



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201532606 A

(43) 公開日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 01 日

(21) 申請案號：103112610 (22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 03 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/7072(2006.01)* *A61K31/4178(2006.01)*
A61K31/7056(2006.01) *A61P31/14 (2006.01)*

(30) 優先權：2013/04/05 美國 61/809,283

(71) 申請人：艾洛斯生物製藥公司 (美國) ALIOS BIOPHARMA, INC. (US)
 美國

(72) 發明人：寇普 茱利 KROP, JULIE (US)；柯吉爾 瑪格烈特 詹姆斯 KOZIEL, MARGARET
 JAMES (US)；布萊特 勞倫斯 M BLATT, LAWRENCE M. (US)；菲 約翰 FRY,
 JOHN (US)；昌達 蘇西米塔 穆克吉 CHANDA, SUSHMITA MUKHERJEE (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：4 共 44 頁

(54) 名稱

使用化合物之組合治療 C 型肝炎病毒感染

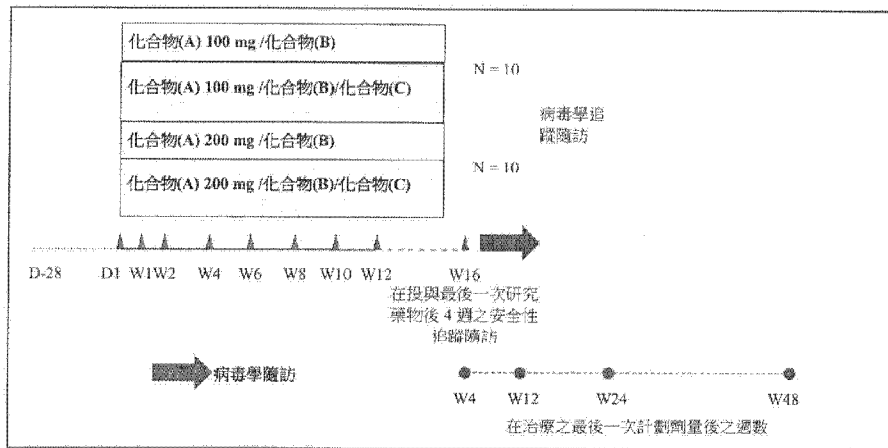
HEPATITIS C VIRAL INFECTION TREATMENT USING A COMBINATION OF COMPOUNDS

(57) 摘要

本文描述一種包括化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，其用於改善及/或治療 C 型肝炎病毒感染。

Described herein is a combination that includes compound (A) and compound (B), or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing, for ameliorating and/or treating a hepatitis C viral infection.

療程 1



療程 2

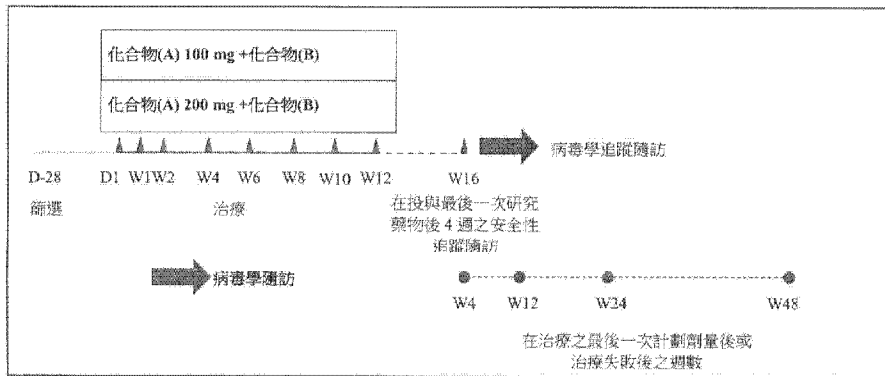
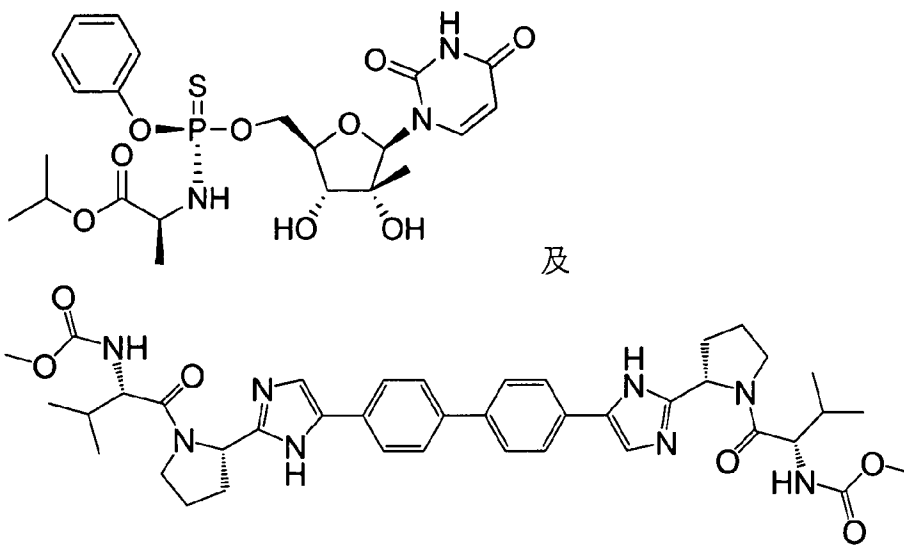


圖 1



發明摘要

※ 申請案號： 103112610

※ 申請日： 103.4.3

※IPC 分類：A61K31/7072 (2006.01)

A61K31/4178 (2006.01)

A61K31/7056 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

【發明名稱】

使用化合物之組合治療C型肝炎病毒感染

HEPATITIS C VIRAL INFECTION TREATMENT USING A
COMBINATION OF COMPOUNDS

【中文】

本文描述一種包括化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，其用於改善及/或治療C型肝炎病毒感染。

【英文】

Described herein is a combination that includes compound (A) and compound (B), or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing, for ameliorating and/or treating a hepatitis C viral infection.

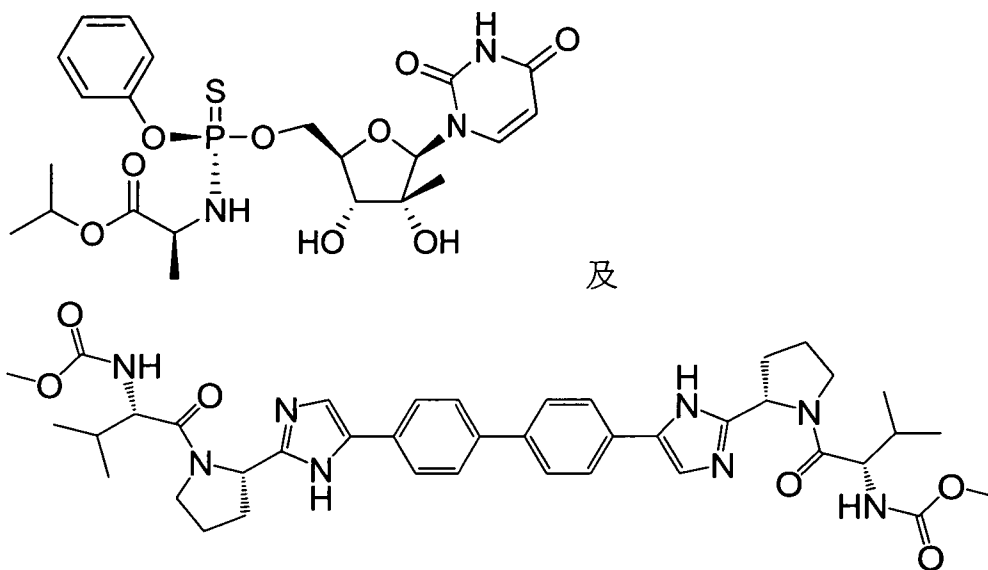
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

使用化合物之組合治療C型肝炎病毒感染

HEPATITIS C VIRAL INFECTION TREATMENT USING A
COMBINATION OF COMPOUNDS

【技術領域】

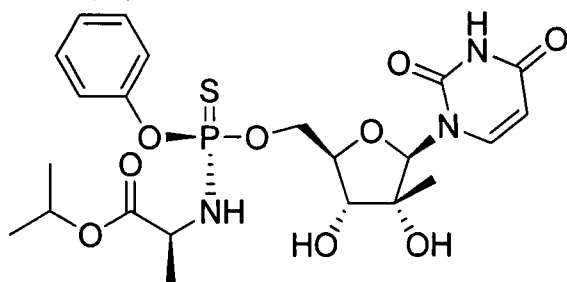
本發明係關於化學、生物化學及藥物領域。更特定而言，本文揭示的是一種使用藥劑之組合改善及/或治療C型肝炎病毒(HCV)感染的方法。

【先前技術】

C型肝炎病毒(HCV)為一種屬於黃熱病毒科的正單股RNA病毒。HCV可經由血液傳播。根據疾病控制與預防中心(Center for Disease Control and Prevention)，美國有超過3百萬例受感染。

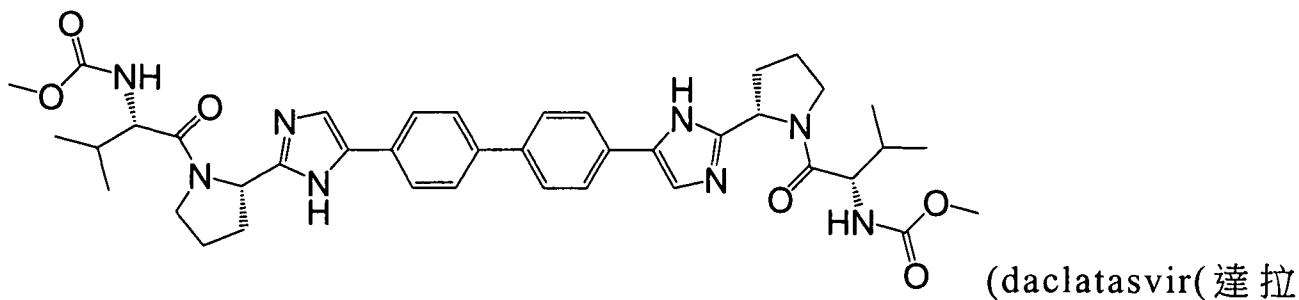
【發明內容】

本文所述的一些實施例大體上係關於一種用於改善或治療C型肝炎病毒感染的方法，其包括投與給罹患C型肝炎病毒感染之個體有效量之化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合；其



中：化合物(A)為

；化合物(B)為



他韋))。「以下稱"段落A"」

本文所述的其他實施例大體上係關於一種用於改善或治療C型肝炎病毒感染的方法，其包括使經C型肝炎病毒感染之細胞與有效量之化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合接觸。「以下稱"段落B"」

本文所述的還有其他實施例大體上係關於一種用於抑制C型肝炎病毒之複製的方法，其包括使經C型肝炎病毒感染之細胞與有效量之化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合接觸。「以下稱"段落C"」

