tau$ -IFN”指能诱导对某些病毒抗原的抗性的蛋白质（即糖蛋白），并描述于美国专利 No. 5,939,286 和 6,204,022，或其等同物或衍生物。

[0053] 在此所用的术语 $\omega$ 干扰素或 $\omega$ -干扰素指在美国专利 No. 5,120,832 和 5,231,176 中描述的种特异性蛋白质（即糖蛋白）。它可抑制病毒复制、细胞增殖和调节免疫应答，甚至在 $\alpha$ 干扰素无效或效果有限的情况或患者之中。 $\omega$ 干扰素是一种天然存在的干扰素，其与 $\alpha$ 干扰素具有有限的同源性（约 65%），与 $\beta$ 干扰素的同源性甚至更低（约 35%）。因此， $\omega$ 干扰素在结构上是与众不同的。尽管如此，如上所述， $\omega$ 干扰素表现出结合“ $\alpha$ - $\beta$ 受体”；如通过体外测试判断。使用基因工程技术，在哺乳动物细胞中制备重组 $\omega$ 干扰素。我们发现在暴露于 $\alpha$ 干扰素的动物中产生的抗体不与 $\omega$ 干扰素发生交叉反应，即 $\omega$ 干扰素在免疫学上是与众不同的。

在说明书和权利要求书全文中，IFN 和干扰素可互换使用。

非 $\omega$ 干扰素指一种不是 $\omega$  IFN 的 IFN 或者不是 $\omega$  IFN 的多种 IFN 的组合。非 $\omega$ 干扰素会包括 $\alpha$  IFN、 $\beta$  IFN、 $\gamma$  IFN、 $\tau$  IFN、白细胞衍生的 IFN 以及诸如此类。

#### 治疗方法

本发明的一个方面是用 $\omega$  IFN 治疗温血动物对象的免疫性、增殖性或感染性疾病的方法。所施用的 $\omega$  IFN 的剂量和活性对于所治疗的疾病状态而言足以在该动物中诱导治疗反应。令人惊奇的是，对于所治疗的疾病状态施用的剂量和活性对于 $\omega$  IFN 高于基于非 $\omega$  IFN 的数据会得到良好耐受的剂量和活性。一般而言，每微克（ $\mu\text{g}$ ） $\omega$  IFN 的



活性单位超过每微克 ( $\mu\text{g}$ ) 非 $\omega$  IFN 的活性单位 1 倍以上至约 3 倍, 优选约 2 倍。因此, 当将剂量给予动物至少一个月时, 由施用 $\omega$ 干扰素所致的副作用小于对使用其它干扰素产品所预期的副作用。 $\omega$ 干扰素的优选剂量为大约 135-700 $\mu\text{g}$ /周, 而 $\omega$  IFN 活性为大约 27-420 百万国际单位 (MIU)。

更具体而言, 本发明是以更大的耐受性和更大的效力治疗对干扰素有反应的疾病的方法, 从而提高治疗对干扰素有反应的疾病的治疗指数。因此, 以一定的剂量施用 $\omega$ 干扰素持续一段时间, 所述剂量和时间足以产生所需的治疗反应, 而同时有利地限制不希望的不良副作用。 $\omega$ 干扰素可以单独施用或与一种或多种辅助治疗剂相联合。

所述方法可用于先前未接受过干扰素治疗的任何温血动物中, 并且还可用于治疗显示出对用另一种干扰素的治疗的残余敏感性或抗性的任何温血动物, 其中, (1) 不良副作用不可接受地高; (2) 治疗反应不可接受地低; (3) 或 (1) 和 (2) 的某些组合。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、鸟等。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。

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。感染性疾病是那些由寄生虫或病毒生物体的增殖而引起的疾病, 并能通过有或无实际接触的感染而传播。这种疾病包括丙型肝炎、乙型肝炎、丁型肝炎、G 型肝炎、其它病毒性肝炎、尖锐湿疣、人类免疫缺陷病毒、黄热病、埃博拉病毒、出血热的病因学等。其它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。免疫性疾病是那些其中患者的免疫系统失衡或异常的疾病。这些疾病包括例如多发性硬化、重症肌无力、系统性红斑狼疮、皮炎、硬皮病、CREST 综合征、桥本甲状腺炎、川崎病、血管炎等。其它适于治疗的免疫性疾病见于最新版的

**Merck Manual®** 或 **Harrison's The Principles and Practices of Internal Medicine®**。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、卡波西肉瘤或其它对干扰素敏感的癌症。增殖性疾病还可包括其中非癌性细胞产生组织增生或肥大的疾病，导致正常组织的纤维化或疤痕形成或过度增殖。这种病症特别可包括：对任何物理、化学、遗传、感染或外伤性损伤的反应；任何器官或组织如骨髓、肠、脑、内分泌腺、心脏、肾、肝、肺、平滑肌或横纹肌、中枢或周围神经、皮肤、脊髓或任何组织的血管系统等纤维化。这些包括蕈样霉菌病、多发性硬化、慢性肉芽肿性疾病、肺纤维化、肝纤维化、肝硬化或结核病。

如上所述，该方法可用于治疗先前未曾用 IFN 治疗过的患者或者显示出对其它非 $\omega$ 干扰素如 $\alpha$  IFN、共有 IFN、 $\tau$  IFN、 $\beta$  IFN、 $\gamma$  IFN、白细胞衍生的 IFN 等耐药的患者。这种耐药可以是对非 $\omega$ 干扰素的治疗作用的“原发耐药”，例如，当这种干扰素单独给药或当与至少一种辅助治疗剂联合时，无论所述治疗剂是否在干扰素之前、期间或之后使用。所述非 $\omega$ 干扰素可以是非聚乙二醇化的、聚乙二醇化的、或以其它某些方式化学修饰过的（例如连接另一个蛋白如白蛋白或连接聚乙二醇-脂肪酸部分。这种耐药还可能对非 $\omega$ 干扰素的治疗干预“继发性”的，当这种干扰素单独给药或与一种或多种辅助治疗剂联合时，无论所述治疗剂是否在干扰素之前、期间或之后使用。这种继发性耐药在治疗过程期间发生，并可能由例如抗干扰素抗体或其它降低对 $\alpha$ 或共有干扰素的反应性的细胞或体液机制引起。这种耐药可见于单独干扰素或与辅助治疗剂的组合，辅助治疗剂即与干扰素一起提供用于补充或补偿干扰素的活性的活性剂。这种“耐药”可能事实上仅仅是由于没有或不能施用治疗有效剂量的干扰素。本发明在预防或消除这种类

型的“不足剂量耐药”方面特别有用。

作为本发明的一部分，发现对于目前可以得到的干扰素，最大耐受剂量（MTD）很有限。例如，在患有危及生命的癌症的患者中，更高的 MTD 比起在患有侵袭性不那么强的癌症的患者中更能接受。在患有慢性丙型肝炎的患者中，MTD 较低，有时显著较低。我们分析了在许多不同的临床情况下多种干扰素的 MTD 数据（下表 1 列出了所收集的代表性研究）。

