

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046230**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.19

(21) Номер заявки
202290356

(22) Дата подачи заявки
2020.07.17

(51) Int. Cl. **A61K 31/496** (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

(54) СИНЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ EYP001 И IFN ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИИ HBV

(31) 19186941.1

(32) 2019.07.18

(33) EP

(43) 2022.04.28

(86) PCT/EP2020/070241

(87) WO 2021/009333 2021.01.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭНИО ФАРМА (FR)

(72) Изобретатель:
Вондершер Джеки (FR), Рой Элиза (CH), Дартейл Рафаэль (FR), Скальфаро Пьетро (CH)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) ERKEN R. ET AL.: "FRI-286: First clinical evaluation in chronic hepatitis B patients of the synthetic farnesoid X receptor agonist EYP001", JOURNAL OF HEPATOLOGY; 53RD ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, INTERNATIONAL LIVER CONGRESS, 2018, ELSEVIER BV, DK; PARIS, FRANCE, vol. 68, no. Supplement 1, 1 April 2018 (2018-04-01), pages S488-S489, XP009518138, ISSN: 1600-0641, DOI: 10.1016/50168-8278(18)31226-1 [retrieved on 2018-04-23], Results, Conclusions
JOLY ET AL.: "The selective FXR agonist EYP001 is well tolerated in healthy subjects and has additive anti-HBV effect with nucleoside analogues in HepaRG cells", JOURNAL OF HEPATOLOGY 20180401, ELSEVIER B.V. NLD, vol. 68, no. Supplement 1, 1 April 2018 (2018-04-01), XP085012937, ISSN: 1600-0641, Results, Conclusion
WO-A1-2015036442
CN-A-107441098
EP-A1-1886685

(57) Изобретение относится к синергической комбинации EYP001 и интерферона для лечения гепатита В.

B1

046230

046230 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

Уровень техники

Гепатит В остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире: более 350 миллионов человек хронически инфицированы, несмотря на обширные программы вакцинации. Хронический гепатит В (СНВ) развивается в сторону опасных для жизни осложнений, включая цирроз печени и рак. Текущие терапевтические схемы представляют собой долгосрочную терапию (например, ингибиторы полимеразы, пожизненно; пэгилированные интерфероны до одного года) и не способны излечить HBV, поскольку не воздействуют на резервуар вируса. Функциональное лечение HBV остается одной из основных неудовлетворенных медицинских потребностей.

Основная задача при лечении хронического гепатита В (СНВ) заключается в постоянном подавлении репликации HBV и предотвращении заболевания или улучшении состояния печени. В настоящее время для лечения инфекции СНВ доступны семь препаратов: обычный интерферон (IFN), пэгилированный интерферон и противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные препараты прямого действия (аналоги нуклеозидов/нуклеотидов) относятся к следующим трем классам: L-нуклеозиды (ламивудин, телбивудин и эмтрицитабин); аналоги дезоксигуанозина (энтекавир) и нуклеозидфосфонаты (адефовир и тенофовир), которые непосредственно препятствуют репликации ДНК HBV, прежде всего как терминаторы цепи. Основные ограничения лечения интерфероном - это серьезные побочные эффекты, низкий уровень подавления ДНК HBV и низкий уровень нормализации ALT; основные ограничения лечения противовирусными препаратами прямого действия: развитие резистентности; восстановление репликации HBV после прекращения лечения, требующее длительной пожизненной терапии, очень низкая скорость клиренса HBsAg, повышение риска побочных эффектов при длительной пожизненной терапии. Важно отметить, что современные противовирусные препараты прямого действия подавляют обратную транскрипцию прегеномной вирусной РНК в геномную ДНК. Таким образом, они действуют после образования ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), которая образуется после проникновения вируса в гепатоциты. кзкДНК находится в ядре клетки в виде дополнительных мини-хромосом, которые транскрибируются в вирусные мРНК и передаются дочерним клеткам при делении гепатоцитов. Современные противовирусные препараты прямого действия не влияют или оказывают очень незначительное влияние на резервуар кзкДНК HBV и экспрессию вирусных генов. Таким образом, доступные в настоящее время способы лечения не оптимальны и могут быть связаны с серьезными побочными эффектами.