【圖式簡單說明】

圖1示出兩種示例性治療療程。「以下稱"段落D"」

圖2示出J型之XRPD圖。「以下稱"段落E"」

圖3示出J型之¹³C固態NMR光譜。「以下稱"段落F"」

圖4示出J型之DSC溫譜圖。「以下稱"段落G"」

【實施方式】

本文所述的一些實施例係關於一種用於改善及/或治療罹患HCV感染之個體的HCV感染的方法，其可包括投與給該個體有效量之化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合。本文所述的其他實施例係關於使用化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合於製造用於改善及/或治療罹患HCV感染之個體的HCV感染的藥物，其可包括投與該個體有效量之化合物之該組合。本文所述的還有其他實施例係關於一種化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可

接受之鹽的組合，其可用於改善及/或治療罹患HCV感染之個體的HCV感染，其可包括投與給該個體有效量之化合物之該組合。「以下稱"段落H"」

本文所揭示之一些實施例係關於一種改善及/或治療HCV病毒感染之方法，其可包括使經該病毒感染之細胞與有效量之化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合接觸。本文所述之其他實施例係關於使用化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，於製造用於改善及/或治療HCV病毒感染的藥物，其可包括使經該病毒感染之細胞與有效量之化合物之該組合接觸。本文所述之還有其他實施例係關於一種化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，其可藉由使經該病毒感染之細胞與有效量之化合物之該組合接觸，來用於改善及/或治療HCV病毒感染。「以下稱"段落I"」

本文所述的一些實施例係關於一種抑制HCV病毒之複製之方法，其可包括使經HCV感染之細胞與有效量之化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合接觸。本文所述之其他實施例係關於使用化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合於製造用於抑制HCV病毒之複製之藥物，此可包括使經HCV感染之細胞與有效量之化合物之該組合接觸。本文所述之還有其他實施例係關於一種化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，其可藉由使經HCV感染之細胞與有效量之化合物之該組合接觸來用於抑制HCV病毒之複製。「以下稱"段落J"」

本文所述的一些實施例係關於一種抑制HCV聚合酶之方法，其可包括使經HCV感染之細胞與有效量之化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合接觸。本文所述之其他實施例係關於使用化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，於製造用

於抑制HCV聚合酶之藥物，其可包括使經HCV感染之細胞與有效量之化合物之該組合接觸。本文所述之還有其他實施例係關於一種化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，其可用於抑制HCV聚合酶，其可包括使經HCV感染之細胞與有效量之化合物之該組合接觸。「以下稱"段落K"」

本文所述之一些實施例係關於一種改善及/或治療個體之選自肝纖維化、肝硬化及肝癌之病症之方法，其中該個體罹患一或多種上述肝病症，其中一或多種上述肝病症係由HCV感染所致，所述方法可包括投與有效量之化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合。本文所述之其他實施例係關於使用一種化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，於製造用於改善及/或治療個體之選自肝纖維化、肝硬化及肝癌之病症之藥物，該個體罹患一或多種上述肝病症，其中一或多種上述肝病症係歸因於HCV感染，其可包括投與有效量之化合物之該組合。本文所述之還有其他實施例係關於一種化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，其可用於改善及/或治療個體之選自肝纖維化、肝硬化及肝癌之病症，該個體罹患一或多種上述肝病症，其中一或多種上述肝病症係由於HCV感染所致，其可包括投與有效量之化合物之該組合。「以下稱"段落L"」

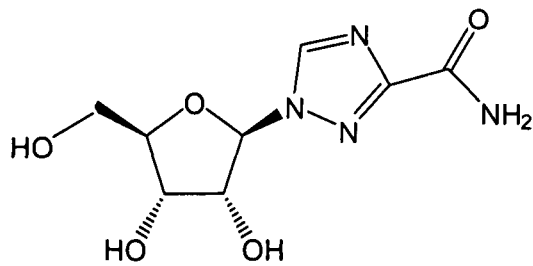
本文所述之一些實施例係關於一種提高具有HCV感染之個體之肝功能的方法，其可包括投與給該個體有效量之化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合。本文所述之其他實施例係關於使用一種化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，於製造用於提高具有HCV感染之個體之肝功能的藥物，其可包括投與給該個體有效量之化合物之該組合。本文所述之還有其他實施例係關於一種化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，其可用於提高具有HCV感染之個體之肝功能，其可包括投與給該

個體有效量之化合物之該組合。「以下稱"段落M"」

亦設想的是一種藉由投與有效量之化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合來減少或消除具有HCV感染之個體的病毒引起之進一步肝損傷的方法。本文所述之其他實施例係關於使用一種化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，於製造用於藉由投與有效量之化合物之該組合減少或消除具有HCV感染之個體的病毒引起之進一步肝損傷的藥物。本文所述之還有其他實施例係關於一種化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，其可藉由投與有效量之化合物之該組合而用於減少或消除具有HCV感染之個體的病毒引起之進一步肝損傷。「以下稱"段落N"」

在一些實施例中，附接至化合物(A)之硫代磷酸酯之基團可藉由簡單的水解移除。在細胞內部，因此釋放之硫代單磷酸酯可接著藉由細胞酵素代謝為 α -硫代二磷酸酯或活性 α -硫代三磷酸酯。本文所述之一些實施例係關於一種用於改善及/或治療罹患病毒感染之個體之HCV病毒感染的方法，其可包括使經該病毒感染之細胞與有效量之化合物(B)及自化合物(A)形成之 α -硫代三磷酸酯或上述之醫藥上可接受之鹽的組合接觸。本文所述之其他實施例係關於使用有效量之化合物(B)及自化合物(A)形成之 α -硫代三磷酸酯或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，於製造用於改善及/或治療HCV病毒感染的藥物，其可包括使經HCV感染之細胞與有效量之該組合接觸。本文所述之還有其他實施例係關於一種化合物(B)及自化合物(A)形成之 α -硫代三磷酸酯或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，其可用於改善及/或治療HCV病毒感染，其可包括使經HCV感染之細胞與有效量之該組合接觸。「以下稱"段落O"」

在一些實施例中，本文所述之方法及/或用途(例如，段落A至O中所提供之該等方法及/或用途)可進一步包括化合物(C)或其醫藥上可



接受之鹽，其中化合物(C)為 (病毒唑 (ribavirin))。

化合物(A)、(B)及(C)或上述之醫藥上可接受之鹽之劑量可變。在一些實施例中，化合物(A)可以約50 mg至約300 mg範圍內之含量給藥。在一些實施例中，化合物(A)可以約100 mg至約200 mg範圍內之含量給藥。在一些實施例中，化合物(A)可以約100 mg之含量給藥。在其他實施例中，化合物(A)可以約200 mg之含量給藥。化合物(A)可在不同時間提供。例如，在一些實施例中，化合物(A)可每日提供一次。存在多種投藥途徑來提供化合物(A)。在一些實施例中，化合物(A)可經口投與。

在一些實施例中，化合物(A)為化合物(A)的J型。

在一些實施例中，J型可由圖2之X射線粉末繞射圖表徵。在一些實施例中，J型可由一個或多個選自下表之XRPD峰表徵。

編號	2-θ°	強度%
1	6.1*	69.2
2	7.5*	54.4
3	9.0	21.2
4	9.9	21.2
5	10.8	34.0
6	11.1	44.2
7	11.4	26.5
8	12.1*	100.0
9	12.9	24.6
10	13.3*	31.2
11	14.0*	27.2
12	14.8	28.3
13	15.1	30.2
14	15.4	29.5
15	16.1	33.0
16	16.7	41.0
17	17.6	29.8
18	18.0	54.6

編號	2- θ°	強度%
19	18.5*	47.3
20	18.9	25.6
21	19.4	41.6
22	19.6	35.8
23	20.3	43.5
24	20.7	59.8
25	21.1	43.8
26	21.7	35.5
27	22.6**	30.1
28	22.3	24.3
29	23.8	23.1
30	24.7	32.7
31	25.2	23.7
32	25.7	20.8
33	26.6	26.7
34	27.5	24.3
35	27.8	23.6
36	28.3	20.7
37	29.6	22.9
38	32.2	20.3
39	33.2**	21.5
40	34.0**	19.2
41	35.3**	19.3
42	35.4	19.4
43	36.5	19.0

具有星號(*)之峰為主峰

具有雙星號(**)之峰為副峰

在一些實施例中，J型可由圖3之 ^{13}C NMR固態光譜表徵。在一些實施例中，J型可由一個或多個選自下表之 ^{13}C NMR固態光譜中之峰表徵。

峰	$\nu(\text{F1})$ [ppm]	強度 [rel]
1	175.6*	26.8
2	172.6	39.76
3	165.8	13.72
4	162.9	22.43
5	162.5	16.16
6	153.0	15.82
7	152.8	15.88
8	151.5	29.40
9	151.1	11.45
10	150.7	36.85
11	150.1	21.71
12	141.4*	19.34
13	140.1	11.81

峰	v(F1) [ppm]	強度 [rel]
14	131.1	29.77
15	129.7	35.60
16	129.5	26.33
17	127.8*	25.20
18	127.1	17.58
19	126.3	27.54
20	123.8	29.09
21	123.4*	32.43
22	122.8	26.21
23	103.1*	37.64
24	101.3	27.86
25	93.8	22.55
26	93.3	16.53
27	91.7	18.80
28	83.5*	35.20
29	81.1*	35.52
30	80.7	100.00
31	79.8	28.76
32	78.6	42.08
33	74.4	37.67
34	73.4	41.04
35	73.1	28.84
36	72.3	39.74
37	70.1	57.8
38	63.7	44.0
39	62.2*	33.4
40	53.1	21.6
41	52.5	16.9
42	50.8	15.9
43	25.6*	36.7
44	23.7	60.6
45	23.0	34.4
46	22.5	64.4
47	22.1	46.4
48	21.7	36.1
49	19.6*	34.5
50	18.8	34.8
51	18.4	29.1

具有星號(*)之峰為主峰

在一些實施例中，J型可由如圖4中所示之DSC溫譜圖表徵。在一些實施例中，J型可由顯示以下之DSC溫譜圖表徵：在約121°C至約127°C範圍內(例如，在約126°C)之第一吸熱、在約127°C至約132°C範圍內(例如，在約129°C)之放熱、及在約135°C至約142°C範圍內(例如，在約138°C)之第二吸熱。

在一些實施例中，化合物(B)可以約40 mg至約80 mg範圍內之含量給藥。在一些實施例中，化合物(B)可以約50 mg至約70 mg範圍內之含量給藥。在一些實施例中，化合物(B)可以約60 mg之含量給藥。與化合物(A)一樣，化合物(B)之投與時序及途徑可變。在一些實施例中，化合物(B)可以每日一次給藥。在一些實施例中，化合物(B)可經口提供。

在一些實施例中，化合物(C)可以每日兩次給藥。在一些實施例中，化合物(C)之總日劑量可係在約800 mg至約1400 mg範圍內之含量。當化合物(C)係以每日兩次提供時，化合物(C)之兩次劑量之總劑量的含量可係在約800 mg至約1400 mg範圍內。在一些實施例中，化合物(C)之總日劑量可係在約900 mg至約1300 mg範圍內之含量。在一些實施例中，化合物(C)之總日劑量可係在約1000 mg至約1200 mg範圍內之含量。化合物(C)或其醫藥上可接受之鹽的總日劑量可平均分成兩次日劑量或不平均地分成兩次日劑量。

