

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046943**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента 2024.05.15	(51) Int. Cl. <i>A61K 38/21</i> (2006.01) <i>A61K 31/4164</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01) <i>A61P 31/20</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 19/02</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/496</i> (2006.01)
(21) Номер заявки 202290355	
(22) Дата подачи заявки 2020.07.17	

(54) СПОСОБ УМЕНЬШЕНИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ИНТЕРФЕРОНА

(31) 19186949.4	(56) WO-A1-2006033453
(32) 2019.07.18	WO-A1-2006044391
(33) EP	WO-A1-2015036442
(43) 2022.04.11	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
(86) PCT/EP2020/070240	CN-A-107441098
(87) WO 2021/009332 2021.01.21	EP-A1-1886685
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ЭНИО ФАРМА (FR)	
(72) Изобретатель: Вондершер Джеки (FR), Рой Элис (CH), Дартейль Рафаэль (FR), Скальфаро Пьетро (CH)	
(74) Представитель: Фелицына С.Б. (RU)	

(57) Изобретение относится к способу уменьшения побочных эффектов интерферона, а также к новым композициям и способам лечения.

B1

046943

046943 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицины, особенно к применению интерферона для лечения заболеваний или нарушений.

Сведения о предшествующем уровне техники

Интерфероны (IFN) представляют собой класс цитокинов, которые выделяются клетками в ответ на присутствие некоторых патогенов, таких как вирусы, бактерии и паразиты, а также опухолевые клетки.

Интерфероны (IFN) разработаны и представлены на рынке в качестве лекарственного лечения в различных формах: цитокины дикого типа или пегилированные формы. Кроме того, в стадии разработки находится вариант IFN и лекарственная форма IFN с контролируемым высвобождением.

Интерфероны (IFN) применяют в терапии в различных терапевтических областях. IFN применяют для лечения вирусной инфекции, в частности, хронической вирусной инфекции, такой как HBV (вирус гепатита В), HCV (вирус гепатита С), вирус герпеса и папилломавирус (HPV). Кроме того, их применяют для лечения рака, особенно против опухолей кроветворной системы, таких как множественная миелома, лимфома и лейкоз, или против солидных опухолей, таких как злокачественная меланома, почечно-клеточная карцинома и остеосаркома. IFN α 2a применяют для лечения вирусных инфекций, IFN- β 1a и IFN- β 1b применяют для лечения и контроля рассеянного склероза. IFN- γ применяют для лечения хронической гранулематозной болезни, иммунного заболевания.

Однако, также хорошо известно, что лечение интерферонами часто связано с побочными эффектами, называемыми "гриппоподобным синдромом" или "гриппоподобным заболеванием", причем указанные эффекты включают лихорадку, мышечную боль, головную боль и утомляемость. Например, способы лечения с помощью IFN (т.е. IFN- α , IFN- β и IFN- γ) связаны с этими побочными эффектами со значительным распространением, в частности, у более 25% пациентов и, скорее, у примерно 50% или более пациентов.

Побочные эффекты являются проблемой, когда необходима длительная терапия IFN. Сообщалось даже, что значительное число пациентов преждевременно прекратили терапию из-за этих побочных эффектов. Аналогично, из-за токсичности высокодозовой терапии IFN исследования проводили с использованием более низких доз, но терапевтическая эффективность утрачивалась или значительно снижалась. Соответственно, побочные эффекты побудили исследователей найти новую терапию заболеваний, для которых терапия IFN продемонстрировала свою эффективность. Кроме того, эти побочные эффекты сильно затрудняли дальнейшую разработку клинических методов лечения на основе IFN.

Таким образом, существует острая потребность в новых терапевтических решениях для уменьшения побочных эффектов, связанных с лечением IFN. Таким образом, может рассматриваться возможность терапии IFN с высокой дозой, может быть стимулирована ее разработка для новых терапевтических показаний, и текущие способы лечения могут лучше переноситься пациентами.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение основано на открытии удивительной способности агониста FXR уменьшать побочные эффекты терапии IFN, в частности, гриппоподобный синдром. Соответственно, агонист FXR увеличивает переносимость субъектом лечения IFN.