WO 2015/036442 раскрывает интерес к агонисту FXR, применяемому с целью снижения репликации HBV. EYP001 представляет собой синтетический нестероидный агонист FXR, не содержащий желчных кислот, с хорошим профилем переносимости. EYP001 является пероральной биодоступной малой молекулой, которую в настоящее время оценивают в фазе Ib у пациентов с хроническим гепатитом В. В отличие от пожизненных стандартов лечения, направленных главным образом на репликацию вируса, EYP001 нацелен на кзкДНК ("вирусный резервуар") и поэтому на реальное излечение инфекции HBV. Erken et al. (2018, Journal of Hepatology, 68, Suppl 1, S488-S489) показали, что EYP001 снижает вирусную нагрузку HBV у пациентов с хроническим гепатитом В. Joly et al. (2017, Journal of Hepatology, 66, Suppl 1, SAT-158) раскрыли, что EYP001 и аналог нуклеозидов можно безопасно применять у здоровых людей, и он оказывает аддитивное действие на снижение/элиминацию HBV в клеточной культуре.

Было изучено несколько комбинированных терапий с применением IFN и аналогов нуклеозида/нуклеотида, а именно: IFN- α и лекарственного средства, выбранного из группы, включающей ламивудин, адефовир, телбувирин, энтекавир и тенофовир (Woo et al., 2017, Ann. Transl. Med., 5, 159). Почти все комбинации не принесли никакой пользы. Действительно, только одна комбинация с тенофовиром обеспечила более высокие показатели потери HBsAg (поверхностного антигена гепатита В) с эффективностью менее 10%. Однако такой низкий уровень потери HBsAg делает излечение труднодостижимым.

Таким образом, существует потребность в более эффективных методах терапии для достижения целей лечения инфекции HBV, в особенности, инфекции СНВ.

Раскрытие изобретения

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что EYP001 обладает синергическим эффектом с интерфероном при лечении гепатита В, в особенности в отношении прегеномной вирусной РНК, маркера репликации вируса, и в отношении HBsAg, корового антигена, который представляет собой сывороточный маркер хронического гепатита В. Соответственно, EYP001 и IFN оказывают синергическое действие на снижение транскрипции кзкДНК. Эти эффекты наблюдали всего через 4 недели лечения, что представляет собой очень короткий период времени, тогда как ни EYP001, ни IFN при применении по отдельности не проявляют значительного эффекта в той же дозировке и через тот же период времени. Кроме того, неожиданно синергический эффект был по меньшей мере в два раза сильнее при введении EYP001 один раз в день по сравнению с введением дважды в день в той же суточной дозировке.

Таким образом, настоящее изобретение относится к синергической комбинации EYP001 и IFN для применения при лечении инфекции гепатита В, в особенности хронического гепатита В.

Настоящее изобретение относится к EYP001 или включающей его фармацевтической композиции для применения в комбинации с интерфероном альфа (IFN- α) или с его пэгилированной формой для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности хронического гепатита В, причем EYP001 и IFN- α применяют для получения синергического эффекта с целью снижения репликации HBV.

Изобретение также относится к применению EYP001 или включающей его фармацевтической композиции для изготовления лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности хронического гепатита В, в комбинации с интерфероном альфа (IFN- α) или с его пэгилированной формой, причем EYP001 и IFN- α применяют для получения синергического эффекта с целью снижения репликации HBV. Кроме того, изобретение относится к способу лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности хронического гепатита В, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение терапевтически эффективного или субтерапевтического количества EYP001 и введение терапевтически эффективного или субтерапевтического количества интерферона альфа (IFN- α) или его пэгилированной формы, причем EYP001 и IFN- α вводят таким образом, чтобы обеспечить синергический эффект для снижения репликации HBV.

В одном аспекте EYP001 следует вводить в дозировке от 50 до 800 мг в день. Более конкретно, EYP001 следует вводить в дозировке от 100 до 600 мг, предпочтительно от 200 до 400 мг в день. Необязательно, EYP001 следует вводить в субтерапевтическом количестве.

В одном аспекте EYP001 следует вводить один раз в день. В другом аспекте EYP001 следует вводить два раза в день.

В одном аспекте IFN- α представляет собой IFN- α 2a, IFN- α 2b или его пэгилированную форму. Предпочтительно IFN- α или его пэгилированную форму следует вводить подкожно один раз в неделю. Необязательно, IFN- α или его пэгилированную форму можно вводить в субтерапевтическом количестве.

В одном конкретном аспекте EYP001 и IFN- α или его пэгилированную форму следует вводить в субтерапевтическом количестве.

В одном аспекте EYP001 и IFN- α или его пэгилированную форму следует вводить в течение периода времени от 5, 6, 7 или 8 до 52 недель.

В одном аспекте EYP001 и IFN- α или его пэгилированную форму следует применять в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным активным ингредиентом. Более конкретно, по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент представляет собой ингибитор полимеразы, выбранный из группы, состоящей из L-нуклеозидов, аналогов дезоксирибонуклеозидов и нуклеозидфосфонатов. В очень конкретном аспекте по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент выбирают из группы, состоящей из ламивудина, телбивудина, эмтрицитабина, энтекавира, адефовира и тенофовира.