可存在針對本文所述之組合(例如，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽)的各種治療長度。在一些實施例中，可提供化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合持續少於24週。在一些實施例中，可提供化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合持續少於48週。在一些實施例中，可提供化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合持續約12週。在一些實施例中，可提供化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合持續12週至24週之範圍內。

可使用任何經口可接受的劑型，包括(但不限於)膠囊、錠劑、丸劑、粉劑、顆粒劑、乳液、微乳液、懸浮液(例如，水性懸浮液)、糖漿劑、酏劑或溶液來提供化合物(A)、化合物(B)或上述之醫藥上可接

受之鹽。用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液或懸浮液、糖漿劑及酞劑。用於經口投與之固體劑型包括膠囊(例如，軟及硬填充之明膠膠囊)、錠劑、丸劑、粉劑及顆粒劑。可使用熟習此項技術者已知之方法來製備口服劑型且該等口服劑型可含有其他物質，諸如醫藥上可接受之賦形劑或載劑。

聚乙二醇化之干擾素加利巴韋林之組合為HCV感染之當前標準護理法。此療法在大多數感染最常見之基因型(1a及1b)之個體中並不提供持續病毒反應(SVR)。此外，顯著副作用妨礙當前治療療程之順服性，並在一些個體中可能需要減少劑量或停藥。

針對HCV感染之療法之標準護理法(SOC)包括聚乙二醇化之干擾素- α (每週皮下注射)及利巴韋林(口服，每日兩次)之組合之48週投藥。該SOC療法耐受性很差，並最終在少於一半之經治療之個體人群中獲得成功。因此，需要治療療程的持續發展。

HCV存在多種基因型，且各基因型具有多種亞型。例如，目前已知HCV存在11種(編號1至11)主要基因型，儘管其他人已將該等基因型分類為6種主要基因型。該等基因型中之各者被進一步細分為亞型(1a至1c、2a至2c、3a至3b、4a至4e、5a、6a、7a至7b、8a至8b、9a、10a、及11a)。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效治療至少一種HCV基因型。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效治療所有11種HCV基因型。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效治療3種或更多、5種或更多、7種或更多及9種或更多種HCV基因型。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可比標準護理法更有效對抗更多種HCV基因型。在一些實施例中，化

化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可比標準護理法更有效對抗特定HCV基因型(諸如基因型1、2、3、4、5及/或6)。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效改善及/或治療選自1、2、3、4、5及6之基因型。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效改善及/或治療基因型1。在其他實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效改善及/或治療基因型2。在還有其他實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效改善及/或治療基因型3。在又其他實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效改善及/或治療基因型4。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效改善及/或治療基因型5。在其他實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效改善及/或治療基因型6。在還有其他實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效改善及/或治療基因型1a。

用於確定治療HCV感染之方法之有效性的各種指標係熟習此項技術者已知。適宜指標之實例包括(但不限於)病毒載量減少、病毒複製減少、血清轉化(在個體血清中檢測不到病毒)之時間縮短、對治療之持續病毒反應的速率增加、臨床結果中發病率或死亡率降低、肝功能減退的速率降低、肝功能穩定、肝功能改善、肝功能障礙中的一種或多種標記物(包括丙胺酸轉胺酶、天冬胺酸轉胺酶、總膽紅素、結合膽紅素、 γ 谷胺醯轉胺酶)及/或疾病反應的其他指標降低。同樣，利用本文所述之組合療法(例如，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物

(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合)之成功的療法可降低HCV個體之肝癌發病率及/或HCV個體之肝硬化之嚴重性。

在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效地降低病毒效價至不可檢測之水平，至約100至約500、至約50至約100、至約10至約50、或至約15至約25國際單位/mL血清。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可相比於投與化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合之前的病毒載量有效地降低病毒載量。例如，其中在投與化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合之前測量該病毒載量，及在完成利用化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合之治療療程之後再次測量該病毒載量。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合的量可為有效地降低病毒載量至低於約25國際單位/mL血清的量。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合的量為有效地達成個體血清中的病毒效價相較於在投與化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合之前的病毒載量降低約1.5-log至約2.5-log降低量、約3-log至約4-log降低量、或大於約5-log降低量之範圍。例如，可在投與化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合之前測量該病毒載量，及在完成利用化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合之治療療程之後再次測量該病毒載量。在一些實施例(包括本段落之彼等)中，當比較在開始利用本文所述之組合(例如，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合)之治療之前與然後在完成治療後24週時測

得之病毒載量，可觀察到病毒載量之降低。在其他實施例(包括本段落之彼等)中，當比較在開始利用本文所述之組合(例如，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合)之治療之前與然後在完成治療後4週時測得之病毒載量，可觀察到病毒載量之降低。在還有其他實施例中，當比較在開始利用本文所述之組合(例如，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合)之治療之前與然後在完成治療後4週時測得之病毒載量，可觀察到病毒載量之降低。

在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可導致個體之HCV之複製相對於治療前水平減少至少1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍或更多，如在完成該治療療程後所測得。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可導致HCV之複製相對於治療前水平降低約2至約5倍、約10至約20倍、約15至約40倍或約50至約100倍。在一些實施例(包括本段落之彼等)中，當比較在開始利用本文所述之組合(例如，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合)之治療之前與然後在完成該治療後24週時所測得之HCV之水平時，可觀察到HCV複製之減少。在其他實施例(包括本段落之彼等)中，當比較在開始利用本文所述之組合(例如，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合)之治療之前與然後在完成該治療後4週時所測得之HCV之水平時，可觀察到HCV複製之減少。在還有其他實施例(包括本段落之彼等)中，當比較在開始利用本文所述之組合(例如，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合)之治療之前與然後在完成該治療後12週時所測得之HCV之水平時，可觀察到HCV複製之減少。

在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可導致HCV複製之減少相較於藉由根據標準護理法投與之聚乙二醇化之干擾素與病毒唑之組合所達成之HCV複製之減少在1至1.5 log、1.5 log至2 log、2 log至2.5 log、2.5至3 log、3 log至3.5 log或3.5至4 log更多HCV複製之減少之範圍內，或相較於在利用病毒唑及聚乙二醇化之干擾素之標準護理療法6個月後所達成之減少，可在更短時期內，例如在一個月、兩個月或三個月內實現與該標準護理療法相同的減少。

在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效地達成持續病毒反應，例如在該個體之血清中發現不可檢測或實質上不可檢測之HCV RNA(例如，小於約500、小於約400、小於約200、小於約100或小於25國際單位/毫升血清)，戒除療法後持續至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月或至少約6個月之時期。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效地達成持續病毒反應，例如在該個體之血清中發現不可檢測或實質上不可檢測之HCV RNA(例如，小於約500、小於約400、小於約200、小於約100或25國際單位/毫升血清)，戒除療法後持續至少4週之時期。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可有效地達成戒除療法後持續至少12週的持續病毒反應。

在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可相較於未治療個體中或經安慰劑治療之個體中之標記物之水平減少肝纖維化之標記物之水平至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約

65%、至少約70%、至少約75%、或至少約80%、或更多。測量血清標記物之方法係熟習此項技術者已知且包括基於免疫學之方法，例如，酶聯免疫吸附測定法(ELISA)、放射性免疫測定法等，利用針對給定血清標記物具特異性之抗體。標記物之實例之非限制性清單包括使用已知方法測量血清丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)、鹼性磷酸酶(ALP)、 γ -麩胺醯基轉胺酶(GGT)及總膽紅素(TBIL)水平。一般而言，小於約45 IU/L(國際單位/公升)之ALT水平、10至34 IU/L範圍內之AST、44至147 IU/L範圍內之ALP、0至51 IU/L範圍內之GGT、0.3至1.9 mg/dL範圍內之TBIL被視為正常。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合的有效量係有效地降低ALT、AST、ALP、GGT及/或TBIL水平至被視為正常水平之範圍內的量。

臨床上診斷為HCV感染之個體包括「原始」個體(例如，先前未曾接受過HCV治療之個體，特別係彼等先前未曾接受過基於IFN- α 及/或基於病毒唑之療法之個體)及先前之HCV治療無效之個體(「治療無效」個體)。治療無效個體包括「非應答者」(即，其HCV效價藉由針對HCV之先前治療(例如，先前的IFN- α 單療法、先前的IFN- α 及病毒唑組合療法、先前的聚乙二醇化之IFN- α 及病毒唑組合療法)未顯著或足夠降低($\leq 0.5 \log \text{ IU/mL}$)的個體)、及「復發者」(即，先前針對HCV進行治療(例如，接受先前的IFN- α 單療法、先前的IFN- α 及病毒唑組合療法、先前的聚乙二醇化之IFN- α 及病毒唑組合療法)，其HCV效價下降，及隨後升高的個體)。

在一些實施例中，可將化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合投與給罹患HCV之原始個體。在其他實施例中，可將化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合投與給罹患HCV之治療無效個體。在一

些實施例中，可將化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合投與給罹患HCV之非應答者個體。在一些實施例中，可將化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合投與給罹患HCV之復發個體。在本段落之一些實施例中，該個體可罹患肝硬化。

一段時間後，傳染性病原體可對一或多種治療化合物產物抗性。如本文所用，術語「抗性」係指病毒菌株展現對治療化合物之延遲、減少及/或無效反應。例如，與由感染非抗性菌株之個體所展現之病毒載量減少量相比，利用抗病毒劑之治療之後，感染有抗性病毒之個體之病毒載量可減少至一個更低程度。在一些實施例中，可將化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合投與給感染對一或多種不同抗HCV藥具抗性之HCV菌株的個體。在一些實施例中，當利用化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合治療個體時，相較於抗其他HCV藥物之HCV菌株之形成，延遲抗性HCV菌株之形成。在一些實施例(包括本段落之彼等)中，該抗性可為抗病毒唑、聚乙二醇化之干擾素 α -2a(PEGASYS®)、聚乙二醇化之干擾素 α -2b (PEGATRON®)、波西普韋(boceprevir)及/或特拉普韋(telaprevir)。

在一些實施例中，可將有效量之化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合投與給禁忌其他抗HCV藥物之個體。例如，聚乙二醇化之干擾素 α 與病毒唑之組合之投與在罹患血紅蛋白病(例如，地中海貧血、鐮狀細胞性貧血)之個體及處於來自當前SOC療法之血液副作用之風險中之其他個體中係禁忌的。在一些實施例中，可將化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合投與給對干擾素過敏之個體。

一些正接受HCV治療之個體經歷病毒載量反彈。如本文所用，

術語「病毒載量反彈」係指在結束治療之前病毒載量在最低點上方持續 $\geq 0.5 \log \text{ IU/mL}$ 增加，其中最低點係自基線 $\geq 0.5 \log \text{ IU/mL}$ 下降。在一些實施例中，可將化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合投與給經歷病毒載量反彈之個體，或當用於治療該個體時可避免該病毒載量反彈。