Соответственно, настоящее изобретение относится к агонисту FXR для применения в уменьшении побочных эффектов, возникающих в результате лечения интерфероном. Оно также относится к фармацевтической композиции, содержащей агонист FXR, для применения в уменьшении побочных эффектов, возникающих в результате лечения интерфероном. Кроме того, оно относится к применению агониста FXR для изготовления лекарственного средства для применения в уменьшении побочных эффектов, возникающих в результате лечения интерфероном. Оно относится к способу уменьшения побочного эффекта терапии IFN у субъекта, получающего лечение IFN, включающему введение эффективного количества агониста FXR и введение терапевтически эффективного количества IFN указанному субъекту, тем самым уменьшая побочные эффекты, возникающие в результате лечения IFN.

В одном аспекте интерферон выбирают из группы, состоящей из IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IFN- λ , и их пегилированных форм, и более конкретно из группы, состоящей из IFN- α 1a, IFN- α 1b, IFN- α 2a, IFN- α 2b, IFN- β 1a, IFN- β 1b, IFN- γ 1b, IFN- λ 1a и их пегилированных форм. В конкретном аспекте интерферон представляет собой IFN- α 2 или его пегилированную форму, в частности, IFN- α 2a, IFN- α 2b или их пегилированные формы. В конкретном аспекте интерферон представляет собой IFN- α 2a или его пегилированную форму.

В одном аспекте агонист FXR выбирают из группы, состоящей из агониста FXR, раскрытого в табл. 1. В конкретном аспекте агонист FXR представляет собой EYP001. Например, агонист FXR можно вводить один раз в сутки. Его также можно вводить два раза в сутки. Более конкретно, агонист FXR вводят, пока проводится лечение IFN. В частности, агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома.

В одном аспекте побочные эффекты представляют собой гриппоподобный синдром, особенно лихорадку, слабость, мышечную боль, головную боль, боль в спине или ногах, боли в костях или мышцах, миалгию и утомляемость. В другом аспекте настоящее изобретение также относится к фармацевтической

композиции или набору в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения, при этом указанная фармацевтическая композиция или набор содержат IFN и агонист FXR, где IFN выбирают из группы, состоящей из IFN- α 1a, IFN- α 1b и их пегилированных форм; IFN- β , предпочтительно IFN- β 1, такого как IFN- β 1a и IFN- β 1b, или их пегилированных форм; IFN- γ 1, особенно IFN- γ 1b, или их пегилированных форм; и IFN- λ , или IFN- λ , или его пегилированной формы. Эта фармацевтическая композиция или набор предназначены для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению этой фармацевтической композиции или набора для изготовления лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Настоящее изобретение также относится к способу лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества этой фармацевтической композиции или включающему введение терапевтически эффективного количества IFN, как определено выше, и терапевтически эффективного количества агониста FXR, тем самым уменьшая побочные эффекты, возникающие в результате лечения IFN. Агонист FXR может быть выбран из группы, состоящей из агониста FXR, раскрытого в табл. 1. В конкретном аспекте агонист FXR представляет собой EYP001. Например, агонист FXR можно вводить один раз в сутки. Его также можно вводить два раза в сутки. Более конкретно, агонист FXR вводят, пока проводится лечение IFN. В частности, агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома. В одном аспекте агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома, и для уменьшения репликации вызывающего инфекцию вируса гепатита В.