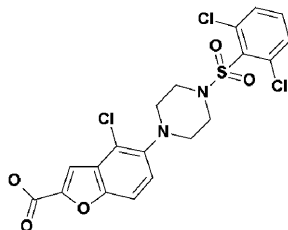
Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - изменение пгРНК HBV (\log_{10} копий/мл) по сравнению с исходным уровнем после 4-недельного курса лечения инфекции HBV агонистом FXR EYP001a или плацебо в комбинации с интерфероном у хронически инфицированных ранее не получавших лечение пациентов с HBV. PBO: плацебо; пэг-IFN: пэгилированный интерферон альфа2a. 150 BID: 150 мг два раза в день. 300 QD: 300 мг один раз в день. пгРНК: прегеномная рибонуклеиновая кислота. Черные столбцы - изменения в конце лечения на 29-й день. Серые столбцы - изменения через неделю после окончания лечения на 35-й день. * $p=0,04$.

Фиг. 2 - HBcrAg (\log_{10} МЕ/мл) изменяется по сравнению с исходным уровнем после 4-недельного курса лечения инфекции HBV агонистом FXR EYP001a или плацебо в комбинации с интерфероном у хронически инфицированных ранее не получавших лечение пациентов с HBV. PBO: плацебо; пэг-IFN: пэгилированный интерферон альфа2a. HBcrAg: коровий антиген вируса гепатита В. Черные столбцы - изменения в конце лечения на 29-й день. Серые столбцы - изменения через неделю после окончания лечения на 35-й день.

Осуществление изобретения

EYP001 представляет собой агонист FXR, раскрытый в CAS под номером 1192171-69-9 и имеющий следующую формулу:



Обозначение EYP001 предназначено для ссылки на указанное соединение и на любую его фармацевтически приемлемую соль.

Авторы изобретения обнаружили, что комбинированное лечение EYP001 с IFN- α неожиданно приводит к синергическому эффекту в отношении хронического гепатита В уже через 4 недели лечения, т.е.

через очень короткий период, в то время как ни одно из средств EYP001 или IFN- α по отдельности не проявляет какого-либо значительного эффекта. Эффект наблюдали по изменению прегеномной РНК (HBV пгРНК) и корового антигена гепатита В (HBcAg). Следовательно, терапевтический эффект для пациента может быть получен при применении синергической комбинации EYP001 с IFN- α .

Определения

Применяемые в настоящем описании термины "лечение", "лечить" или "подлежать лечению" относятся к любому действию, направленному на улучшение состояния здоровья пациентов, такому как терапия, предупреждение, профилактика и замедление заболевания. В некоторых воплощениях такие термины относятся к облегчению или ликвидации заболевания или связанных с ним симптомов. В других воплощениях этот термин относится к минимизации распространения или ухудшения заболевания в результате введения одного или нескольких терапевтических средств субъекту с соответствующим заболеванием. Более конкретно, термин "подлежать лечению" или "лечение" означает ослабление инфекции HBV, остановку развития заболевания и/или удаление HBV путем введения композиции.

Под снижением репликации HBV предпочтительно подразумевают, что репликация HBV снижается по меньшей мере в 10 или 100 раз по сравнению с репликацией HBV в отсутствие лечения.

Более конкретно, лечение инфекции гепатита В, в особенности хронического гепатита В, проявляется уменьшением репликации HBV. Репликация HBV может быть оценена путем определения по меньшей мере одного из следующих показателей: уровни HBeAg, уровни HBsAg, уровни HBcAg, уровни прегеномной РНК (HBV пгРНК), уровни пре-коровой РНК, уровни релаксированной кольцевой ДНК (HBV ркДНК), уровни HBV кзкДНК или уровни HBV ДНК у субъекта. Исчезновение HBsAg и сероконверсия обычно представляют собой цель клинического излечения. Под уменьшением подразумевается, что уровни по меньшей мере одного из следующих показателей: уровни HBeAg, уровни HBsAg, уровни HBcAg, уровни прегеномной РНК (HBV пгДНК), уровни пре-коровой РНК, уровни релаксированной кольцевой ДНК (HBV ркДНК), уровни HBV КЗКDNA и уровни HBV ДНК, будут снижены по сравнению с отсутствием лечения.

Под снижением репликации HBV предпочтительно подразумевают, что репликация HBV снижается по меньшей мере в 10 или 100 раз по сравнению с репликацией HBV в отсутствие лечения. Например, репликацию HBV можно оценить путем определения уровней HBV ДНК, и этот уровень снижается по меньшей мере в 10 или 100 раз по сравнению с репликацией HBV в отсутствие EYP001. В качестве альтернативы уровень HBV кзкДНК снижается не менее чем на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% по сравнению с отсутствием лечения.