治療HCV之標準護理法與若干種副作用(不良事件)相關聯。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可降低可在正根據標準護理法經病毒唑及聚乙二醇化之干擾素治療之HCV個體中觀察到之一或多種副作用之數量及/或嚴重度。副作用之實例包括(但不限於)發燒、全身乏力、心動過速、寒戰、頭痛、關節痛、肌痛、乏力、表情淡漠、食慾不振、噁心、嘔吐、認知改變、乏力、嗜睡、缺乏主動性、煩躁不安、混亂、抑鬱、嚴重抑鬱、自殺意念、貧血、低白細胞計數及頭髮稀疏。在一些實施例中，可將化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合提供給由於一或多種與一或多種其他HCV藥物(例如，病毒唑、聚乙二醇化之干擾素 α -2a(PEGASYS®)、聚乙二醇化之干擾素 α -2b (PEGATRON®)、波西普韋及/或特拉普韋)相關聯之不良作用或副作用而中斷HCV療法之個體。

表A提供化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合相較於標準護理法之一些實施例。實例包括以下各者：在一些實施例中，如本文所述之組合(化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合)可導致非應答者之百分比比由標準護理法所致之非應答者之百分比少10%；在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可導致副作用的數量在比由接受標準護理法之個體所經歷之副作用數量少約10%至約30%之範圍內；及在一些實施例中，

化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可導致副作用(例如，上述彼等中之一者)之嚴重度比由接受標準護理法之個體所經歷之相同副作用之嚴重度低25%。量化副作用之嚴重度之方法為熟習此項技術者已知。

表A

非應答者之百分比	復發者之百分比	抗性之百分比	病毒載量反彈之百分比	副作用數量	副作用之嚴重度
少10%	少10%	少10%	少10%	少10%	低10%
少25%	少25%	少25%	少25%	少25%	低25%
少40%	少40%	少40%	少40%	少40%	低40%
少50%	少50%	少50%	少50%	少50%	低50%
少60%	少60%	少60%	少60%	少60%	低60%
少70%	少70%	少70%	少70%	少70%	低70%
少80%	少80%	少80%	少80%	少80%	低80%
少90%	少90%	少90%	少90%	少90%	低90%
少約10%至約30%	少約10%至約30%	少約10%至約30%	少約10%至約30%	少約10%至約30%	低約10%至約30%
少約20%至約50%	少約20%至約50%	少約20%至約50%	少約20%至約50%	少約20%至約50%	低約20%至約50%
少約30%至約70%	少約30%至約70%	少約30%至約70%	少約30%至約70%	少約30%至約70%	低約30%至約70%
少約20%至約80%	少約20%至約80%	少約20%至約80%	少約20%至約80%	少約20%至約80%	低約20%至約80%

如本文所用，「個體」係指為治療、觀察或實驗之對象的動物。

「動物」冷血及溫血脊椎動物及無脊椎動物，諸如魚類、貝類、爬行動物及特別是哺乳動物。「哺乳動物」包括(但不限於)小鼠、大鼠、兔、豚鼠、狗、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物，諸如猴子、黑猩猩、及猿猴、及特別是人類。在一些實施例中，該個體係人類。

如本文所用，術語「治療」並不一定意味著完全治愈或廢除疾病或病症。任何減輕疾病或病症的任何非所欲跡象或症狀至任何程度可被視為治療。此外，治療可包括可使個體之幸福感及外觀之整體感覺惡化的行為。

術語「有效量」是用來表示引發所指示之生物學或醫學反應的

活性化合物或藥物製劑、或化合物或製劑的組合的量。例如，化合物之有效量可為預防、緩解或改善疾病症狀或延長所治療之個體的存活期所需的量。對於組合而言，不一定是各組分個別地以有效量存在；相反，所需要的所有是，存在本文所述之組合的有效量。較佳地，每種所列舉之活性成分促成該集體有效性。此反應可發生在組織、系統、動物或人類中，且包括緩解所治療之疾病的跡象或症狀。有鑑於本文所提供之揭示內容，有效量的確定完全在熟習此項技術者之能力範圍內。作為劑量所需之本文所揭示之化合物的有效量將取決於給藥途徑、所治療之動物種類(包括人類)、及考慮中的特定動物的身體特徵。劑量可以經定製以達成所需效果，但是將取決於以下因素，諸如體重、飲食、合併用藥及熟習此項技術者將明瞭之其他因素。

在投與醫藥上可接受之鹽的情況下，劑量可根據游離鹼來計算。如熟習此項技術者將理解，在某些情況下，可需要投與超出，或甚至遠遠超出上述較佳劑量範圍的量的本文所揭示之化合物，以有效地且積極地治療特別具侵害性之疾病或感染。

劑量及間隔可以個別地調整，以提供足以維持調節作用或最低有效濃度(MEC)之活性部分的血漿水平。MEC將隨各化合物而變，但是可以從體外資料進行估計。要達成MEC所需的劑量將取決於個體特徵及給藥途徑。然而，HPLC檢定或生物檢定可用來確定血漿濃度。劑量間隔亦可以使用MEC值而確定。組合物應採用維持血漿水平高於MEC達10至90%，較佳30至90%，最佳50至90%之時間的療程進行給藥。在局部給藥或選擇性攝取的情況下，藥物的有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

應注意，主治醫師將知道如何及何時由於毒性或器官功能障礙而終止、中斷或調整給藥。相反，主治醫師亦知道若臨床反應不足夠(排除毒性)，則調整治療至更高的水平。在所關注病症之管理中，給

藥劑量的大小將隨待治療之病症的嚴重度及給藥途徑而變。該病症的嚴重度可以例如部分藉由標準預後評估方法進行評估。此外，在劑量上及可能在投藥頻率上也將根據個別個體之年齡、體重及反應而變。與以上討論相當之程序可用於獸藥中。

可使用已知方法評估本文所揭示化合物的療效及毒性。例如，特定化合物或共享某些化學部分的該等化合物之子集的毒理學，可以藉由測定其對細胞系(例如哺乳動物及較佳指人類的細胞系)之體外毒性而確定。該等研究的結果經常預測在動物(諸如哺乳動物，或更具體言之，人類)中的毒性。或者，可使用已知方法，在動物模型，諸如小鼠、大鼠、兔或猴中確定特定化合物之毒性。特定化合物之療效可以使用若干種公認方法，諸如體外方法、動物模型或人類臨床試驗而確定。當選擇模型來確定療效時，熟習此項技術者可依據相關技藝之引導來選擇合適的模型、劑量、給藥途徑及/或療程。

化合物(A)、化合物(B)及化合物(C)可包含於單一單位劑型、兩個單位劑型或三個單位劑型中。

在一些實施例中，單一單位劑型可包括化合物(A)及化合物(B)。在其他實施例中，可在一個單位劑型中包括化合物(A)及在另一個單位劑型中包括化合物(B)。若化合物(C)為該組合療法之一部分，則化合物(C)可隨化合物(A)及/或化合物(B)一起存在，或化合物(C)可存於單獨的單位劑型中。

投與化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合的順序可以變化。在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥上可接受的鹽可在該組合療法之所有化合物之前進行投與。在其他實施例中，化合物(A)或其醫藥上可接受的鹽可在該組合療法之至少一種化合物之前進行投與。在還有其他實施例中，化合物(A)或其醫藥上可接受的鹽可與該組合物療法之一或多種化合物同時投與。

在又其他實施例中，化合物(A)或其醫藥上可接受的鹽可在投與該組合療法之至少一種化合物之後投與。在一些實施例中，化合物(A)或其醫藥上可接受的鹽可在投與該組合療法之所有其他化合物之後投與。

在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可產生加成效應。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可產生協同效應。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合可產生強協同效應。在一些實施例中，化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合係非拮抗的。

如本文所用，術語「拮抗」意指化合物之組合之活性比當個別地測定各化合物之活性(即，呈單一化合物測定)時組合中之化合物之活性總和更低。如本文所用，術語「協同效應」意指化合物之組合之活性比當個別地測定各化合物之活性時該組合中之化合物之個別活性之總和更大。如本文所用，術語「加成效應」意指化合物之組合之活性約等於當個別地測定各化合物之活性時該組合中之化合物之個別活性之總和。

利用化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合的一潛在優勢可係相比於當呈單療法投與化合物時達成相同治療效果所需的量，有效治療HCV所需的化合物之量降低。例如，在本文所述之組合中之化合物(A)及/或化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的量可小於當呈單療法投與時達成相同病毒載量減少所需之化合物(A)及/或化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的量。利用化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合的另一潛在優勢在於使用具有不同作用機制的兩種或更多種化

合物可對抗性病毒菌株的形成造成相比於呈單療法投與化合物時之屏障更高的屏障。

利用化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合的其他優勢可包括幾乎沒有該組合之化合物之間的交叉抗性；不同的消除路徑；幾乎沒有重疊的毒性；幾乎沒有對細胞色素P450之顯著影響；及/或幾乎沒有該組合之化合物之間的藥代動力學相互作用。

適宜治療個體之選擇

在一些實施例中，在治療之前評估潛在個體之適宜性。此可為治療該個體或選擇針對HCV感染之治療之方法及/或用途之一部分。評估的目的包括排除對其而言治療可係非所需之個體，及選擇最有可能對治療回應或彼等最有可能具有減少或無不良事件的個體。

本文揭示之一些方法及/或用途可用於具有HCV感染之個體。在一些實施例中，HCV感染可為新診斷出的感染。在其他實施例中，HCV感染可為慢性C型肝炎(CHC)感染。

在一些實施例中，該個體可具有1型HCV。在一些實施例中，該個體可具有1a型HCV。在其他實施例中，該個體可具有1b型HCV。

在一些實施例中，該個體可具有展現白介素-28B(IL-28b)CC基因型之HCV感染。在其他實施例中，該個體可具有展現IL-28B非CC基因型之HCV感染。

本文所述之一些方法及/或用途可有效地在最後一次給藥之後的所需時間點達成持續病毒反應(SVR)。SVR係定義為低於定量的下限之HCV RNA濃度，較佳係低於25 IU/mL。在一些實施例中，本文所述之方法及/或用途可提供在第4、5、6、7、8、9、或10週時之SVR。在其他實施例中，本文所述之方法及/或用途可提供在第12、14、16、18、20、24、30、36、48或52週(或更多)時之SVR。在一些

實施例中，本文所述之方法及/或用途可提供在第4週時之SVR。在一些實施例中，本文所述之方法及/或用途可提供在第12週時之SVR。

非結構(NS)5A或NS5B蛋白之胺基酸序列可影響本文所述之治療方法及/或用途之成功。藉由處理複數個具有不同NS5A或NS5B蛋白序列之個體，該等序列可基於該個體是否在所需時間點(例如，在前面段落中的時間點中之一者)達成SVR而被表徵為反應或無反應。