表 1. 批准用于治疗丙型肝炎的干扰素的最大耐受剂量方案

#	干扰素	适应症	MTD 方案	参考文献
1	$\alpha$ -2a	丙型肝炎	6 MIU TIW sc	FDA Summary Basis of Approval (PLA 94-0782, 29 Oct. 1996)
2	$\alpha$ -2b	丙型肝炎	3-5 MIU TIW sc	FDA 批准产品标签
3	PEG $\alpha$ -2b	丙型肝炎	105 $\mu$ g* QW sc ( $\approx$ 21 MIU QW sc)	FDA 批准产品标签
4	PEG $\alpha$ -2c	丙型肝炎	180 $\mu$ g QW sc ( $\approx$ 36 MIU QW sc)	产品标签
5	$\alpha$ -2a	癌症	30 MIU/wk (+ etretinate)	Roth 等, Acta Oncol 1999;38(5):613-7
6	$\alpha$ -2a	癌症	15.5 MIU/wk 7 wks	Rajkumar SV 等, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Jan. 15;40(2):297-302
7	$\alpha$ -2a	癌症	6 MIU TIW sc (伊达比星, 地塞米松)	Hubel K 等, Leukemia 1997 Dec;11 Suppl 5:S47-51
8	$\alpha$ -2a	癌症	5 MIU TIW sc (全反式维甲酸)	Adamson PC 等, J Clin Oncol 1997 Nov;15(11):3330-
9	$\alpha$ -2a	癌症	3 MIU QD $\times$ 7d $\times$ 4wks (+ IL-2)	Gause BL 等, J Clin Oncol 1996 Aug;14(8):2234-41
10	$\alpha$ -2a	癌症	3.4 MIU TIW (+ 5-FU + 顺铂)	Trudeau M 等, Cancer Chemother Pharmacol 1995;35(6): 496 - 500
11	$\alpha$ -2a	癌症	3.4 MIU QD $\times$ 5d 4 周中一周 (+ RT, + 顺铂, + 羧基脲)	Vokes EE 等, Cancer Chemother Pharmacol 1995;35(4):304-12
12	$\alpha$ -2a	癌症	3 MIU TIW (+ 顺铂)	Gosland MP 等, Cancer Chemother Pharmacol 1995 37(1-2):39-46
13	$\alpha$ -2b	癌症	3.6 MIU QD sc	Dorr RT 等, J Interferon Res 1988;8:717-25
14	$\alpha$ -2b	癌症	24 MIU/m <sup>2</sup> QD iv 限于 7 天; 最大 12 MIU/m <sup>2</sup> QD 2 周 (1 名患者)	Iacobelli S 等, Am J Clin Oncol 1995;18:27-33
15	$\alpha$ -2b	癌症	5 MIU/m <sup>2</sup> TIW sc	Kirkwood JM 等, J Clin Oncol 1996;14:7-17
16	PEG $\alpha$ -2b	癌症	7.5 $\mu$ g/kg QW (35 MIU/wk)	Talpaz M 等, Blood 2001;98:1708-13
17	共有	丙型肝炎	3-9 $\mu$ g** TIW sc ( $\approx$ 3-9 MIU TIW sc)	FDA 批准产品标签 <a href="http://www.fda.gov/cber/sba/ifn_amg100697S.pdf">http://www.fda.gov/cber/sba/ifn_amg100697S.pdf</a>

表格的脚注：\*假定每 $\mu\text{g}$ 聚乙二醇化 IFN 与 $\mu\text{g}$ 非聚乙二醇化的效力一样；\*\*假定共有 IFN 为约  $5\times\alpha\text{-2a}$  或 $\alpha\text{-2b}$  的效力。

使用与以上相同的研究标示，在下面显示对于每种给药方案以 MIU 计算的每月最大耐受剂量。相对体重或体表面积作出调整以使剂量标准化。

应该注意，在表 1 中，MIU 代表百万国际单位的抗病毒活性；在某些情况下有 $\mu\text{g}$ 当量。但是还需要考虑干扰素的相对效力。例如，尽管聚乙二醇化 $\alpha$ 干扰素的临床活性特征在某些情况下倾向于好过非聚乙二醇化 $\alpha$ 干扰素（因为聚乙二醇化改善了药代动力学，例如通过使分子保持在循环中更长时间），当聚乙二醇化干扰素与非聚乙二醇化 $\alpha$ 干扰素直接相比时，基于 $\mu\text{g}$ 对 $\mu\text{g}$ ，抗病毒活性有所丧失。聚乙二醇化改善药代动力学的代价是（体外）抗病毒活性。一般而言，我们观察到，对于所有的聚乙二醇化或所有的非聚乙二醇化干扰素，抗病毒活性的 MIU 也是副作用的优异代号或预测物。MIU 越高，副作用的比率和严重程度越大并且 MTD 越低和可实现的效力越低。

表 2.4 周的最大耐受干扰素剂量

#	干扰素	适应症	最大耐受的 4 周剂量 (MIU)
1	$\alpha$ -2a	丙型肝炎	72
2	$\alpha$ -2b	丙型肝炎	60
3	PEG $\alpha$ -2b	丙型肝炎	34 或 84*
4	PEG $\alpha$ -2a	丙型肝炎	36 或 144*
5	$\alpha$ -2a	癌症	120
6	$\alpha$ -2a	癌症	62
7	$\alpha$ -2a	癌症	72
8	$\alpha$ -2a	癌症	20
9	$\alpha$ -2a	癌症	84
10	$\alpha$ -2a	癌症	41
11	$\alpha$ -2a	癌症	68
12	$\alpha$ -2a	癌症	36
13	$\alpha$ -2b	癌症	100
14	$\alpha$ -2b	癌症	290
15	$\alpha$ -2b	癌症	60
16	PEG $\alpha$ -2b	癌症	140
17	共有	丙型肝炎	36 - 108

\*取决于推测或计算的 MIU/ $\mu$ g 比，如本文之前所讨论的。

来源于 FDA 批准产品标签的 MTD 包括对每种指定的干扰素的多期 I, II, 和/或 III 临床试验。其它参考文献代表单一研究。

我们观察到，基于小样本或组群大小过高估计 MTD 是常见的错误，特别是在 I 期研究中。一个好的实例是最近对于聚乙二醇化干扰素  $\alpha$ -2a 的经验。进行了 27 名患者的研究，其中每个给药组 3 - 6 名患者，这项研究最初得出结论，450  $\mu$ g 是合适的每周剂量[参见 Motzer RJ 等, J Clin Oncol 2001;19:1312-9]。(但是，估计的抗病毒活性仅为非聚乙二醇化干扰素的 7%，450  $\mu$ g 聚乙二醇化  $\alpha$ -2a 仅提供 45  $\mu$ g 普通

$\alpha$ -2a 通过体外试验所测定的抗病毒活性的 70% (参见 Bailon p 等, Bioconjug Chem 2001;12:195-202)。尽管这些乐观的估计, 随后的更大的研究通常限于 180  $\mu$ g/周或更小的剂量 (PEGINTERFERON ALFA-2a IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J 等, New Engl J Med 2000;343:1666-72)。

但是, 观察表 2 可见, 对于批准用于治疗肝炎的任何干扰素的最大耐受剂量不超过 180 MIU 4 周。即使对于最有利的关于抗病毒 MIU 数/ $\mu$ g 施用的干扰素的假设, 该最大剂量也是如此。对于  $\alpha$ -2a、 $\alpha$ -2b 和共有干扰素, 高于所指示的最大值的剂量产生不可接受的、严重的、有时不可逆的临床毒性或引起患者停止治疗。

先前所鉴定的多种干扰素的效力通过不同的测定体系进行测定, 产生多种不同的 MIU/ $\mu$ g 比。结果, 对于多种干扰素的累积和平均值  $\pm$ SD MIU 值可能基于给定的干扰素的推测的 MIU/ $\mu$ g 而不同。这种假设容纳在以下所显示的计算中。