Используемые в настоящем описании термины "субъект", "индивидуум" или "пациент" взаимозаменяемы и относятся к человеку, включая взрослого, ребенка, новорожденного и человека на пренатальной стадии. В конкретном аспекте субъект или пациент страдает инфекцией гепатита В, в особенности хроническим гепатитом В.

Термины "количество" и "доза" используются в настоящем описании взаимозаменяемо и могут относиться к абсолютному количественному определению молекулы.

Как используется в настоящем описании, термин "терапевтический эффект" относится к эффекту, вызываемому активным ингредиентом или фармацевтической композицией согласно изобретению, способному предотвратить или отсрочить возникновение или развитие заболевания или расстройства или излечить или ослабить последствия заболевания или расстройства.

Как используется в настоящем описании, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного ингредиента или фармацевтической композиции, которое предотвращает, устраняет или уменьшает пагубные последствия заболевания, в особенности инфекционного заболевания. Очевидно, что количество, подлежащее введению, может быть адаптировано специалистом в данной области техники в соответствии с подлежащим лечению субъектом, характером заболевания и т.д. В особенности дозировки и режим введения могут зависеть от характера, стадии и тяжести заболевания, подлежащего лечению, а также веса, возраста и общего состояния здоровья субъекта, подлежащего лечению, а также заключения врача.

Как используется в настоящем описании, термин "субтерапевтическое количество" или "субтерапевтическая дозировка" относится к дозе, которая меньше той дозы, которая может обеспечить терапевтический результат при применении, если ее вводить в отсутствие другого агента. Например, "субтерапевтическое количество" или "субтерапевтическая доза" могут относиться к дозе, которая снижена на 25, 50, 70, 80 или 90% по сравнению с терапевтически эффективным количеством, в особенности к обычной терапевтической дозе для того же показания и того же пути введения при отдельном применении. Обычные терапевтические дозы представляют собой те, которые признаны агентствами по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (например, FDA или EMEA).

Как используется в настоящем описании, термин "эксципиент или фармацевтически приемлемый носитель" относится к любому ингредиенту, кроме активных ингредиентов, который содержится в фармацевтической композиции. Его добавление может быть направлено на придание определенной консистенции или других физических или вкусовых свойств конечному продукту. Эксципиент или фармацев-

тически приемлемый носитель должны быть лишены какого-либо взаимодействия, в особенности химического взаимодействия, с активными ингредиентами.

Как используется в настоящем описании, термин "пэгилированная форма" относится к пэгилированному интерферону.

Под "синергическим эффектом" подразумевается эффект снижения репликации HBV, который превышает сумму эффектов каждой молекулы, вводимой по отдельности. Репликацию HBV можно оценить путем определения поверхностного антигена HBV (HBsAg), HBeAg, корового антигена HBV (HBcAg), HBV ДНК, прегеномной РНК HBV, пре-коровой РНК HBV и/или HBV кзкДНК. Более конкретно, эффект наблюдают путем определения прегеномной РНК (HBV пгРНК) и/или корового антигена вируса гепатита В (HBcAg).

Комбинированное лечение.

Настоящее изобретение относится к применению комбинации EYP001 и IFN для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности хронического гепатита В. Действительно, эта комбинация приводит к синергическому эффекту по отношению к HBV.

Соответственно, настоящее изобретение относится:

к фармацевтической композиции, содержащей EYP001 и IFN- α или его пэгилированную форму, и необязательно фармацевтически приемлемый носитель и/или дополнительный активный ингредиент, в частности, для применения при лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности хронического гепатита В, причем EYP001 и IFN- α применяют для обеспечения синергического эффекта для снижения репликации HBV;

к продукту или набору, включающему EYP001 или фармацевтическую композицию, содержащую EYP001 и IFN- α или его пэгилированную форму, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения, в частности, при лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности хронического гепатита В, причем EYP001 и IFN- α применяют для обеспечения синергического эффекта для снижения репликации HBV; необязательно продукт или набор могут включать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент;

к комбинированному лекарственному препарату, который содержит EYP001 или фармацевтическую композицию, содержащую EYP001 и IFN- α , или его пэгилированную форму, для одновременного, раздельного или последовательного применения, в особенности, при лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности, хронического гепатита В, причем EYP001 и IFN- α применяют для обеспечения синергического эффекта для снижения репликации HBV; необязательно комбинированный препарат может включать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент;

к фармацевтической композиции, содержащей EYP001, для применения при лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности, хронического гепатита В, в сочетании с лечением IFN- α или его пэгилированной формой, причем EYP001 и IFN- α применяют таким образом, чтобы обеспечить синергический эффект для снижения репликации HBV; необязательно, фармацевтическая композиция может включать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент;