在一些實施例中，本文所述之用於治療罹患HCV之個體的方法及/或用途可進一步包括評估個體之感染HCV之NS5A蛋白序列，及若該NS5A為反應性NS5A，則利用本文所述之方法及/或用途中之任一者治療該個體。在其他實施例中，本文所述之用於治療罹患HCV之個體的方法及/或用途可進一步包括評估個體之感染HCV之NS5B蛋白序列，及若該NS5B為反應性NS5B，則利用本文所述之HCV治療方法中之任一者治療該個體。

在一些實施例中，本文所述之用於治療罹患HCV之個體的方法及/或用途可進一步包括評估該個體是否具有1a型HCV，及若具有，則利用本文所述之HCV治療中之任一者治療該個體。

在一些實施例中，本文所述之用於治療罹患HCV之個體的方法及/或用途可進一步包括評估該個體是否具有1b型HCV，及若具有，則利用本文所述之HCV治療中之任一者治療該個體。

在一些實施例中，本文所述之用於治療罹患HCV之個體的方法及/或用途可進一步包括評估該個體是否具有I1-28基因型CC之HCV，及若具有，則利用本文所述之HCV治療中之任一者治療該個體。

在一些實施例中，本文所述之用於治療罹患HCV之個體的方法及/或用途可進一步包括評估該個體是否具有I1-28非CC基因型之HCV，及若具有，則利用本文所述之HCV治療中之任一者治療該個體。

在一些實施例中，本文所述之用於治療罹患HCV之個體的方法及/或用途可進一步包括評估該個體是否具有2型HCV，及若具有，則利用本文所述之HCV治療中之任一者治療該個體。

在一些實施例中，本文所述之用於治療罹患HCV之個體的方法及/或用途可進一步包括評估該個體是否具有3型HCV，及若具有，則利用本文所述之HCV治療中之任一者治療該個體。

在一些實施例中，本文所述之用於治療罹患HCV之個體的方法及/或用途可進一步包括評估該個體是否具有CHC，及若具有，則利用本文所述之HCV治療中之任一者治療該個體。

在一些實施例中，本文所述之方法及/或用途可進一步包括針對利用該療法之治療評估個體及選擇個體，其中以下項目中之一或多項或全部為真：

a. 在一些實施例中，該個體具有基因型1 CHC。在其他實施例中，該個體具有基因型2、3或4 HCV。在一些實施例中，該個體已顯示HCV感染之證據(視情況在治療前持續至少6個月)，該等證據如以下中之任一者所定義：

b. 文件記錄之證實篩選前至少6個月存在抗HCV抗體之HCV血清學；或

c. 文件記錄之治療前至少6個月存在HCV RNA；或

d. 文件記錄之肝活檢上之纖維化的證據；或

e. 在篩選時FibroSure/FibroTest >0.28 且 ≤ 0.58 (Poynard T,等人, Compar Hepatol. (2004) 3:8-19)(註：具有FibroTest分 ≤ 0.28 之個體可包括在內，只要其滿足以上其他CHC標準中之任一者即可)；或

f. >5.0 且 ≤ 10.5 之FibroScan™彈力描記術肝臟硬度測量值(註：具有FibroScan分 ≤ 5.0 之個體可包括在內，只要其滿足以上其他CHC標準中之任一者即可)。(Friedrich-Rust M等人, Gastroenterol. (2008)

134(4):960-974)

g. 在一些實施例中，個體可為未曾接受過治療且在治療之前尚未接受過針對HCV之任何干擾素、免疫調節劑或DAA。

h. 在一些實施例中，選擇用於治療之個體可具有在篩選時 ≥ 50000 IU/mL之血漿HCV RNA。

i. 在一些實施例中，進行治療之個體可具有一些或全部以下實驗室值：

實驗室變量	值
B型肝炎表面抗原	血清陰性
人類免疫缺陷病毒1及2抗體	血清陰性
絕對中性粒細胞計數	$\geq 1000/\text{mm}^3$
白蛋白	≥ 3.5 g/dL
天冬胺酸轉胺酶	$< 5 \times$ 正常值上限(ULN)
丙胺酸轉胺酶	$< 5 \times$ ULN
血小板計數	$\geq 140000/\text{mm}^3$
血紅蛋白	≥ 11 g/dL，針對女性個體而言 ≥ 12 g/dL，針對男性個體而言 對於具有低於正常值下限之基線血紅蛋白的個體而言，應注意貧血之可矯正原因，諸如鐵、葉酸或B12缺乏。
總膽紅素	$< 2 \times$ ULN，除了罹患吉爾伯特症候群(Gilbert's syndrome)之個體以外
所有其他血液學及臨床化學結果	無排除治療之臨床顯著異常或實驗室值。罹患血友病之個體可經醫療監視者之核准而被招募。

本文所述之方法及/或用途可進一步包括選擇及治療無以下條件中之一個、複數個或全部之個體：

- 在篩選前6個月內主動酗酒；
- 類鴉片替代治療，除非在篩選前劑量已經穩定達至少3個月；
- 未控制之高血壓(例如，如藉由3個月內因與療效有關之原因

改變用藥而確定)；及

d. 未控制之糖尿病(例如，如藉由3個月內因與療效有關之原因改變用藥或HgbA1c > 7.5%而確定)。

e. 肝硬化之證據，如藉由以下各者中之任一者而確定：

1. FibroSure/FibroTest分>0.58；

2. FibroScan分>10.5 kPa；

3. ≥ 5.98 kPa之磁共振彈力描記術(Wang Y等人，AJR Am J Roentgenol. (2011) 196(3):553-61)；

4. 肝活檢(肝硬化之標準可包括與具有許多隔或肝硬化之橋接纖維化相容之評分系統[例如，Metavir F3或F4或Ishak ≥ 4])；或

5. 腹水、肝性腦病或食管靜脈曲張史。

f. 在第一次治療前5天內之發熱性疾病史。

g. QT間期延長症候群(尖端扭轉)或心源性猝死的家族史；在過早年齡時患有心肌梗塞的一級親屬(≤ 45 歲，男性親屬； ≤ 55 歲，女性親屬)。

h. 證實在篩選隨訪時校正QT間期(QTc) > 450 毫秒(針對男性個體)及 > 480 毫秒(針對女性個體)的12導聯ECG。若QTc間期超出該等限值，則ECG應重複2次以上，並且取3次QTc值的平均值用於確定個體的資格。

i. 顯著或不穩定的心臟疾病(例如，QT間期延長症候群[尖端扭轉]、心絞痛、充血性心臟衰竭、心肌梗塞、心臟舒張功能障礙、顯著心律失常、冠心病及/或臨床顯著ECG異常)史或其他臨床證據。

j. 具有左室射血分數(LVEF) $< 60\%$ 、 \geq II期舒張功能障礙或中度至重度心臟瓣膜病的篩選超聲心動圖。

k. 在第一次用藥劑量前56天內獻血約1品脫(500毫升)或更多。

l. 活性惡性疾病或篩選前5年內之惡性疾病史，除成功治療之基

底細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌及原位宮頸癌以外。

m. 除C型肝炎以外之任何其他原因的顯著肝病，其可包括但不限於肝參與之惡性腫瘤、B型肝炎，藥物引發或酒精相關之肝病、自身免疫性肝炎、血色素沉著病、威爾遜病(Wilson's disease)、非酒精性脂肪性肝炎或原發性膽汁性肝硬化。

n. 利用Cockcroft-Gault等式(Cockcroft D.W.等人，Nephron. (1976) 16(1):31-41)，在篩選時肌酐清除率 ≤ 50 mL/min。

o. 如藉由篩選 α -甲胎蛋白 ≥ 200 ng/mL所證明肝細胞癌之診斷或疑似。若 α -甲胎蛋白在篩選時 ≥ 50 ng/mL且 < 200 ng/mL，必須藉由第一次藥物劑量前6個月內成像來文件記錄缺乏肝臟腫塊。

p. 除角膜移植及皮膚移植以外之器官移植史。

q. 需要經常或長期使用全身糖皮質激素或免疫抑制劑之醫學病症(例如，重度哮喘、嚴重的關節炎或自身免疫病症；器官移植；或急性腎上腺皮質功能不全)；除僅用於腎上腺替代目的之慢性全身性皮質類固醇激素以外。

r. 可能影響藥物吸收之任何病症(例如，胃大部切除術或其他顯著胃腸道手術，諸如胃腸吻合術、小腸切除術或主動腸造口術)。

s. 篩選時之糖化血紅蛋白(HbA1c) $> 7.5\%$ 。

t. 篩選時之C反應性蛋白 > 3 mg/dL。

在一些實施例中，本文所述之方法及/或用途可進一步包括針對罹患HCV之個體選擇療法的方法，其包括評估該個體是否滿足以上指定治療之指定標準中之一或多者，及/或該個體是否不滿足以上指定排除標準中之一或多者，及若如此，則利用有效量之化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合治療該個體。

本文所述之一些實施例係關於一種治療罹患HCV之個體之方

法，該方法可包括投與有效量之化合物(A)、化合物(B)及可選之化合物(C)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合，其中該個體滿足以上指定治療之指定標準中之一或多者，及/或該個體是否不滿足以上指定排除標準中之一或多者。

本文所述之一些實施例係關於一種使用本文所述之方法及/或用途來治療HCV感染之方法，該方法可進一步包括監測該個體之病毒治療失敗之跡象，及若是，則中斷該治療。

病毒治療失敗係定義為具有HCV RNA水平相比於治療過程中最低記錄值(最低點) $>1 \log_{10}$ 之治療過程中增加的個體，或具有證實之在先前具有治療過程中 $<LLOQ$ (定量下限) HCV RNA水平之後 $\geq LLOQ$ HCV RNA水平之個體，或具有復發之個體(即，在病毒隨訪期間發展出 $\geq LLOQ$ HCV RNA水平的在最後一次計劃劑量治療時具有 $<LLOQ$ HCV RNA水平之個體)。

在一些實施例中，本文所述之方法及/或用途可進一步包括監測該個體之血清轉換為HIV陽性狀態，及若如此，則中斷該治療。

在一些實施例中，本文所述之方法及/或用途可進一步包括監測該個體之病毒學突破跡象，及若如此，則中斷該治療。

在一些實施例中，本文所述之方法及/或用途可進一步包括監測該個體之以下條件中之一或多者，及若滿足以下標準中之一者，則中斷該治療：

- 個體表現出肝化學停止標準，具體言之丙胺酸轉胺酶水平增加至少5x於基線或增加至大於20x於正常水平；
- 個體表現出證實之血清肌酐 ≥ 3 級升高；
- 個體表現出證實之在無創傷下肌酸激酶4級升高；
- 個體表現出證實之在隨機分組後的任何時間QT間期校正(QTc)自基線增加60毫秒、QTc間期 > 500 毫秒、未校正QT間期 > 600 毫秒、或