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции или набору в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения, при этом указанная фармацевтическая композиция или набор содержат IFN- α и агонист FXR для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из инфекции, вызванной вирусом, выбранным из вируса гепатита С (HCV), вируса гепатита D (HDV), вируса простого герпеса (HSV), папилломавируса (HPV) (например, остроконечных кондилом), вируса ветряной оспы, цитомегаловируса (CMV) и риновирусов; рака, в частности, солидной опухоли или опухоли кровеносной системы, предпочтительно выбранного из саркомы Капоши, связанной со СПИДом, лейкоза, такого как волосяноклеточный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз и неходжкинский лейкоз, лимфомы, такой как фолликулярная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома и Т-клеточная лейкомия-лимфома взрослых, карциноидные опухоли, меланома, множественная миелома, почечно-клеточная карцинома и нейроэндокринные опухоли; и других заболеваний, таких как возрастная дегенерация желтого пятна, ангиоматозное заболевание, синдром Бехчета, тромбоцитемия, истинная полицитемия, агногенная миелоидная метаплазия, синдром Чарджа-Стросса, воспалительное заболевание кишечника и микобактериальная инфекция. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению этой фармацевтической композиции или набора для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, как определено выше. Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, как определено выше, у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества этой фармацевтической композиции или включающему введение терапевтически эффективного количества IFN- α и терапевтически эффективного количества агониста FXR, тем самым уменьшая побочные эффекты, возникающие в результате лечения с помощью IFN. Агонист FXR может быть выбран из группы, состоящей из агониста FXR, раскрытого в табл. 1. IFN- α может представлять собой IFN- α 1 или IFN- α 2, или их пегилированные формы, предпочтительно выбран из группы, состоящей из IFN- α 1a, IFN- α 1b, IFN- α 2a и IFN- α 2b или их пегилированных форм. В конкретном аспекте интерферон представляет собой IFN- α 2a или его пегилированную форму. Агонист FXR может быть выбран из группы, состоящей из агониста FXR, раскрытого в табл. 1. В конкретном аспекте агонист FXR представляет собой EYP001. Например, агонист FXR можно вводить один раз в сутки. Его также можно вводить два раза в сутки. Более конкретно, агонист FXR вводят, пока проводится лечение IFN. В частности, агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома. В одном аспекте агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома, и для оказания терапевтического эффекта на одно из заболеваний, как определено выше.

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции или набору в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения, при этом указанная фармацевтическая композиция или набор содержат IFN- β и агонист FXR для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, ревматоидного артрита и рака, в частности, солидных опухолей или опухолей кровеносной системы. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению этой фармацевтической композиции или набора для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, как определено выше. Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, как определено выше, у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества этой фарма-

цветической композиции или включающему введение терапевтически эффективного количества IFN-β и терапевтически эффективного количества агониста FXR, тем самым уменьшая побочные эффекты, возникающие в результате лечения IFN. IFN-β предпочтительно представляет собой IFN-β1 или его пегилированную форму, более предпочтительно выбран из группы, состоящей из IFN-β1a и IFN-β1b или их пегилированных форм. Агонист FXR может быть выбран из группы, состоящей из агониста FXR, раскрытого в табл. 1. В конкретном аспекте агонист FXR представляет собой EYP001. Например, агонист FXR можно вводить один раз в сутки. Его также можно вводить два раза в сутки. Более конкретно, агонист FXR вводят, пока проводится лечение IFN. В частности, агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома. В одном аспекте агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома, и для оказания терапевтического эффекта на одно из заболеваний, как определено выше.

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции или набору в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения, при этом указанная фармацевтическая композиция или набор содержат IFN-γ и агонист FXR для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из бактериальных инфекций, в частности, микобактериальных инфекций, фиброза, такого как криптогенный фиброзирующий альвеолит, лейшманиоза, остеопороза и рака, в частности, солидных опухолей или опухолей кровеносной системы. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению этой фармацевтической композиции или набора для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, как определено выше. Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, как определено выше, у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества этой фармацевтической композиции или включающему введение терапевтически эффективного количества IFN-γ и терапевтически эффективного количества агониста FXR, тем самым уменьшая побочные эффекты, возникающие в результате лечения IFN. Агонист FXR может быть выбран из группы, состоящей из агониста FXR, раскрытого в табл. 1. В конкретном аспекте агонист FXR представляет собой EYP001. Например, агонист FXR можно вводить один раз в сутки. Его также можно вводить два раза в сутки. Более конкретно, агонист FXR вводят, пока проводится лечение IFN. В частности, агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома. В одном аспекте агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома, и для оказания терапевтического эффекта на одно из заболеваний, как определено выше.