表 3. 对于肝炎和癌症的平均 4 周剂量

方案	适应症	研究数目	效力假设 (MIU/ $\mu$ g 比)	最大平均耐受 4 周剂量 (MIU) 均值 $\pm$ SD
1	肝炎	1-4	3 MIU $\approx$ 15 $\mu$ g 对于相同 MIU/ $\mu$ g 的 $\alpha$ -2a 和 $\alpha$ -2b, 聚乙二醇化或非聚乙二醇化干扰素	90 $\pm$ 37
2	肝炎	1-4	聚乙二醇化干扰素 $\approx$ 40% 的非聚乙二醇化干扰素的效力, $\mu$ g/ $\mu$ g 体外	51 $\pm$ 19
3	肝炎	1-4, 17	同 1 并且共有干扰素效力 $\approx$ 5 $\times$ $\alpha$ -2a 或 $\alpha$ -2b 效力	108 $\pm$ 52
4	肝炎	1-4, 17	同 2 并且共有干扰素效力 $\approx$ 1 MIU/ $\mu$ g	48 $\pm$ 17
5	癌症	5-16	3 MIU $\approx$ 15 $\mu$ g	94 $\pm$ 33
6				

至少 4 周的“最佳耐受的”平均 MIU 连续 MIU 暴露会表现出由以上方案 3 中所显示的计算来代表, 其对于共有干扰素的研究假定非常

高的 MIU/ $\mu\text{g}$  比。平均值 $\pm\text{SD} = 108 \pm 52$ ，而平均值 $\pm\text{SEM}$ 会是  $108 \pm 26$ 。相应地，超过平均值 $\pm 3 \text{ SEM}$  或者 186 的任何 MIU/4 周值对于一起考虑的所有干扰素会是出人意料之外的。没有一种参考方案符合该测试，即使假定聚乙二醇化干扰素的  $\mu\text{g} / \mu\text{g}$  效力与相匹配的非聚乙二醇化干扰素相同。总的来说，体外测试不证实这一假设（参见 Bailon P，上述参考文献）。

一旦以这种方式呈现数据，显然非常需要具有更有利的效力/副作用特征的干扰素。理想的是该干扰素以更高的剂量进行给药以实现更大的抗病毒作用而临床耐受性仍可以接受。

在治疗丙型肝炎或癌症的情况下，某些副作用可能因加入利巴韦林（肝炎）、白介素-2（癌症）或现在应用或处于开发的其它辅助治疗（细胞途径阻断剂例如酪氨酸激酶抑制剂）而恶化。

对肝炎、癌症或其它对干扰素有反应的疾病的不充分治疗也可因为患者中的内在生物学变异性所引起的高度可变的干扰素水平而发生。但是，可能更为重要的是，我们观察到，由于在血中的短半衰期，对于干扰素诸如 $\alpha$ 、共有和可能 $\tau$ ，干扰素血液水平相当可变。当给予 $\alpha$ 干扰素的给药方案例如每日（QD）、每隔一天（QOD）、每周三次（TIW）或每周一次（QW）时这种血液水平的变化是重要的。甚至当 QW 给予经修饰的干扰素如聚乙二醇化 $\alpha$ 干扰素时，也会发生重要的血液水平可变性。这种可变性可能进一步促使在例如慢性丙型肝炎患者中不良副作用的发生及其不可预知的性质。

医学上显然需要更为安全、更好耐受和更为有效的具有抗病毒、免疫调节和/或抗增殖特性的干扰素。特别是，在对丙型肝炎的治疗中，需要可以以更高剂量施用具有更大耐受性和不良副作用发生率更低和严重程度更低的干扰素，即具有优异治疗指数的干扰素。

例如，在肝炎的治疗领域中，还需要具有改善的药代动力学特征的干扰素，在 $\alpha$ 干扰素单独或与例如利巴韦林组合被判断为不充分治疗的患者中，特别是对感染了对例如 $\alpha$ 或共有干扰素治疗部分或完全耐药的一种或多种丙型肝炎病毒或病毒亚型的患者，其作为单一治疗



或作为联合治疗的组成部分有活性。

此外，需要有效和安全的干扰素治疗，其能安全并可耐受地遏制病毒复制至可接受的水平持续数月或甚至数年，如果不能实现完全根除的话。

令人惊奇的是，我们现已发现， $\omega$ 干扰素不仅有效治疗慢性病毒感染患者，例如丙型肝炎病毒感染患者，而且还被特别好地耐受。另外， $\omega$ 干扰素在 $\mu\text{g}$ -和 MIU-剂量水平可以耐受，所述剂量水平比对于其它干扰素例如 $\alpha$ 或共有干扰素可安全使用的那些剂量要高得多。即使 $\omega$ 干扰素结合 $\alpha$ 干扰素和共有干扰素也结合的受体，也可以获得这种临床耐受性。此外，尽管 $\omega$ 干扰素具有比 $\alpha$ 干扰素显著更大的效力 (MIU/ $\mu\text{g}$ ) 并因而会被预测在更高剂量不可使用，这种令人惊奇的的有效性和耐受性也会发生。

由此，我们发现，在所治疗的疾病状态中， $\omega$  IFN 的剂量和活性足以在动物中诱导期望的治疗反应而无预测的这种使用非 $\omega$  IFN 治疗的差耐受性。这给予医师在治疗不同疾病中更大的灵活性。例如，在对丙型肝炎的治疗中，与对于肝炎肝硬化所需的潜在较低的剂量相比，可能需要更高剂量的 $\omega$  IFN。但是，在任一种情况下，可使用比本领域技术人员会从非 $\omega$  IFN 的现有数据预测的剂量更高和更有效同时更好耐受的剂量的 $\omega$  IFN 来治疗所述疾病。

作为安全性和耐受性特征的数种有利的临床结果之一，我们还证实了 $\omega$ 干扰素可在对干扰素最为耐药的病毒亚型即 HCV 基因型 1 中遏制丙型肝炎病毒复制。同样令人惊奇的是，我们还发现，在大约所选剂量水平下，单独的非聚乙二醇化 $\omega$ 干扰素在基因型 1 中遏制丙型肝炎病毒复制比其它现有治疗更为有效。当将对于 $\omega$ 干扰素的现有临床结果与从以下研究的历史临床数据作比较时，对于非聚乙二醇化 $\omega$ 干扰素的这种优异性是显然的：

1. 其它单独施用的非聚乙二醇化干扰素；
2. 单独施用的聚乙二醇化干扰素；和最令人惊奇的是
3. 昂贵和有毒性的 $\alpha$ 干扰素加利巴韦林的两种药物抗病毒方

案。

而且，在体外在感染免疫缺陷病毒的细胞中还已证实， $\alpha$ 和 $\omega$ 干扰素诱导的基因信号作用的模式是不同的，即 $\omega$ 干扰素在功能上是与众不同的。 $\omega$ 干扰素能诱导更持久的抗 HIV 基因反应，而对 $\alpha$ 干扰素的反应是短暂的。我们现还证实了， $\omega$ 干扰素独特地能够实质性地遏制例如黄热病病毒的病毒复制，而其它干扰素则不能。

在本发明的方法中， $\omega$  IFN 可单独或与辅助治疗剂联合施用，所述辅助治疗剂即与 $\omega$  IFN 的活性互补或补充其活性的生理学或药理学活性物质。关于治疗疾病如肝炎，经常使用肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂 (IMPDI) 如利巴韦林或利巴韦林类似物。其它肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂包括霉酚酸、霉酚酸莫非替克 (mofetil)、霉酚酸钠、氨基噻二唑、thiophenfurin、噻唑呋林(tiazofurin)、viramidine、VX-148、VX-497 和 VX-944。其它非 IMPDI 药剂包括白介素-2 或白介素-2 衍生物、组胺、组胺衍生物、单克隆抗体、多克隆抗体或丙型肝炎病毒复制的小分子抑制剂。这种抗体的具体实例包括 HBV-Ab (XTL)-17 和-19。