在罹患束支傳導阻滯之個體中QTc間期>530毫秒(基於一式三份的ECG的平均QTc值)；或

- 個體具有左室射血分數(LVEF)自篩選絕對下降>10%的超聲心動圖。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指不引起對其所投與之有機體的顯著刺激且不會消除化合物的生物學活性及性質的該化合物之鹽。在一些實施例中，該鹽係化合物之酸加成鹽。藥用鹽可藉由使化合物與無機酸，諸如氫鹵酸(例如，鹽酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸反應來獲得。藥用鹽亦可藉由使化合物與有機酸，諸如脂肪族或芳香族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸或萘磺酸反應而獲得。藥用鹽亦可藉由使化合物與鹼反應形成鹽，諸如銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣或鎂鹽)、有機鹼(諸如二環己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、叁(羥甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、環己胺、三乙醇胺、乙二胺)之鹽及與胺基酸(諸如精胺酸及離胺酸)形成的鹽而獲得。

本申請書中使用的術語及短語及其變體，尤其是在所附申請專利範圍中，除非另有明確聲明，否則應理解為開放式而不是限制性。作為前述之實例，術語「包括」應被理解為是指「包括而不限於」、「包括但不限於」或類似意思；如本文所用之術語「包含」是與「包括」、「含有」或「特徵為」同義的，且係包括在內或開放式的，並不排除額外未陳述之要素或方法步驟；術語「具有」應被解釋為「至少具有」；術語「包括」應當被解釋為「包括但不限於」；術語「實例」被用來提供所討論項目之示例性例子，非其詳盡的或限制名單；及如「較佳地」、「較佳的」、「期望」或「理想」及類似含義之詞語之術語的使用不應該被理解為暗示某些功能是至關重要、必要的，或者甚至

對結構或功能是很重要的，而是作為僅旨在突出，可能會或可能不會在特定實施例中使用的替代或額外特徵。此外，術語「包含」是與短語「至少具有」或「至少包括」同義地解釋。當在方法之上下文中使用時，術語「包含」是指該方法至少包括所述步驟，但是可以包括額外步驟。當在化合物、組合物或裝置之上下文中使用時，術語「包含」意指該化合物、組合物或裝置至少包括所述特徵或組分，但是還可以包括額外特徵或組分。同樣，除非另外明確說明，否則一組以連接詞「及」連接之項目不應被解讀為要求彼等項目中之各個或每一個存在於該組中，而是應被解讀為「及/或」。同樣，除非另外明確說明，否則一組以連接詞「或」連接之項目不應該被解讀為要求該組之間相互排斥，而是應被解讀為「及/或」。

對於本文基本上任何複數及/或單數術語之使用而言，熟習此項技術者可以從複數轉換為單數及/或從單數轉換為複數，只要適合於上下文及/或應用。為清楚起見，各種單數/複數置換可被明確地表述於本文。不定冠詞「一」或「一個」不排除複數個。在相互不同的附屬請求項中引用某些措施之單純事實並不意味著該等措施之組合不能被有利地使用。在申請專利範圍中之任何參考標記不應當被解釋為限制其範圍。

應理解，在本文所述之具有一個或多個對掌性中心的任何化合物中，如果未明確指出絕對立體化學，則各中心可以獨立地為R-構型或S-構型或其混合物。因此，本文提供之化合物可以是對映體上純正、對映體富集、外消旋混合物、非對映體上純正、非對映體富集、或立體異構體混合物。另外應理解，在本文所述之具有一個或多個雙鍵的任何化合物中，其產生可以被定義為E或Z之幾何異構體，各雙鍵可以獨立地是E或Z型或其混合物。

同樣地，應理解，在所述之任何化合物中，所有互變異構形式



也意欲包括在內。此外，相關技術中已知之雜環鹼基的所有互變異構體意欲包括在內，包括天然及非天然嘌呤鹼基及嘧啶鹼基的互變異構體。

應理解，在本文所揭示之具有未填充之化合價的化合物的情況下，則化合價是被氫或其同位素(例如，氫-1(氕)和氫-2(氘))填充。

應理解，本文所述之化合物可經同位素標記。利用同位素諸如氕之取代可得到由更高的代謝穩定性所致之某些治療優勢，諸如例如，體內半衰期延長或劑量需求降低。如在化合物結構式中所表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。例如，在化合物結構中，氫原子可被明確揭示或理解為存在於該化合物中。在該化合物之可存在氫原子之任何位置，氫原子可以是氫的任何同位素，包括但不限於氫-1(氕)和氫-2(氘)。因此，除非上下文另有明確規定，否則本文所指之化合物包括所有潛在的同位素形式。

應理解，本文所述之方法及組合包括結晶形式(亦稱為多晶型，其包括化合物之相同元素組成的不同晶體堆積排列)、非晶形相、鹽、溶劑合物及水合物。在一些實施例中，本文所述之化合物呈與醫藥上可接受之溶劑諸如水、乙醇或類似物的溶劑化形式存在。在其他實施例中，本文所述之化合物呈未溶劑化形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量量的溶劑，並且可以在與醫藥上可接受之溶劑諸如水、乙醇或類似物之結晶過程中形成。當該溶劑係水時，形成水合物，或當該溶劑是醇時形成醇化物。此外，本文提供之化合物可呈未溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，針對本文提供之化合物及方法的目的，溶劑化形式被認為等同於未溶劑化形式。

當提供一個數值範圍時，應理解，該範圍之上限及下限、及該上限與下限之間的每個中間值係包括在實施例之內。

實例

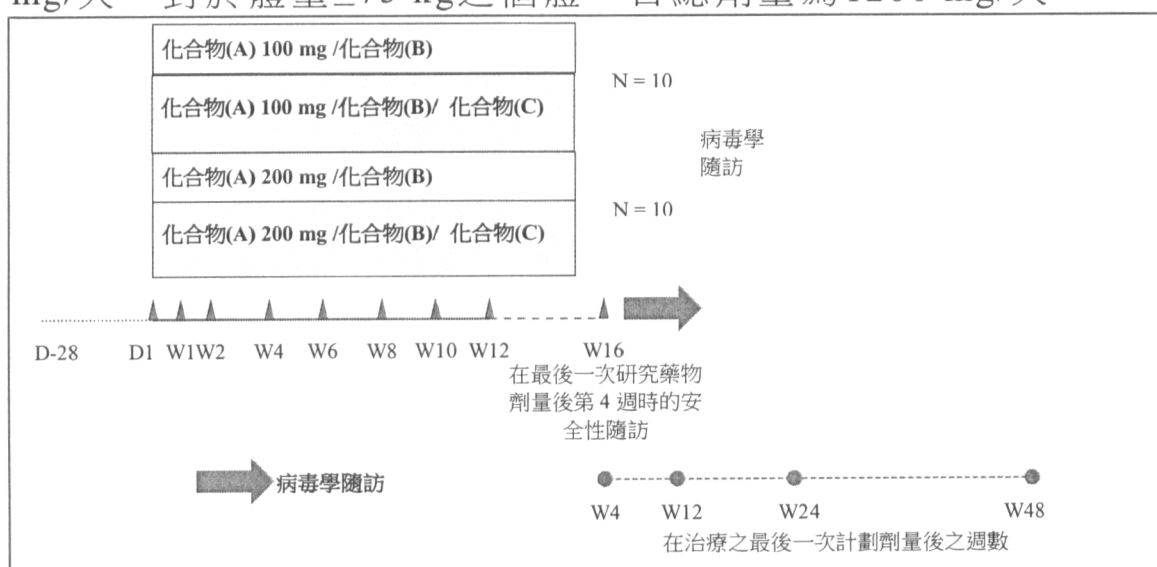
實例1

治療療程1

將個體分成4組，所有化合物係口服給藥12週。病毒學隨訪係在治療之最後一次計劃劑量後的第4週至第48週時進行。

組	化合物(A)	化合物(B)	化合物(C)
1	100 mg (qd)	60 mg (qd)	--
2	100 mg (qd)	60 mg (qd)	*(一天兩次)
3	200 mg (qd)	60 mg (qd)	--
4	200 mg (qd)	60 mg (qd)	*(一天兩次)

*化合物(C)係口服給藥，對於體重<75 kg之個體，日總劑量為1000 mg/天，對於體重≥75 kg之個體，日總劑量為1200 mg/天。



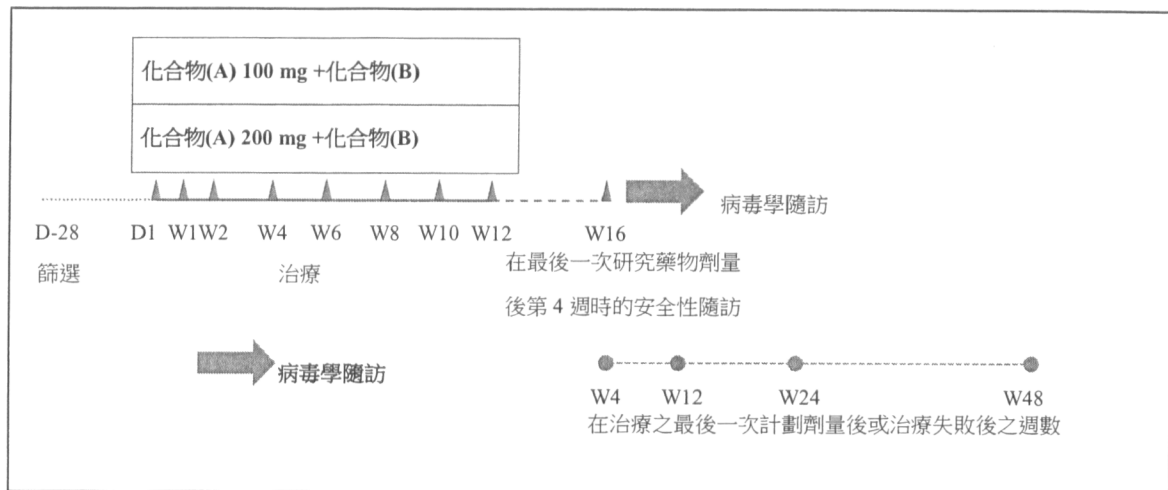
實例2

治療療程2

將個體分成2組(組1為11例個體及組2為12例個體)。該等個體為無肝硬化之未曾接受過治療之基因型1，且一部分該等個體感染有基因型1a。所有化合物經由以下所提供之時間表口服給藥12週。病毒學隨訪係在治療之最後一次計劃劑量後的第4週至第48週時進行。

組	化合物(A)	化合物(B)
1	100 mg (qd)	60 mg (qd)
2	200 mg (qd)	60 mg (qd)

qd = 每天一次



組1之結果：治療4週後，73%(11例中有8例)的個體達到不可檢測之HCV RNA(小於25 IU/mL)。此外，完成治療後第4週時，73%(11例中有8例)的個體達到不可檢測之HCV RNA。完成治療後第12週時，73%(11例中有8例)的個體仍達到不可檢測之HCV RNA。11例個體中僅2例在接收組合療程時經歷病毒突破，及11例個體中僅1例在隨訪期間復發。

組2之結果：治療4週後，58%(12例中有7例)的個體達到不可檢測之HCV RNA(小於25 IU/mL)。此外，完成治療後第4週時，83%(12例中有10例)的個體達到不可檢測之HCV RNA。完成治療後第12週時，83%(12例中有10例)的個體仍達到不可檢測之HCV RNA。12例個體中僅1例由於嘔吐及噁心而中斷治療。在接著完成12週治療之11例個體中，11例中有10例(91%)在完成治療後第4週及第12週時達成持續病毒反應。