к фармацевтической композиции, включающей IFN- α или его пэгилированную форму, для применения при лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности, хронического гепатита В, в сочетании с лечением EYP001, причем EYP001 и IFN- α применяют для обеспечения синергического эффекта для снижения репликации HBV; необязательно, фармацевтическая композиция может включать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент;

к применению фармацевтической композиции, содержащей EYP001, для приготовления лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности хронического гепатита В, в сочетании с лечением IFN- α или его пэгилированной формой, причем EYP001 и IFN- α применяют для обеспечения синергического эффекта для снижения репликации HBV; необязательно, фармацевтическая композиция может включать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент;

к применению фармацевтической композиции, содержащей IFN- α или его пэгилированную форму, для приготовления лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности хронического гепатита В, в сочетании с лечением EYP001, причем EYP001 и IFN- α применяют для обеспечения синергического эффекта для снижения репликации HBV; необязательно, фармацевтическая композиция может включать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент;

к применению фармацевтической композиции, содержащей EYP001 и IFN- α или его пэгилированную форму, и необязательно фармацевтически приемлемый носитель для приготовления лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности хронического гепатита В, причем EYP001 и IFN- α применяют для обеспечения синергического эффекта для снижения репликации HBV; необязательно, фармацевтическая композиция может включать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент;

к способу лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности хронического гепатита В, у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение эффективного количества фармацевтиче-

ской композиции, содержащей а) EYP001, б) IFN- α или его пэгилированную форму и фармацевтически приемлемый носитель, причем EYP001 и IFN- α применяют для обеспечения синергического эффекта для снижения репликации HBV; необязательно, фармацевтическая композиция может включать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент или способ может дополнительно включать введение по меньшей мере одного дополнительного активного ингредиента;

к способу лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в особенности хронического гепатита В, у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей EYP001, и эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей IFN- α или его пэгилированную форму, причем EYP001 и IFN- α применяют для обеспечения синергического эффекта для снижения репликации HBV; необязательно, одна из фармацевтических композиций может включать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, или способ может дополнительно включать введение, по меньшей мере, одного дополнительного активного ингредиента.

IFN- α может представлять собой, например, IFN- α 1 или IFN- α 2, например IFN- α 1a, IFN- α 1b, IFN- α 2a, IFN- α 2b, IFN- α 2c или консенсусный IFN- α . В особом аспекте IFN представляет собой IFN- α 2a, IFN- α 2b или их пэгилированную форму.

Необязательно, IFN- α выбирают из неограниченного списка, состоящего из консенсусного IFN- α (например, ИНФЕРГЕН®, Локтерон®), IFN- α 1b (например, ХАПГЕН®), IFN- α 2a (Роферон-А®, MOR-22, Интер 2А, Инмутаг, Инферон), пэгилированного IFN- α 2a (например, PEGASYS®, YPEG-IFN α -2a, Пэгинтрон®, Пегаферон), IFN- α 2b (например, ИНТРОН А®, Альфарона, Биоферон, Интер 2В, Цитферон, Цавиекс, Ганапар и т.д.), пэгилированного IFN- α 2b (например, Пэгинтрон®, Альбуферон, AOP2014/P1101, Альгерон, Pai Ge Bin) и IFN- α 2c (например, Бегофар Альфа). В конкретном аспекте IFN представляет собой пэгилированный IFN- α 2a (например, PEGASYS®) или пэгилированный IFN- α 2b (Пэгинтрон®).

В одном аспекте IFN α или его пэгилированную форму вводят подкожно один раз в неделю; например, при дозировке от 1 до 500 мкг, предпочтительно от 10 до 500 мкг, еще более предпочтительно от 100 до 250 мкг, например 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкг.

Необязательно, IFN α или его пэгилированную форму можно вводить в субтерапевтическом количестве.

EYP001 можно вводить в терапевтическом количестве один или два раза в день; более конкретно, в суточной дозе от 50 до 800 мг на взрослого человека в сутки, предпочтительно от 100 до 600 мг на взрослого человека в сутки; еще более предпочтительно от 150 до 400 мг на взрослого человека в сутки или от 200 до 400 мг в сутки и, например, около 300 мг на взрослого в день; желателен перорально.

Предпочтительно комбинированная терапия, включающая EYP001 и IFN- α , эффективна для снижения репликации HBV.