在化学上已知利巴韦林是 1- $\beta$ -D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺，并可购自 ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, California。其在 Merck Index, 11<sup>th</sup> 版于 8199 页有所描述。其制备和制剂描述于 U.S. Pat. No. 4,211,771。

在化学上已知 VX-497 是(S)-N-3[3-(3-甲氧基-4-噁唑-5-基-苯基)-脲基]-苄基-carbanic acid 四氢呋喃-3-基酯，并可购自 Vertex Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, Massachusetts。其进一步描述于 Pharmaprojects®和 U.S. Pat. No. 5,807,876。

在化学上已知霉酚酸是 6-(1,3-二氢-4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-5-异苄基 fluranyl)-4-甲基-4-己酸，并由短密青霉 (Penicillium brevi-compactum)，匍枝青霉 (P-stoloneferum) 和相关物种产生。其进一步描述于 Merck Index, 11<sup>th</sup> 版，6238 页。

霉酚酸钠是霉酚酸的钠盐，并可购自 Novartis Corp., Basel, Switzerland。

霉酚酸莫非替克是霉酚酸的 2-吗啉代乙基酯，并可作为 CellCept® 购自 Roche Laboratories, Inc., Nutley, New Jersey。其进一步描述于 Physicians Desk Reference, 53<sup>rd</sup> 版，第 2657 页。

氨基噻二唑是 1,3,4-噻二唑-1-胺，并具有 CAS 注册号 4005-51-0。其分子量为 101.004755，分子式为 C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S。进一步的信息可获自服务 Pharmaprojects，登录号 5433。

Thiophenfurin 和噻唑呋林是在小鼠中具有体内活性的化合物。参见 J. Med. Chem., 1995, 38, 3829 和 Pharmaprojects。

Viramidine 是利巴韦林衍生物，待作为单一治疗或与 IFN 联合用于丙型肝炎。ICN Pharmaceuticals 正专注于该化合物。还可参见 Pharmaprojects。

VX-148 和 VX-944 正由 Vertex Pharmaceuticals 开发。进一步信息参见 Pharmaprojects。

CDN-4007 是 Oncor, Inc 首创的化合物。进一步信息可见于 Pharmaprojects，登录号 25549。

XTL-17 和 XTL-19 是针对丙型肝炎的单克隆抗体。

一旦识别了患有怀疑的干扰素敏感疾病的患者，则通过施用一定量 $\omega$ 干扰素，单独或与辅助治疗剂联合，持续时间足以实现治疗反应而同时减轻治疗的任何不良副作用，来治疗该患者。 $\omega$ 干扰素的量将由施用该剂量的医师来确定，以个体患者为基础，取决于诸如年龄、体重和体型、性别、伴随的医学疾病、伴随的用药、已知或怀疑的遗传特征等的因素。

为增强治疗反应， $\omega$ 干扰素的量将优选大于使用不同的干扰素所采用的量（适宜地由质量或效力来判断）。如果识别了患有对先前用另一种干扰素治疗耐药的疾病或病症的患者，则遵循类似的过程。

在优选的实施方案中， $\omega$ 干扰素通过肠胃外给药（即通过注射，不到肠道，例如肌内、腹膜内、静脉内或皮下）患有对干扰素有反应的疾病的人类患者，其剂量为约 135 - 700 $\mu$ g/周，或约 19 - 420MIU/周。该剂量可以通过单一注射小量例如 15 - 100 $\mu$ g/剂来给予。这种量

可以连续、每天多次、QD、QOD、TIW 或 QW 给予。这种量或更大的量还可通过长效制剂或持续释放制剂施用，例如含有 270 - 10,000 $\mu\text{g}$ 。这种长效制剂或持续释放形式的给予频率小于每周一次，并旨在保留在体内至少 2 周或甚至超过 1 个月。例如，用于以相对恒定速率 175 $\mu\text{g}$ /周（代表约 35 - 105MIU/周）控释的 12 周剂量会含有约 2100 $\mu\text{g}$  的 $\omega$  IFN（12 $\times$ 175），而 24 周量会含有 4200 $\mu\text{g}$ （24 $\times$ 175）等。所有适宜的剂型和给药途径都可以采用。

该方法特别用于治疗患有慢性丙型肝炎的人类患者。

在另一个实施方案中， $\omega$ 干扰素经肠道给药，特别是口服。这种给药可以作为单一剂量或在一周期间的多个剂量。 $\omega$ 干扰素可以以基本上纯的形式或与一种或多种赋形剂混合而施用，并且可以是经化学或物理修饰的以增强生物利用率。

例如，除了胃肠外给药（例如静脉内、肌内、腹膜内）之外， $\omega$ 干扰素还可以局部或吸入给予。 $\omega$ 干扰素的有效给药还可以通过增加内源性 $\omega$ 干扰素或其片段来实现，通过使用特异性或非特异性诱导物，或通过给予遗传物质（如核酸），其编码所有或部分表达 $\omega$ 干扰素所需的遗传物质。

包含 $\omega$ 干扰素的药物制剂还可包含至少一种可药用载体，其可包括赋形剂如稳定剂（以促进长期贮存）、乳化剂、粘合剂、增稠剂、盐、防腐剂、溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这种介质和试剂用于药物活性物质在本领域中是熟知的。除了任何常规介质或试剂与 $\omega$ 干扰素不相容的情况外，考虑其在治疗组合物和制剂中的应用。或者，表达 $\omega$ 干扰素的细胞也可以施用，优选产生 $\omega$ 干扰素的量与其它干扰素相比足以增加有效性而实质上不增加不良副作用。此外， $\omega$ 干扰素可通过非细胞递送系统如脂质体来施用。

由于对增殖性、免疫性或感染性疾病的治疗通常进行长时间，在这种情况下可优选植入或注射含有 $\omega$  IFN 制剂的物品，其对于所治疗的对象是生物相容的，并随时间以受调节的方式释放 IFN，即控释制

剂。该制剂可以是生物可侵蚀的，例如凝胶、非凝胶聚合物或药丸 (pellet)，或者是生物不可侵蚀的，例如机械设备如泵。泵也可以在机体外部，具有仅一个导管或管道或类似物穿透皮肤进入皮下或肌内空间。

合适的不可生物侵蚀的制剂或设备的实例是采用 DUROS®体系 (ALZA Corporation)，这是一种微型药物分配泵，目前主要由钛制得，并且可小至一根火柴。

DUROS®泵操作起来象一个在药物贮器内装有药物的微型注射器。通过渗透作用，来自机体的水被存在于引擎区室中的盐或其它合适的渗透活性物质缓慢汲取通过半透膜进入泵。该水被渗透物质吸收，其然后膨胀并缓慢而持续推动活塞，将准确量的药物分配推出药物贮器而进入机体。渗透引擎不需要电池，开关或其它电机械部分来运行。由该体系递送的药物量受许多因素调节，包括例如在制备中所用的材料、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、药物离开泵的口的尺寸、形状和长度、药物的制剂和类型以及制剂是液体、悬液或是凝胶，和在设备内产生的排出药物的压力或者在组织内产生的对抗这种排出的反压力。

其它有用的长期递送制剂可以使用由 ALZA Corporation 研发的 ALZET®技术来制备。这些制剂可以从外部递送。ALZET 技术的细节可见于 [www.alzet.com](http://www.alzet.com)。