正如組1及組2之結果所表明，超過73%之個體及高達91%之個體在完成治療後第4週時達成持續病毒反應。在完成治療後第12週時，仍有超過73%之個體，及高達91%之個體達成持續病毒反應。相比之下，使用當前標準護理法，僅39至50%之基因型1個體達成持續病毒反應。(參見Casey等人，Curr Opin Gastroenterol. (2013) 29(3):243-249；及Pearlman等人，Gastroenterol. Hepatol. (2010) 6(3增刊6):1-

12)。因此，化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合提供針對治療HCV之顯著進步。

此外，雖然出於清晰及理解之目的，前文已經藉由圖示及實例相當詳細地進行描述，但是熟習此項技術者將理解，可以進行許多及各種修改而不脫離本發明之精神。因此，應清楚地理解，本文所揭示之形式僅係說明性的，且不旨在限制本發明之範圍，而是還包括與本發明之真正範圍及精神伴隨發生之所有修改及替換。

【符號說明】

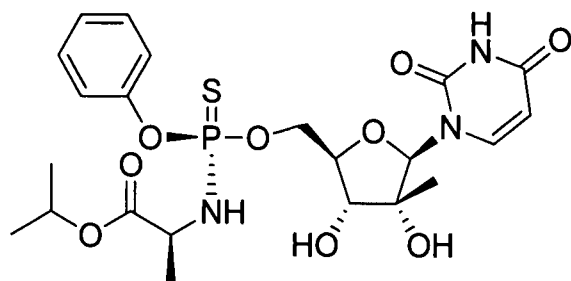
無

申請專利範圍

1. 一種有效量之化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合於製備用於改善或治療C型肝炎病毒感染的藥物中之用途；

其中：

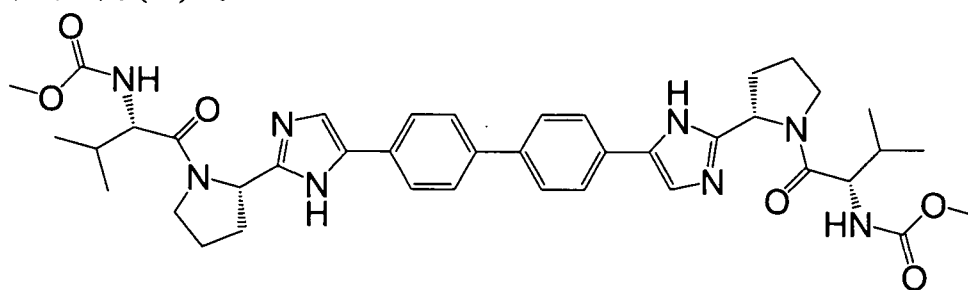
化合物(A)為



及以50 mg至300 mg範圍內之量

給藥；及

化合物(B)為



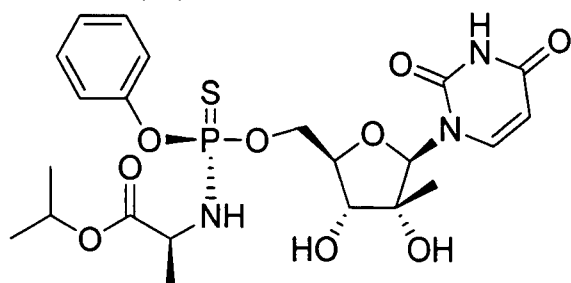
(達拉他

韋(daclatasvir))及以約40 mg至約80 mg範圍內之量給藥。

2. 一種有效量之化合物(A)及化合物(B)或上述之醫藥上可接受之鹽的組合於製備用於抑制C型肝炎病毒之複製的藥物中之用途；

其中：

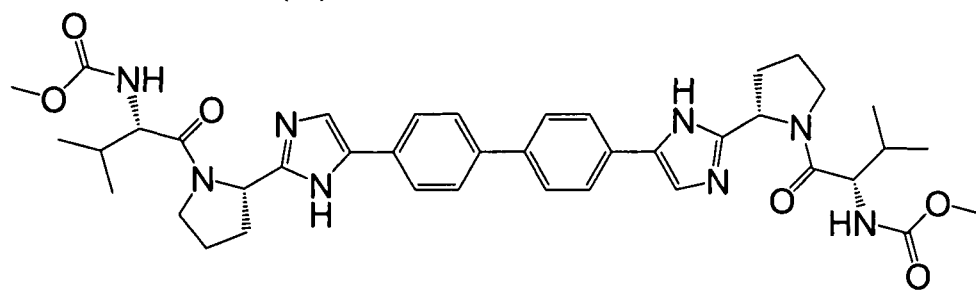
化合物(A)為



及以50 mg至300 mg範圍內之量

給藥；及

化合物(B)為

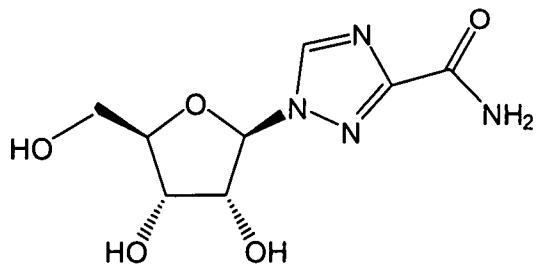


(達拉他韋)及以

約40 mg至約80 mg範圍內之量給藥。

3. 如請求項1或2之用途，其中化合物(A)係以100 mg至200 mg範圍內之量給藥。
4. 如請求項1或2之用途，其中化合物(A)係以100 mg之量給藥。
5. 如請求項1或2之用途，其中化合物(A)係以200 mg之量給藥。
6. 如請求項1至5中任一項之用途，其中化合物(A)係每天給藥一次。
7. 如請求項1至6中任一項之用途，其中化合物(A)係經口給藥。
8. 如請求項7之用途，其中化合物(A)之口服劑型為錠劑。
9. 如請求項1至8中任一項之用途，其中化合物(B)係以50 mg至70 mg範圍內之量給藥。
10. 如請求項1至8中任一項之用途，其中化合物(B)係以60 mg之量給藥。
11. 如請求項1至10中任一項之用途，其中化合物(B)係每天給藥一次。
12. 如請求項1至11中任一項之用途，其中化合物(B)係經口給藥。
13. 如請求項12之用途，其中化合物(B)之口服劑型為錠劑。
14. 如請求項1至13中任一項之用途，其中提供該組合歷時少於24週。
15. 如請求項1至13中任一項之用途，其中提供該組合歷時12週。
16. 如請求項1至15中任一項之用途，其中該C型肝炎病毒為選自1、

- 2、3、4、5及6之基因型。
17. 如請求項1至15中任一項之用途，其中該C型肝炎病毒為基因型1。
 18. 如請求項17之用途，其中該基因型1為基因型1a。
 19. 如請求項1至15中任一項之用途，其中該C型肝炎病毒為基因型2。
 20. 如請求項1至15中任一項之用途，其中該C型肝炎病毒為基因型3。
 21. 如請求項1至15中任一項之用途，其中該C型肝炎病毒為基因型4。
 22. 如請求項1至15中任一項之用途，其中該C型肝炎病毒為基因型5。
 23. 如請求項1至15中任一項之用途，其中該C型肝炎病毒為基因型6。
 24. 如請求項1至23中任一項之用途，其中該個體為原始個體。
 25. 如請求項1至24中任一項之用途，其中該個體患有肝硬化。
 26. 如請求項1至25中任一項之用途，其中該C型肝炎病毒感染為慢性HCV感染。
 27. 如請求項1至26中任一項之用途，其中該用途進一步包括基於一個或多個選自以下之標準選擇用於治療之個體：反應性NS5A胺基酸序列、反應性NS5B胺基酸序列、感染HCV類型1a之評估、感染HCV類型1b之評估、感染II-28B CC基因型之評估、感染II-28B 非CC基因型之評估、感染HCV類型2之評估、感染HCV類型3之評估及CHC之評估。
 28. 如請求項1至27中任一項之用途，其中該組合進一步包含化合物(C)或其醫藥上可接受之鹽，其中化合物(C)為



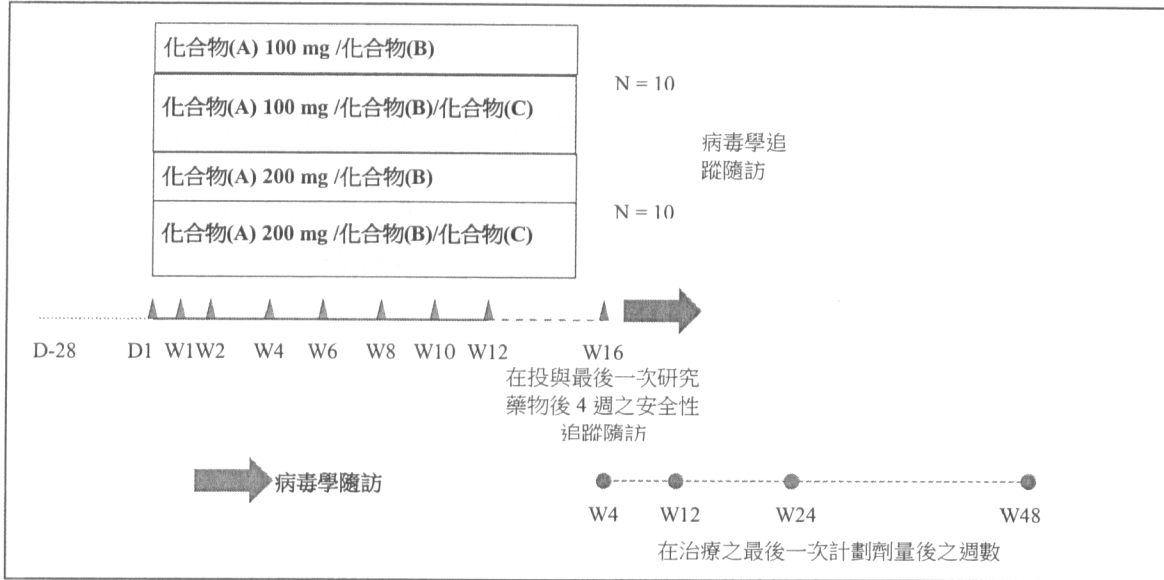
(病毒唑(ribavirin))。

29. 如請求項28之用途，其中化合物(C)係每日給藥兩次。
30. 如請求項28或29之用途，其中化合物(C)之總日劑量是在約800 mg至約1400 mg範圍內之量。
31. 如請求項28或29之用途，其中化合物(C)之總日劑量是在約900 mg至約1300 mg範圍內之量。
32. 如請求項28或29之用途，其中化合物(C)之總日劑量是在約1000 mg至約1200 mg範圍內之量。
33. 如請求項1至32中任一項之用途，其中該個體為人類。