В контексте комбинированного лечения EYP001 и IFN- α (т.е. IFN- α 2a, IFN- α 2b или их пэгилированные формы) авторы изобретения неожиданно обнаружили, что синергический эффект был по меньшей мере в два раза сильнее, если EYP001 вводили один раз в день по сравнению с введением два раза в день с той же суточной дозировкой. Кроме того, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что введение EYP001 один раз в день, а не два раза в день вызывает снижение зуда. Следовательно, в конкретном варианте осуществления EYP001 вводят один раз в день.

В одном варианте осуществления EYP001 вводят вечером (например, в 6 и 10 ч вечера). В альтернативном варианте EYP001 вводят утром (например, между 6 и 10 ч утра).

Необязательно, EYP001 вводят с пищей или без нее. Согласно одному варианту осуществления EYP001 вводят во время еды, например непосредственно перед, одновременно или сразу после еды. Согласно второму варианту осуществления EYP001 вводят по меньшей мере за 1 или 2 ч до или после еды.

Предпочтительно композиция, единичная доза или дозированная форма содержат 5, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 200, 300, 400 и 500 мг EYP001 для симптоматической коррекции дозировки для пациента, подлежащего лечению. Лекарственное средство обычно содержит от примерно 5 до примерно 500 мг EYP001, предпочтительно от 50 до примерно 500 мг EYP001, от 50 до примерно 450 мг EYP001, от 100 до примерно 400 мг EYP001 или от 150 до около 300 мг EYP001.

В одном варианте осуществления лекарственная форма может представлять собой дозированную форму с насечками. Альтернативно, суточная дозировка может быть обеспечена введением нескольких дозированных форм.

EYP001 можно комбинировать с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и, необязательно, с матрицами с замедленным высвобождением, такими как биоразлагаемые полимеры, для приготовления фармацевтических композиций.

Понятие "фармацевтические" или "фармацевтически приемлемые" относится к молекулярным объектам и композициям, которые не вызывают побочных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении млекопитающему, в особенности человеку, в зависимости от ситуации. Фармацевти-

чески приемлемый носитель или эксципиент относится к нетоксичному твердому, полутвердому или жидкому наполнителю, разбавителю, инкапсулирующему материалу или вспомогательному средству любого типа.

Фармацевтические композиции, содержащие EYP001, могут подходить для перорального, подъязычного, подкожного, внутримышечного, внутривенного, чрескожного, местного или ректального введения, предпочтительно для перорального введения.

EYP001 отдельно или в комбинации с другим активным началом можно вводить в единичной дозированной форме в виде смеси с обычными фармацевтическими носителями. Подходящие единичные дозированные формы включают формы для перорального введения, такие как таблетки, гелевые капсулы, порошки, гранулы и пероральные суспензии или растворы, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, подкожные, чрескожные, местные, внутрибрюшинные, внутримышечные, внутривенные, подкожные, трансдермальные, интратекальные и интраназальные формы введения и формы для ректального введения.

В предпочтительном воплощении пероральная лекарственная форма представляет собой капсулу или таблетку. Необязательно, пероральная лекарственная форма представляет собой дозированную форму с насечками. Необязательно, лекарственная форма может быть разделена на четыре части, три части или две части.

Необязательно, лечение длится от 2-4 до 24 месяцев, например от 2 до 24 месяцев или от 2 до 12 месяцев, например 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 месяца. В очень конкретном случае лечение длится от 12 до 52 недель, предпочтительно от 45 до 52 недель, например 48 недель.

EYP001 и IFN- α или его пэгиллированную форму можно применять в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным активным ингредиентом. Предпочтительно дополнительный активный ингредиент представляет собой противовирусное средство, более конкретно, противовирусное средство, обладающее активностью против HBV. В предпочтительном варианте по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент представляет собой ингибитор полимеразы, выбранный из группы, состоящей из L-нуклеозидов, аналогов дезоксигуанозина и нуклеозидфосфонатов. В очень конкретном случае по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент выбран из группы, состоящей из ламивудина, телбивудина, эмтрицитабина, энтекавира, адефовира и тенофовира.

Дополнительные аспекты и преимущества настоящего изобретения будут описаны в следующих примерах, которые следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие.

Примеры

Пациенты с хронической инфекцией HBV (мужчины (n=39) и женщины (n=34)) прошли 4-недельный курс лечения либо монотерапевтическим ежедневным пероральным приемом агониста FXR EYP001a, либо плацебо или энтекавира (ETV) в части А исследования (n=48) или в комбинации с интерфероном (n=23, еженедельные подкожные инъекции пэгиллированного IFN α 2a, PEG-IFN) в части В. Характеристики пациентов: средний возраст 39,7 года (диапазон: 19-63); 6 из 73 были положительными по HBeAg; 70% не получали лечения; средние исходные уровни ДНК HBV - 4,2 (\pm 1,5 SD) log₁₀ МЕ/мл, HBsAg 3,5 (\pm 0,8 SD) log₁₀ МЕ/мл и генотипы А (25), В (8), С (10), D (7) и Е (4). Подробные вирусологические характеристики приведены в табл. 2 и 3. Взаимодействие FXR со всеми дозировками EYP001 приводило к снижению С4 и увеличению FGF19 (данные не показаны).