提供关于制备可用于本发明方法和药盒的长期递送设备的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。可用于本发明多种不同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。所有专利在此引入作为参考。

当施用辅助治疗剂如利巴韦林 (或其它 IMPDI) 时，利巴韦林与

$\omega$ 干扰素相结合施用于患者,即利巴韦林剂量在患者接受 $\omega$ 干扰素的部分或所有相同时间段期间施用。当口服给药时大多数干扰素制剂无效,除了如上所述经化学修饰或以某些其它方式进行保护以免受肠肽酶降解时。因此,优选的施用 $\omega$ 干扰素的方法是胃肠外,优选通过皮下、静脉内或肌内注射。更优选的是施用长效制剂形式,使用或不使用设备如泵,或者施用另一种适于多周或多月、连续或持续递送 $\omega$ 干扰素的长期给药形式。泵可以是任何合适的设计,如固定或可变的递送渗透、电、机械、水压、气动力的,插入皮肤下或佩戴在外。

IMPDI 如利巴韦林可以以胶囊或片剂形式口服给药,与 $\omega$ 干扰素的给药相结合。当然,也考虑到可以利用的这两种药物的其它类型的给药,如通过鼻喷雾、透皮、通过栓剂、通过持续释放剂型等。任何形式的给药都会起作用,只要适当的剂量得以递送而不破坏活性成分,并且对以多种不同剂量水平的组合的个体吸收、分布、代谢和排泄给予适当的考虑。

利巴韦林通常以 Physicians Desk Reference©推荐的速率给药,但可以以大约 400 - 大约 1200 mg/天的速率给予。

本发明的另一方面可视为一种方法,其中将 $\omega$ 干扰素施用于有此需要的对象,任何与治疗有效量的至少一种辅助治疗剂相组合,持续时间长度为动物耐受 $\omega$ 干扰素的时间,在给药期间监测动物中疾病标志的水平,并且继续给予 $\omega$ 干扰素,持续时间长度以所述疾病标志的水平继续下降为准。

然后由照顾患者的医师监测疾病进程和不良副作用,如果有任何副作用的话。这可以通过评价疾病的体征和症状或通过监测患者的体液(例如血液、血浆、尿)中这种疾病标志的存在来完成。例如,患有慢性丙型肝炎病毒(“HCV”)感染的患者可表现出一种或多种以下体征或症状:

- (a) 丙氨酸氨基转移酶(“ALT”)升高;
- (b) 天冬氨酸氨基转移酶(“AST”)升高;
- (c) 胆红素升高;

- (d) 抗 HCV 抗体测试阳性;
- (e) 存在 HCV, 如通过疾病标志 HCV-RNA 测试阳性而证实;
- (f) 慢性肝病的临床特征, 如异常的肝脏大小、腹水或食道静脉曲张; 和
- (g) 肝细胞损伤或功能障碍, 如组织病理学、实验室或放射照像方法所显示;
- (h) 肝细胞癌。

在患有严重 HCV 感染的患者中, 患者的 HCV-RNA 拷贝数/ml 血清可超过  $2 \times 10^6$  拷贝。通过本发明方法的成功治疗, HCV-RNA 的拷贝数可降低至几乎检测不到的水平, 即低于大约 100 - 1000 拷贝的 HCV-RNA/ml 患者血清, 如通过定量、多循环、反转录酶 PCR 方法所测定的。

因此, 可以看出本发明的另一方面可被视为 $\omega$ 干扰素 (IFN) 在制备用于治疗温血动物的免疫、增殖或感染性疾病的药物中的用途。该药物根据上文中的教导施用于动物, 即对所治疗的疾病的剂量和活性足以在动物中诱导治疗反应, 所述对所治疗的疾病状态的剂量和活性高于基于非 $\omega$  IFN 的数据会被良好耐受的剂量和活性。治疗方法的优选方面也适用于本发明的该“用途”方面。

#### 制品

本发明的另一方面是用于治疗温血动物对象的免疫、增殖或感染性疾病的制品。该制品包括适于向该对象施用治疗有效量的 $\omega$  IFN 的 $\omega$ 干扰素, 与给药说明相组合, 以比基于非 $\omega$  IFN 的数据预测的剂量高的剂量施用 $\omega$ 干扰素, 其中所述剂量优选给予动物持续至少 1 个月, 并且其中来自 $\omega$ 干扰素给药的副作用少于对使用其它干扰素产品所预期的。该制品适于肠道、胃肠外、吸入或局部给药, 如上文所讨论的。优选该制品被设计成用于注射入对象体内, 特别是用于皮下注射。该制品特别有价值地被设计成以控释方式将 $\omega$  IFN 施用到对象中, 例如以大约 135 - 700 $\mu$ g/周的速率 (代表大约 27 - 280MIU/周)。延续该受控速率至少 1 个月是优选的。当然, 如果 $\omega$  IFN 被配制成用于注射,

其优选为无菌含水组合物。

本发明的另一方面可被视为用于随时间递送相对恒定量的药物的药盒，其中向个体患者递送的药物量为大约 135 - 700 $\mu$ g/周。该药盒包含长期递送制剂，其被设计成随时间以相对恒定的速率递送药物，通常至少 1 个月，优选 3 - 12 个月。该药盒还可包含用于施用该制剂的其它设备或药物。医师或其它提供卫生保健的人员可根据患者的特征入年龄、性别、体型大小、健康状况等以及疾病的严重程度和类型而将患者随时间的剂量速率个体化。

### 制备方法

本发明的另一方面来自于前述讨论，即制备用于治疗温血动物对象的免疫、增殖或感染性疾病的基于 $\omega$  IFN 的制品的方法。该方法包括提供 $\omega$  IFN 作为适于向对象施用治疗有效剂量的组合物，并将如此提供的 $\omega$  IFN 与使用说明相组合，将 $\omega$  IFN 以比基于非 $\omega$  IFN 的数据会预测的要高的剂量施用用于这种疾病，其中来自 $\omega$  IFN 给药的副作用少于使用其它干扰素产品所预期的。这种方法将产生适于肠道、胃肠外或局部给药，优选用于注射到对象体内的 $\omega$  IFN。优选的方法导致产生 $\omega$  IFN 适于皮下注射，特别是用于将 $\omega$  IFN 控释入对象中，速率为大约 135 - 700 $\mu$ g (27 - 280MIU) /周。控速的释放可延续 1 个月或更长。如果该方法设计为将 $\omega$  IFN 配制为用于注射的组合物，重要的是它是无菌的，优选作为无菌水溶液。

本发明的另一方面是制备用于随时间以受控方式递送 $\omega$  IFN 的递送系统的方法。该方法包括制备长期递送设备，其被设计为以相对恒定的速率随时间递送 $\omega$  IFN，该速率确定为大约 135 - 700 $\mu$ g/周，使患者接受一定剂量以治疗该患者的疾病状态。一旦制备了该系统，将其与用于向有此需要的对象给药的适宜的书面使用说明相组合，如上文所讨论的。该系统还可以与可用于给予或递送该系统的其它设备或药物相组合。书面给药使用说明可以直接贴于容器（如通过将标签直接贴于包含干扰素以及有或无载体或赋形剂的小瓶）。或者，装有干扰素的容器封闭系统可置于第二个容器中，如盒子中，并可将包装插页形