圖式

療程 1



療程 2

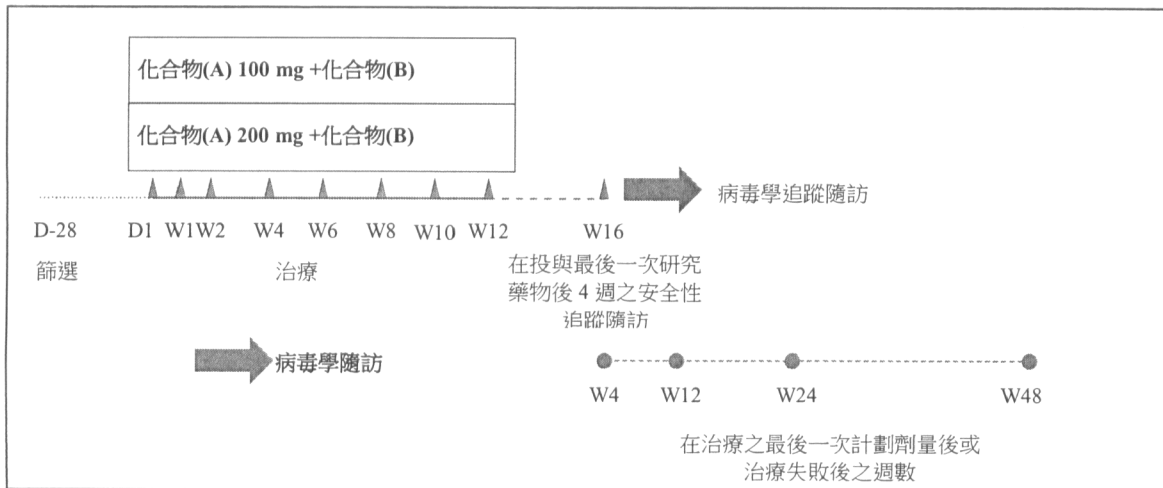
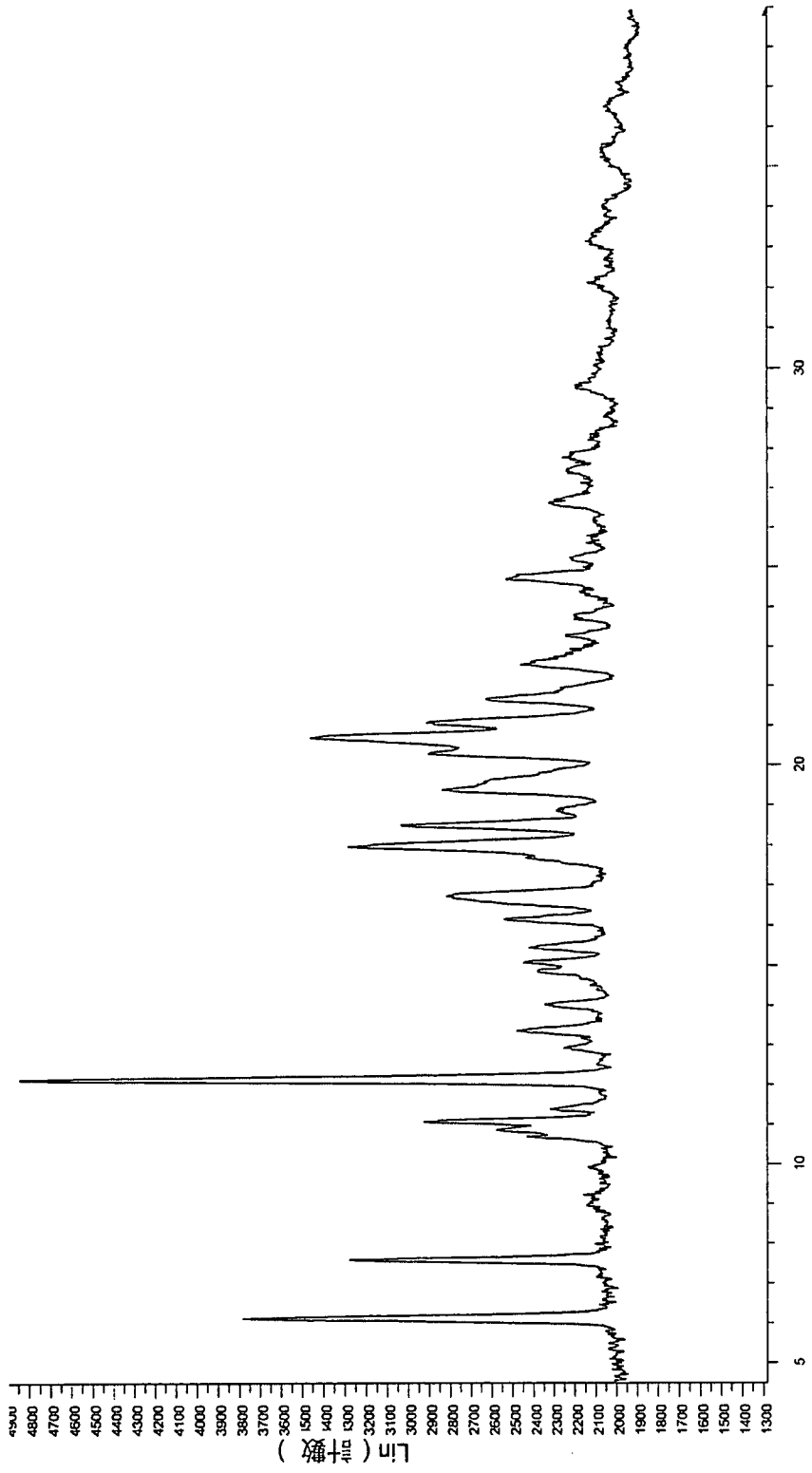


圖 1

J型之X射線粉末繞射(XRPD)圖/光譜



2θ 刻度

圖2



J型之固態核磁共振(ssNMR)光譜

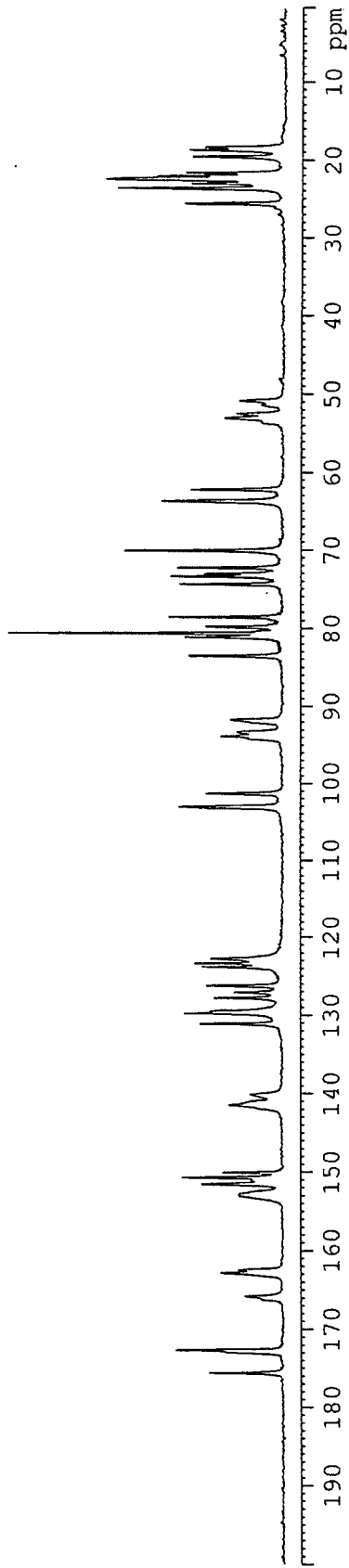


圖3

J型之差示掃描量熱(DSC)光譜

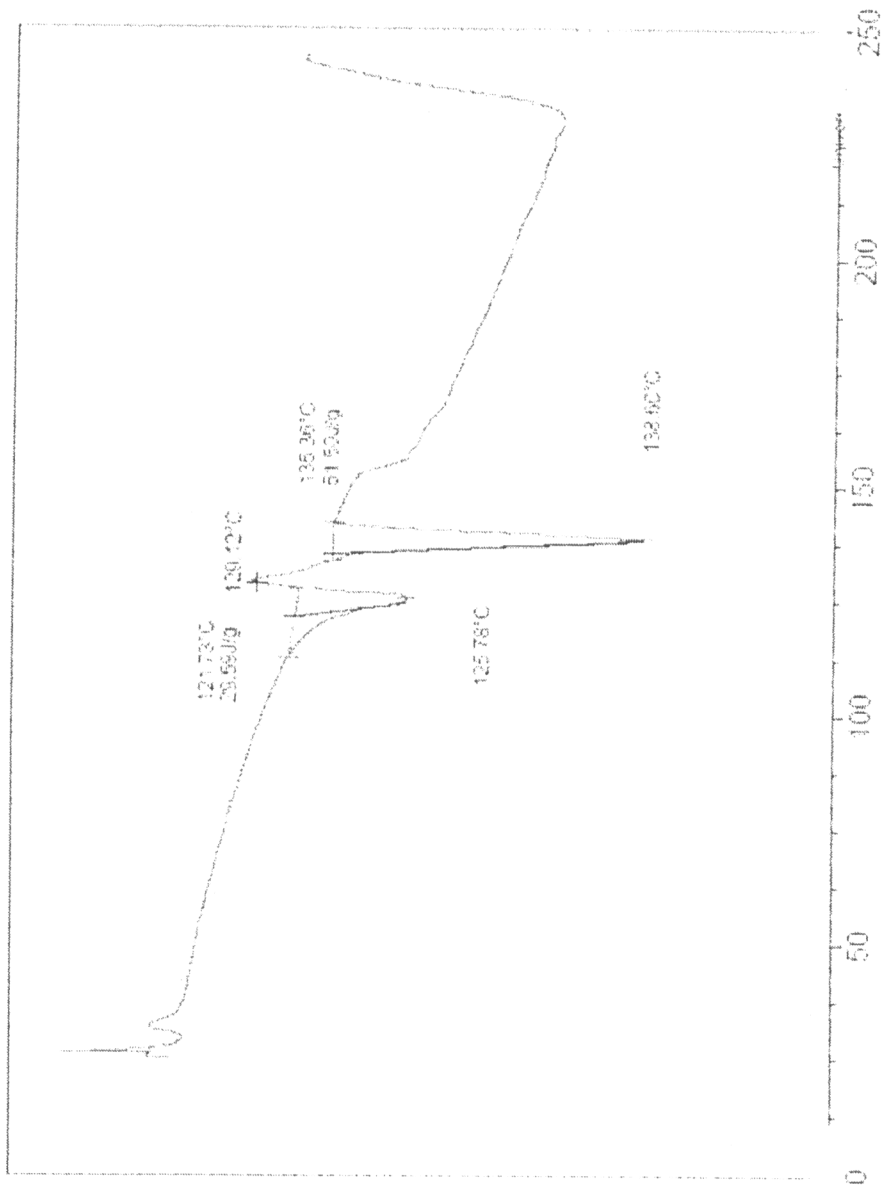


圖4