В конце лечения на 29-й день 400 мг QD EYP001 снижалось среднее значение HBsAg на -0,1 log₁₀ МЕ/мл (p<0,05). Ранние маркеры репликации HBV пгРНК и HBcrAg неожиданно показали синергическое снижение, если EYP001 комбинировали с пэгИФН, но не при монотерапии пэгИФН или EYP001 (табл. 1). Среднее снижение HBV пгРНК составило -1,7 log₁₀ копий/мл (p<0,05), а среднее снижение HBcrAg составило -0,9 log₁₀ МЕ/мл (p=0,15), тогда как в группе плацебо + пэгИФН не было значительного снижения (0,2 log₁₀ копий/мл пгРНК, 0,4 log₁₀ МЕ/мл HBcrAg). Этот эффект сохранялся на 35-й день, т.е. через 7 дней после окончания лечения (ЕoТ, фиг. 1 и 2). Более сильный синергический эффект наблюдали при QD по сравнению с BID.

Таблица 1

Лечение	HBV пгРНК Log10 копий/мл				HBsAg Log10 МЕ/мл		
	n	Среднее	SD	p-значение (a)	Среднее	SD	p-значение (a)
ETV (немаскированный 0.5 мг/день)	7	-0,3	2,0	0,67	0,03	0,6	0,91
ЕУР001а (1x100 мг/день)	7	0,5	1,2	0,33	-0,3	1,1	0,45
ЕУР001а (1x200 мг/день)	8	0,4	1,7	0,59	0,2	1,1	0,56
ЕУР001а (1x400 мг/день)	8	0,2	1,4	0,65	0,02	0,1	0,50
ЕУР001а (2x200 мг/день)	7	-0,1	1,9	0,92	1,2	2,2	0,19
ЕУР001а (1x300 мг/день) +пэгIFN	8	-1,7	1,9	0,04 *	-0,9	1,6	0,15
ЕУР001а (2x150 мг/день) +пэгIFN	8	-0,9	1,8	0,19	-0,2	0,2	0,06
Плацебо +пэгIFN	8	-0,2	1,0	0,52	-0,4	0,9	0,30

(*)Из парного теста Стьюдента.

Таблица 2

Сводка параметров инфекции HBV на исходном уровне для Части А

	ЕУР001а 1x100 мг (N=7)	ЕУР001а 1x200 мг (N=8)	ЕУР001а 1x400 мг (N=9)	ЕУР001а 2x200 мг (N=9)	ЕУР001а Общее (N=33)	ETV 0.5 (мг/день) (N=7)	Все субъекты (N=48)
ALT (среднее, SD)	36,2 (20,8)	28,6 (11,0)	22,3 (6,1)	32,4 (12,5)	29,7 (13,5)	24,0 (10,9)	28,4 (12,4)
Ранее не получавший лечение пациент	5 (71%)	6 (75%)	8 (89%)	8 (89%)	27 (82%)	4 (57%)	35 (73%)
Среднее значение HBV ДНК на исходном уровне log10 МЕ/мл (SD)	4,76 (1,15)	3,46 (0,44)	3,84 (0,77)	4,35 (1,9)	4,08 (1,26)	3,82 (0,70)	4,03 (1,20)
HBsAg log10 МЕ/мл (SD)	3,4 (0,54)	3,5 (0,6)	3,7 (0,6)	3,3 (1,0)	3,5 (0,7)	3,2 (0,6)	3,5 (0,7)
HBV Генотип А	2 (29%)	2 (25%)	2 (22%)	3 (33%)	9 (27%)	3 (43%)	12 (25%)
HBV Генотип В или С или D или Е	3 (xx%)	5 (xx%)	5 (%)	3 (%)	16 (%)	1 (14%)	20 (%)
НВeAg нег	6 (86%)	7 (88%)	9 (100%)	7 (78%)	29 (88%)	7 (100%)	42 (88%)