式的书面材料与装有干扰素的第一容器封闭系统一起置于第二容器中。书面使用说明可描述处方 $\omega$ 干扰素的适应症，作为单一治疗或作为与辅助治疗剂的联合治疗的组成部分。这种适应症会包括对干扰素有反应的疾病（例如病毒性丙型肝炎）。该书面材料会优选以具有批准这种干扰素上市的权限的管理机构如美国食品和药品管理局所要求的形式提供，采取对于处方药物的包装插页的形式。该书面材料会指示该干扰素可处方用于患有感染、增殖或免疫疾病的患者。该书面材料会优选描述施用药物的技术，例如注射或植入制剂。该书面材料还会包括关于使用在药盒中包含的其它设备或药物的说明。在优选的实施方案中，该书面材料会指示 $\omega$ 干扰素是用于治疗病毒性肝炎，特别是病毒性丙型肝炎，或者任何器官的硬化或纤维化，特别是肝，当这种硬化或纤维化是由病毒性丙型肝炎引起之时。该书面材料会指示所述干扰素可用作为主要或次要治疗或者与其它治疗相联合。其会进一步描述，尽管该干扰素对病毒性丙型肝炎患者受感染的肝脏有作用，该干扰素还可能到达其它组织，在那里它可能没有治疗作用或不良副作用。

如果适宜的话，也可描述主要毒性，并可包括，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（适宜的话）、不适、超敏反应、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、其它血液恶液质、肌痛、关节痛、失眠、头晕、自杀观念、抑郁、精神集中能力受损、健忘、意识错乱、易激惹、焦虑、紧张、性欲下降、荨麻疹、脱发和其它。

在书面材料中还可描述，当观察到症状如发热、寒战或流感样表现时，这些症状可以用 Tylenol<sup>®</sup>、抗组胺药如 Benadryl<sup>®</sup>来治疗，低血压可对给予液体或升压剂有反应，或者如果症状或体征足够严重的话，应减少剂量或终止治疗。

该书面材料还可描述旨在短期给药的干扰素制剂的递送是通过注射、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，最优选的是通过注射。应该描述警告、预防措施和禁忌症。

### 实施例

以下实施例是提供用于进一步指导如何制备和使用本发明。在实施例中，在慢性丙型肝炎情境下抗病毒效力的主要衡量是测定病毒负荷，对此丙型肝炎病毒 RNA (HCV RNA) 是标准衡量。这一测定在两项对 $\omega$ 干扰素的研究中采用。

在治疗肝炎的情境中，测定以下指标的变化是有用的：

- (a) 升高的 ALT；
- (b) 升高的 AST；
- (c) 升高的胆红素；
- (d) HBsAg、抗 HBc 抗体、抗 HBe 抗体测试阳性；
- (e) 慢性肝病的临床特征；
- (f) 肝细胞损伤或功能障碍，通过组织病理学、实验室或放射照像方法所显示；
- (g) 肝细胞癌。

在与白介素-2 的联合疗法用于治疗肾细胞癌的情境中，通过以下来确定转移疾病的范围程度和变化是有用的：

- (a) 阳性计算机体层摄影或磁共振显像扫描；
- (b) 阳性骨扫描；
- (c) 体检的阳性体征，如存在可触及的肿块；
- (d) 血尿检阳性。

在与白介素-2 的联合疗法用于治疗肾细胞癌的情境中，通过以下来确定转移疾病的范围程度和变化是有用的：

- (a) 阳性计算机体层摄影或磁共振显像扫描；
- (b) 阳性骨扫描；
- (c) 体检的阳性体征，如存在可触及的肿块。

### 实施例 1

在 90 名慢性感染基因型 1、2、3 或 4 的丙型肝炎病毒的先前未治疗过的患者中研究 $\omega$ 干扰素的安全性、耐受性和抗病毒作用。除外肝

功能障碍的其它病因。入选时的最低 HCV RNA 水平为  $>100,000$  U/ml，伴有 ALT 水平升高。

本研究的目的在于评价不同剂量的  $\omega$  干扰素对 HCV RNA 水平、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平的效应。其它目的为评价升高剂量的  $\omega$  干扰素的安全性和耐受性，如通过体格检查、不良副作用和实验室检查来判断。

该研究设计为多中心、开放标签和增高剂量，分成 5 组，每组 15 或更多个对象：每周三次皮下施用 15、30、45、60 和 90  $\mu\text{g}$ 。因此，在这 5 组中  $\omega$  干扰素的每周剂量为 45、90、135、180 和 270  $\mu\text{g}$ 。这些相同剂量的  $\omega$  干扰素的累积每周抗病毒活性分别为 18、36、54、72、108 和 144 MIU。这些相同剂量的  $\omega$  干扰素的累积 4 周抗病毒活性分别为大约 72、144、216、288 和 432 MIU。[抗病毒活性通过测定  $\omega$  干扰素的抗增殖作用来确定，在感染脑心肌炎病毒的人 A549 细胞中，与  $\alpha$ -2c 的作用相比较。在该测定体系中， $\omega$  干扰素的抗病毒活性为大约  $4 \times 10^8$  U/mg，相比  $\alpha$ -2a 的  $2 \times 10^8$  U/mg。]

剂量由访视的护士或其它医学从业者来给予以确保剂量被适当给予、血液测试被适当抽取、并且不良副作用迅速得以识别、记录和报告。

$\omega$  干扰素被制备为稳定和冻干的粉末，然后溶于无菌注射用水中。一个 15  $\mu\text{g}$  的剂量最初按每周 3 次的方案从该制剂皮下施用，目标给药持续时间为 3 - 12 个月。之后逐步增高  $\omega$  干扰素的剂量。

丙型肝炎病毒 RNA 水平 (HCV RNA) 通过定量多循环反转录酶聚合酶链式反应技术 (Amplicor®, Hoffmann La Roche) 测定。在开始治疗之前，并在治疗日 1 - 5 和在治疗周 2、4、8、1、2 和 16，相隔至少 2 周测定 3 次 HCV RNA 水平。如果患者对治疗有反应，以相同剂量水平继续治疗，并且之后以每 3 月的间隔测定 HCV RNA 水平。通过标准实验室技术，在治疗前、第 0 天和在治疗周 2、4、8、12 和 16，和如果治疗继续，之后每 3 月，测定 ALT 水平。

通过常规体检、就不良副作用常规询问患者和标准实验室测试包

括血液学、化学、肝功能测试等来确定安全性。

研究的结果如下所示。基线特征在所有给药组中相似。大部分患者为男性，多数为 20 - 50 岁。大部分患者有基因型 1 感染，通过 HCV RNA 测定具有非常高的基线病毒负荷。肝的炎症存在，如通过大约 3× 正常值的升高的 ALT 水平所判断的。

表 4. 基线特征

剂量/周 ( $\mu\text{g}$ )	性别 M/F (%)	年龄 (均值 $\pm$ SD)	HCV 基因型		HCV RNA 拷 贝/ml $\times 10^6$ (均值 $\pm$ SD)	ALT $\times$ 正常的 上限 (均值 $\pm$ SD)
			1 (%)	2, 3, 4 (%)		
45	100/0	35 $\pm$ 8	72	28	8.7 $\pm$ 11.6	3.0 $\pm$ 1.8
90	72/28	40 $\pm$ 10	61	39	10.1 $\pm$ 16.7	2.9 $\pm$ 2.7
135	78/22	35 $\pm$ 7	50	50	7.1 $\pm$ 11.1	2.4 $\pm$ 1.0
180	72/28	39 $\pm$ 10	56	44	5.8 $\pm$ 6.1	2.8 $\pm$ 1.5
270	100/0	31 $\pm$ 10	34	66	9.8 $\pm$ 13.0	2.6 $\pm$ 1.4
总	84/16	36 $\pm$ 9	55	45	8.0 $\pm$ 11.1	2.8 $\pm$ 1.7