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции или набору в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения, при этом указанная фармацевтическая композиция или набор содержат IFN-λ, и агонист FXR для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из фиброза и инфекции, вызванной вирусом гепатита D. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению этой фармацевтической композиции или набора для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, как определено выше. Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, как определено выше, у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества этой фармацевтической композиции или включающему введение терапевтически эффективного количества IFN-λ, и терапевтически эффективного количества агониста FXR, тем самым уменьшая побочные эффекты, возникающие в результате лечения IFN. Агонист FXR может быть выбран из группы, состоящей из агониста FXR, раскрытого в табл. 1. В конкретном аспекте агонист FXR представляет собой EYP001. Например, агонист FXR можно вводить один раз в сутки. Его также можно вводить два раза в сутки. Более конкретно, агонист FXR вводят, пока проводится лечение IFN. В частности, агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома. В одном аспекте агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома, и для оказания терапевтического эффекта на одно из заболеваний, как определено выше.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение основано на открытии удивительной способности агониста FXR уменьшать побочные эффекты терапии IFN, в частности, гриппоподобный синдром. Были представлены экспериментальные данные для агониста FXR EYP001 с побочными эффектами пегилированного IFNα, в частности, гриппоподобным синдромом. Во-первых, заболевание, подвергаемое лечению интерфероном, не влияет на побочные эффекты, наблюдаемые вследствие лечения интерфероном. Побочные эффекты не зависят от подвергаемого лечению заболевания. Действительно, гриппоподобный синдром наблюдался во время лечения инфекции HBV с помощью IFNα, но он также наблюдался во время терапии IFNα других заболеваний. Таким образом, настоящее раскрытие подтверждает эффект агониста FXR на побочные эффекты терапии IFN, вне зависимости от заболевания у подвергаемого лечению субъекта. Во-вторых, гриппоподобный синдром не является специфическим для IFN-α и также наблюдается с другими интер-

феронами, такими как IFN- β (Takahashi, JMAJ, 2004, 47, 60-63; Patti et al, J Neurol, 2020, 267, 1812-1823) и IFN- γ (Vlachoyiannopoulos et al, Ann Rheum Dis, 1996, 55, 761-768; Prescrire Int, 2006, 15, 179-180; Windbichler et al, BrJ Cancer, 2000, 82, 1138-1144). Следовательно, весьма вероятно, что агонист FXR способен уменьшать побочные эффекты, связанные с другими интерферонами. Точно так же, гриппоподобный синдром не является специфическим для пегилированного интерферона. Таким образом, агонист FXR может уменьшать побочные эффекты интерферона, пегилированного или нет. Соответственно, заявка полностью поддерживает применение EYP001 для уменьшения побочных эффектов интерферона. Наконец, полагают, что эффект EYP001 может быть также достигнут с помощью альтернативных агонистов FXR, особенно селективного агониста FXR.

Настоящее изобретение относится к агонисту FXR или содержащей его фармацевтической композиции для применения в уменьшении побочных эффектов, возникающих в результате лечения интерфероном. Соответственно, настоящее изобретение также относится к агонисту FXR или содержащей его фармацевтической композиции для применения в увеличении переносимости субъекта, подвергающегося лечению интерфероном.

Кроме того, оно относится к применению агониста FXR или содержащей его фармацевтической композиции для применения в изготовлении лекарственного средства для уменьшения побочных эффектов, возникающих в результате лечения интерфероном.

Кроме того, оно относится к способу уменьшения побочных эффектов, возникающих в результате лечения интерфероном, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества агониста FXR, тем самым уменьшая побочные эффекты. Более конкретно, способ включает введение терапевтически эффективного количества интерферона и терапевтически эффективного количества агониста FXR. Терапевтически эффективное количество агониста FXR представляет собой количество, необходимое для уменьшения побочных эффектов интерферона.

Наконец, оно относится к набору, содержащему интерферон и агонист FXR в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения для уменьшения побочных эффектов интерферона во время лечения интерфероном.