Таблица 3

Сводка исходных параметров инфекции HBV для Части В

	ЕУР001а (1x300 мг) +пэгIFN(18 мкг)(N=8)	ЕУР001а (2x150 мг) +пэгIFN(18 мкг)(N=9)	Сумма ЕУР001а +пэгIFN (N=17)	Плацебо +пэгIFN (18 мкг) (N=8)	Все субъекты (N=25)
ALT (среднее, SD)	34,7 (38,6)	27,3 (13,5)	30,4 (26,2)	32,2 (12,4)	31,0 (22,6)
Среднее значение HBV ДНК на исходном уровне log10 МЕ/мл (SD)	4,17 (1,79)	4,26 (1,80)	4,22 (1,74)	4,87 (2,49)	4,42 (1,98)
HBsAg log10 МЕ/мл (SD)	3,8 (0,6)	3,4 (1,1)	3,6 (0,9)	3,9 (0,8)	3,7 (0,9)
Ранее не получавший лечение пациент	5 (63%)	8 (89%)	13 (76%)	3 (38%)	16 (64%)
HBV Генотип А	3 (38%)	1 (11%)	4 (24%)	4 (50%)	8 (32%)
HBV Генотип В	1 (13%)	-	1 (6%)	2 (25%)	3 (12%)
HBV Генотип С	1 (13%)	2 (22%)	3 (18%)	-	3 (12%)
HBV Генотип D	-	1 (11%)	1 (6%)	1 (13%)	2 (8%)
HBV Генотип Е	1 (13%)	-	1 (6%)	-	1 (4%)
НВeAg нег	7 (88%)	7 (78%)	14 (82%)	5 (63%)	19 (76%)
НВeAg поз		1 (11%)	1 (6%)	1 (13%)	2 (8%)
анти-НВeAg поз	7 (88%)	7 (78%)	14 (82%)	5 (63%)	19 (76%)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение EYP001 в комбинации с пэгилированным интерфероном альфа (IFN- α) для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, причем EYP001 и IFN- α применяют для обеспечения синергического эффекта для снижения репликации HBV, где EYP001 вводят в дозе в диапазоне от 50 до 800 мг в сутки.

2. Применение EYP001 по п.1, согласно которому EYP001 вводят в дозе в диапазоне от 100 до 600 мг в сутки.

3. Применение EYP001 по п.1, согласно которому EYP001 вводят в дозе в диапазоне от 200 до 400 мг в сутки.

4. Применение EYP001 по любому из пп.1-3, согласно которому EYP001 вводят один раз в сутки.

5. Применение EYP001 по любому из пп.1-3, согласно которому EYP001 вводят два раза в сутки.

6. Применение EYP001 по любому из пп.1-5, причем пэгилированный IFN- α представляет собой пэгилированный IFN- α 2a и пэгилированный IFN- α 2b.

7. Применение EYP001 по любому из пп.1-6, согласно которому пэгилированный IFN- α вводят в субтерапевтическом количестве.

8. Применение EYP001 по любому из пп.1-7, согласно которому пэгилированный IFN- α вводят подкожным путем один раз в неделю.

9. Применение EYP001 по любому из пп.1 и 6-8, согласно которому EYP001 вводят в субтерапевтическом количестве.

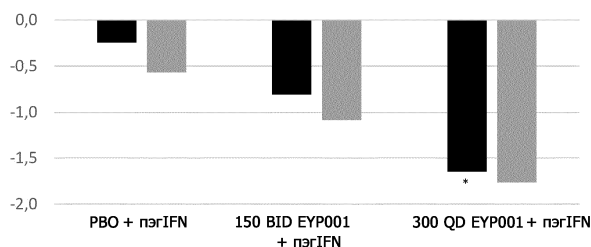
10. Применение EYP001 по любому из пп.1-9 для лечения хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

11. Применение EYP001 по любому из пп.1-10, согласно которому EYP001 и пэгилированный IFN- α вводят в течение периода времени от 5, 6, 7 или 8 до 52 недель.

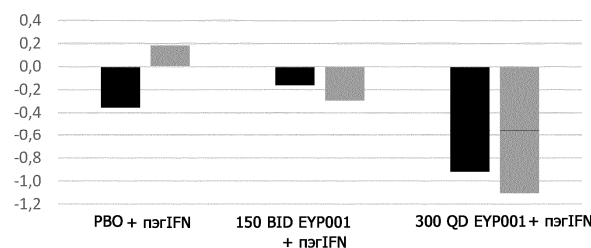
12. Применение EYP001 по любому из пп.1-11, согласно которому EYP001 и пэгилированный IFN- α вводят по меньшей мере с одним дополнительным активным ингредиентом.

13. Применение EYP001 по п.12, согласно которому по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент представляет собой ингибитор полимеразы, выбранный из группы, состоящей из L-нуклеозидов, аналогов дезоксирибонуклеозидов и нуклеозидфосфонатов.

14. Применение EYP001 по п.12, согласно которому по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент выбран из группы, состоящей из ламивудина, телбивудина, эмтрицитабина, энтекавира, адефовира и тенофовира.



Фиг. 1



Фиг. 2