用  $\omega$  干扰素治疗令人惊奇地有效并非常好地被耐受。在治疗组 1 - 5 中病毒基因型 1 的 HCV RNA 水平的变化如下所示。在 45、60 和 90 $\mu\text{g}$  TIW (135、180、270 $\mu\text{g}$ /周)，在治疗周 12 有明显的剂量反应 (图 1)。有优异的对治疗的病毒反应和明显的剂量反应 (图 5)。非常令人惊奇的是，在基因型 1 中，对于两个最高剂量组，完全病毒清除 (在 HCV RNA 测定中低于可检测限) 超过 80%。在基因型 2、3 和 4 中的反应甚至更高。通过 ALT 水平变化的生化反应判断的肝炎性改变的消退也很显著，甚至在感染基因型 1 病毒的患者中也是如此 (表 6)。

表 5. 基因型 1 在 12 周的病毒反应

剂量 ( $\mu\text{g}/\text{周}$ )	抗病毒活性 (MIU/周)	HCV RNA 不可检测的患者 (%)
45	18	20
90	36	20
135	54	60
180	72	82
270	108	100

基因型 2、3 和 4 以甚至更高的总体比率作出反应，除了在 270 $\mu\text{g}/\text{周}$ 组中，其中基因型 1 已实现最大 100%。

表 6. 基因型 1 在 12 周的生化反应

剂量 ( $\mu\text{g}/\text{周}$ )	正常 ALT 的患者 (%)
45	50
90	50
135	60
180	57
270	100

基因型 2、3 和 4 以甚至更高的总体比率作出反应（当然除了在 270 $\mu\text{g}/\text{周}$ 组中，其中反应率已经为最大 100%）。

有轻微并且暂时或者可逆的不良副作用（表 7）。仅 1 名患者由于不良事件而中断给药。

表 7. 剂量产生的不良副作用的发生率

不良事件	患者百分比 (%) (每周剂量)				
	45 $\mu$ g	90 $\mu$ g	135 $\mu$ g	180 $\mu$ g	270 $\mu$ g
流感样疾病	33	63	67	80	100
白细胞减少	53	63	42	27	50
头痛	67	13	33	40	0
乏力	47	25	8	13	0
关节痛	53	13	0	13	0
出汗增加	33	13	17	13	0
注射部位反应	40	0	0	13	0
肌痛	33	0	8	0	17
失眠	20	13	17	20	0
发热	27	13	17	7	0
背痛	7	25	17	0	17
发热感觉	20	0	0	13	0
强直	13	13	0	13	0
食欲降低	20	0	0	13	0
头晕	20	13	0	7	0
抑郁	0	13	0	27	0

评论：历史上，单独 $\alpha$ 干扰素曾是丙型肝炎患者可利用的治疗。通常认识到，对于长期治疗，对治疗的反应的机率增加。开发 $\alpha$ 干扰素加口服利巴韦林的组合增加了反应率。聚乙二醇化 $\alpha$ 干扰素可提供超越非聚乙二醇化 $\alpha$ 干扰素作为单一治疗的优势。但是，不清楚聚乙二醇化 $\alpha$ 干扰素加利巴韦林不增加超过联合治疗的益处不良副作用。

在最近完成的研究中，将对于单独 $\alpha$ 干扰素的结果与对聚乙二醇化 $\alpha$ 干扰素或 $\alpha$ 干扰素加口服利巴韦林的组合的结果作比较。这些结果显示如下（表 8）。

表 8. 对非 $\omega$ 干扰素方案的病毒学和生化反应

研究	$\alpha$ 干扰素 (6MIUTIW)		聚乙二醇化 $\alpha$ 干扰素 (180 $\mu$ g/周)		$\alpha$ 干扰素		$\alpha$ 干扰素+利巴 韦林	
	VR(%)	BR(%)	VR(%)	BR(%)	VR(%)	BR(%)	VR(%)	BR(%)
Zeuzem S 等	28	39	69	46	-	-	-	-
Heathcote EJ 等	12	19	38	34	-	-	-	-
McHutchison JG 等	-	-	-	-	29	24	53	58

VR = 病毒学反应; BR = 生化反应; “-” = 不适用

参考文献:

1. Zeuzem S, New Engl J Med 2000;343:1666-72...对患有慢性丙型肝炎的非肝硬化患者的研究;
2. Heathcote EJ, New Engl J Med 2000;343:1673-80...对患有慢性丙型肝炎的肝硬化患者的研究;
3. McHutchison J, New Engl J Med 1998;339:1485-92...对患有慢性丙型肝炎的非肝硬化患者的研究。

在 Zeuzem 等中, 由于不良作用而中断或减少剂量在 $\alpha$ -2a 治疗患者中的发生率分别为 10% 和 18%。对于聚乙二醇化 $\alpha$ -2a, 相应比率为 7% 和 19%。在 Heathcote 等中, 对于 $\alpha$ -2a 的比率分别为 8% 和 14%, 而对于聚乙二醇化 $\alpha$ -2a 分别为 13% 和 10%。在 McHutchison 等中, 对于单独 $\alpha$ -2a 该比率为 9% 和 12%, 以及 8% 和 13%, 而对于 $\alpha$ -2a 与利巴韦林的组合, 该比率为 21% 和 26%。

给出了在实施例 1 的研究中的 $\omega$ 干扰素给药量度 (比其它干扰素的良好耐受剂量高得多),  $\omega$ 干扰素治疗持续时间 (足以检测到时间依赖性严重不良事件), 病毒学反应率 (令人惊奇地高, 甚至是与 $\alpha$ 干扰素加利巴韦林的多药治疗相比), 显然 $\omega$ 干扰素的病毒学反应率、生化反应率和耐受性都令人惊奇得好。

因此, 用 $\omega$ 干扰素的单一治疗可简化对肝炎的治疗: 增加有效性, 减少不良副作用, 降低与诊断和治疗副作用相关的费用, 和降低总体治疗费用。与例如利巴韦林的联合治疗和更高剂量的 $\omega$ 干扰素将产生

甚至更好的治疗结果。

## 实施例 2

ω干扰素独特地对黄热病病毒有活性。采用一种使用活染料摄取的 CPE (病毒诱导的致细胞病变效应) - 抑制试验来评价化合物在 Vero 细胞 (一种非洲绿猴肾细胞系) 中对抗黄热病病毒株 17/D 的抗病毒活性。抗病毒试验被设计成测试 6 种浓度的每种化合物一式三份对抗攻击病毒, 在此处为黄热病病毒 (YFV)。含有单独培养基的细胞对照, 含有培养基和病毒的病毒感染细胞对照, 含有培养基和每种药物浓度的药物细胞毒性对照, 仅含有培养基的试剂对照 (无细胞) 和含有药物和培养基的药物比色对照 (无细胞) 与测试样品同时运行。

将平板于 37°C 在含有 5% CO<sub>2</sub> 的潮湿环境中温育, 直到在未处理的病毒对照培养中观察到最大 CPE (第 6 天)。通过 Cell Titer 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation 试验确定化合物的 CPE 抑制作用。该试验是一种比色方法, 测定活细胞的数目。试剂含有一种新的四氮唑化合物 MTS[(3-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(3-羧基 methoxy 苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四氮唑, 内盐)], 和电子偶联剂 PMS[吩嗪硫酸二甲酯]。当组合时, MTS 和 PMS 形成稳定的溶液。然后将 MTS 四氮唑化合物通过由代谢活性细胞中的脱氢酶产生的 NADPH 或 NADH 而生物还原为甲臍产物。测定的甲臍产物的量与培养物中活细胞的数目成正比。