В частности, побочные эффекты интерферона представляют собой гриппоподобный синдром. Этот синдром включает: лихорадку, слабость, мышечную боль, головную боль, боль в спине или ногах, боли в костях или мышцах, миалгию и утомляемость. Агонист FXR уменьшает по меньшей мере один аспект гриппоподобного синдрома, например, аспект, выбранный из лихорадки, мышечной боли, головной боли и утомляемости. Предпочтительно агонист FXR уменьшает несколько аспектов гриппоподобного синдрома, например, два или три.

Под уменьшением побочных эффектов подразумевается, что побочные эффекты уменьшаются по частоте возникновения у подвергнутого лечению пациента или в популяции подвергнутых лечению пациентов, и/или побочные эффекты уменьшаются по своей интенсивности, и/или появление побочных эффектов задерживается. В частности, уменьшение составляет по меньшей мере 10, 20, 30, 40 или 50%. Агонист FXR следует вводить в количестве, необходимом для уменьшения побочных эффектов интерферона во время лечения интерфероном. В первом аспекте интерферон следует применять в дозировке, рекомендуемой для терапевтического показания. Альтернативно, можно использовать агонист FXR таким образом, чтобы можно было применять более высокие дозы интерферона без увеличения побочных эффектов. Например, может быть рассмотрено увеличение на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% дозы интерферона в случае применения в комбинации с агонистом FXR.

Интерферон можно применять для лечения вирусной инфекции или рака. В одном аспекте вирусная инфекция представляет собой вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), вирус гепатита D (HDV), вирус простого герпеса (HSV), папилломавирус (HPV) (например, остроконечные кондиломы), вирус ветряной оспы, цитомегаловирус (CMV) или риновирусы. В одном конкретном варианте осуществления вирусная инфекция не представляет собой инфекцию, вызванную вирусом гепатита В. В другом аспекте рак представляет собой солидную опухоль или опухоль кровеносной системы, предпочтительно саркому Капоши, связанную со СПИДом, лейкоз, такой как волосатоклеточный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз и неходжкинский лейкоз, лимфому, такую как фолликулярная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома и Т-клеточная лейкомия-лимфома взрослых, карциноидные опухоли, меланому, множественную миелому, почечно-клеточную карциному и нейроэндокринные опухоли. В дополнительном аспекте интерферон предназначен для лечения других заболеваний, выбранных из группы, состоящей из рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, ревматоидного артрита, возрастной дегенерации желтого пятна, ангиоматозной болезни, синдрома Бехчета, тромбоцитемии, истинной полицитемии, агногенной миелоидной метаплазии, синдрома Чарджа-Стросса, воспалительного заболевания кишечника, бактериальной инфекции, такой как микобактериальная инфекция, фиброз, лейшманиоз и остеопороз.

Определения

Термин "FXR" относится к фарнезоидному X-рецептору, который представляет собой ядерный рецептор, который активируется супрафизиологическими уровнями фарнезола (Forman et al., Cell, 1995, 81, 687-693). FXR, также известный как NR1H4, белок 14, взаимодействующий с ретиноидным X-

рецептором (RIP14) и рецептор желчной кислоты (BAR). Содержащий консервативный ДНК-связывающий домен (DBD) и С-концевой лиганд-связывающий домен (LBD), FXR связывается и активируется множеством встречающихся в природе желчных кислот (БА), включая первичную желчную кислоту, хенодесоксихолевую кислоту (CDCA), и их конъюгаты с таурином и глицином. После активации гетеродимер FXR-RXR связывает промоторную область генов-мишеней и регулирует экспрессию нескольких генов, участвующих в гомеостазе желчных кислот. Гены-мишени FXR в печени делятся на две основные группы. Первая группа предназначена для снижения концентрации желчных кислот в печени за счет увеличения экспорта и уменьшения их синтеза. Вторая группа генов-мишеней FXR, таких как транспортный белок фосфолипидов PLTP и аполипопротеины, модулирует уровни липопротеинов в сыворотке и снижает концентрацию триглицеридов в плазме. Более подробный список генов, регулируемых FXR, см., например, в WO 03/016288, страницы 22-23. Патент США 6005086 раскрывает последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую белок FXR млекопитающего. Последовательности полипептидов человека для FXR депонированы в базах данных нуклеотидов и белков под номерами доступа NM_005123, Q96RI1, NP_005114 AAM53551, AAM53550, AAK60271.