对于标准 8×12 的 96 孔平板的细胞、可变浓度的药物和对照的典型排列如表 9A 和 9B 所示。各表显示标准 96 孔板的一半。表格以此方式呈现仅仅是为符合该 PCT 申请的格式要求。通过将表 9A 置于表 9B 的左边, 使得该页中横向有 12 列, 纵向有 8 行, 将更好地观察完整的标准 96 孔板。孔的内容物如表中各格中所示。在表中, 不同术语具有以下含义:

培养基 = 仅仅试剂对照, 无细胞

细胞对照 = 细胞和培养基

病毒对照 = 在有病毒存在但缺乏药物情况下生长的 Vero



Conc = 浓度

表 9A

	1	2	3	4	5	6
1	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基
2	细胞+ 药物1 conc 1	细胞对照	细胞+病毒+药物1 conc 1 一式三份			细胞+ 药物1 conc 1
3	细胞+ 药物1 conc 2	细胞对照	细胞+病毒+药物1 conc 2 一式三份			细胞+ 药物1 conc 2
4	细胞+ 药物1 conc 3	细胞对照	细胞+病毒+药物1 conc 3 一式三份			细胞+ 药物1 conc 3
5	细胞+ 药物1 conc 4	病毒对照	细胞+病毒+药物1 conc 4 一式三份			细胞+ 药物1 conc 4
6	细胞+ 药物1 conc 5	病毒对照	细胞+病毒+药物1 conc 5 一式三份			细胞+ 药物1 conc 5
7	细胞+ 药物1 conc 6	病毒对照	细胞+病毒+药物1 conc 6 一式三份			细胞+ 药物1 conc 6
8	药物1 conc 6 +培养基	药物1 conc 5 +培养基	药物1 conc 4 +培养基	药物1 conc 3 +培养基	药物1 conc 2 +培养基	药物1 conc 1 +培养基

表 9B

	7	8	9	10	11	12
1	空白	空白	空白	空白	空白	空白
2	细胞 + 药物 2 conc 1	细胞 + 病毒 + 药物 2 conc 1 一式三份			细胞对照	细胞 + 药物 2 conc 1
3	细胞 + 药物 2 conc 2	细胞 + 病毒 + 药物 2 conc 2 一式三份			细胞对照	细胞 + 药物 2 conc 2
4	细胞 + 药物 2 conc 3	细胞 + 病毒 + 药物 2 conc 3 一式三份			细胞对照	细胞 + 药物 2 conc 3
5	细胞 + 药物 2 conc 4	细胞 + 病毒 + 药物 2 conc 4 一式三份			病毒对照	细胞 + 药物 2 conc 4
6	细胞 + 药物 2 conc 5	细胞 + 病毒 + 药物 2 conc 5 一式三份			病毒对照	细胞 + 药物 2 conc 5
7	细胞 + 药物 2 conc 6	细胞 + 病毒 + 药物 2 conc 6 一式三份			病毒对照	细胞 + 药物 2 conc 6
8	药物 2 conc 6 + 培养基	药物 2 conc 5 + 培养基	药物 2 conc 4 + 培养基	药物 2 conc 3 + 培养基	药物 2 conc 2 + 培养基	药物 2 conc 1 + 培养基

计算病毒感染孔的 CPE 下降的百分比和未感染的药物对照孔的百分比细胞存活。降低 CPE 50% 的最低抑制药物浓度 (IC50) 和引起活细胞减少 50% 的最低毒性药物浓度 (TC50) 使用半对数曲线拟合的回归分析程序计算。每种活性化合物的治疗指数 (TI50) 可通过将 TC50 除以 IC50 来确定。

比较 $\alpha$ 干扰素 ( $\alpha$ -2b) 和 $\omega$ 干扰素的研究结果如下所示 (表 9)

表 9.  $\omega$ 干扰素使黄热病病毒复制停止

药物	IC50(IU/ml)	TC50(IU/ml)	TI(TC50/IC50)
$\alpha$ -2b 干扰素	未达到	>200	NA
$\omega$ 干扰素	0.8	>5000	>6300

$\alpha$ 干扰素对黄热病病毒完全无效。不存在具有可测定的抗病毒作用的浓度。200IU/ml 以上的浓度产生显著的 $\alpha$ -2b 诱导的直接细胞损伤。结果不可能计算治疗指数。相比之下,  $\omega$ 干扰素在无药物诱导的细胞毒性情况下产生显著的抗病毒作用, 并具有超过 6300 的 TI50。

可以作出本发明的许多修改和变化而不偏离其实质和范围, 这对于本领域技术人员而言是显而易见的。在此描述的具体实施方案仅是作为举例而提供的, 本发明仅由说明书的整个公开内容和所附权利要求的用语以及这种权利要求授权的等同物的整个范围来限定。

在此引用的所有文章、专利和其它信息引入作为参考用于一切目的。

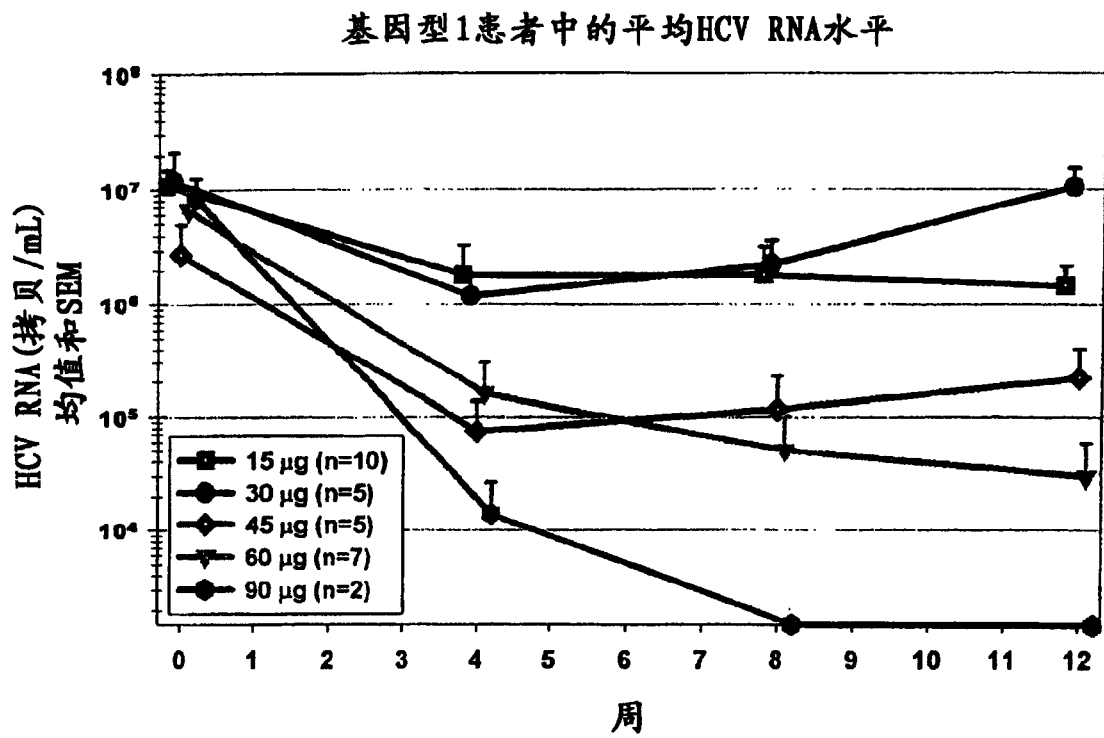


图1