В данном описании термин "агонист FXR" имеет свое общее значение в данной области и относится, в частности, к соединениям, которые действуют путем нацеливания и связывания фарнезоидного X-рецептора (FXR) и которые активируют FXR по меньшей мере на 40% выше фонового уровня в анализе, описанном в Maloney et al. (J. Med. Chem. 2000, 43:2971-2974).

В некоторых вариантах осуществления агонист FXR по изобретению является селективным агонистом FXR. Используемый в настоящем документе термин "селективный агонист FXR" относится к агонисту FXR, который не проявляет значительной перекрестной реактивности с одним или несколькими, в идеальном случае практически со всеми, из панели ядерных рецепторов, состоящей из LXR α , LXR β , PPAR α , PPAR γ , PPAR δ , RXR α , RAR γ , VDR, PXR, ER α , ER β , GR, AR, MR и PR. Способы определения значительной перекрестной реактивности описаны в J. Med. Chem. 2009, 52, 904-907.

Используемые в настоящем документе термины "терапия", "лечить" или "лечение" относятся к любому действию, направленному на улучшение состояния здоровья пациентов, такому как терапия, предупреждение, профилактика и замедление заболевания. В некоторых вариантах осуществления такие термины относятся к облегчению или эрадикации заболевания, или симптомов, связанных с ним. В других вариантах осуществления этот термин относится к сведению к минимуму распространения или ухудшения заболевания в результате введения одного или нескольких терапевтических агентов субъекту с таким заболеванием. Используемые в настоящем документе термины "субъект", "индивидуум" или "пациент" являются взаимозаменяемыми и относятся к человеку, включая взрослого, ребенка, новорожденного и человека на пренатальной стадии. Альтернативно, животные, в частности домашние животные или животные, выращиваемые на фермах или зоопарках, также могут рассматриваться как "субъекты", "индивидуумы" или "пациенты".

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

Используемый в настоящем документе термин "терапевтический эффект" относится к эффекту, вызванному активным ингредиентом или фармацевтической композицией в соответствии с изобретением, способным предупредить или отсрочить появление или развитие заболевания или нарушения, или вылечить, или ослабить эффекты заболевания или нарушения.

Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного ингредиента или фармацевтической композиции, которое предупреждает, устраняет или уменьшает вредные эффекты заболевания, в частности, инфекционного заболевания. Очевидно, что количество, которое должно быть введено, может быть адаптировано специалистом в данной области в соответствии с субъектом, подлежащим лечению, с природой заболевания и т.д. В частности, дозы и режим введения могут зависеть от природы, стадии и тяжести заболевания, подлежащего лечению, а также веса, возраста и общего состояния здоровья пациента, подлежащего лечению, а также заключения врача.

Используемый в настоящем документе термин "вспомогательное вещество или фармацевтически приемлемый носитель" относится к любому ингредиенту, за исключением активных ингредиентов, который присутствует в фармацевтической композиции. Его добавление может быть направлено на придание конечному продукту определенной консистенции или других физических или вкусовых свойств. Вспомогательное вещество или фармацевтически приемлемый носитель не должен вступать в какое-либо взаимодействие, в частности химическое, с активными ингредиентами. Используемый в настоящем документе термин "пегилированная форма" относится к пегилированному интерферону.

Интерферон

Интерферон может представлять собой любой IFN.

В одном аспекте IFN выбран из IFN типа I, IFN типа II и IFN типа III.

Интерфероны типа I связывают рецептор IFN- α / β . Интерфероны типа I включают IFN- α (альфа), IFN- β (бета), IFN- κ (каппа), IFN- δ (дельта), IFN- ϵ (эпсилон), IFN- τ (тау), IFN- ω (омега) и IFN- ζ (дзета).

Предпочтительно IFN типа I представляет собой IFN- α или IFN- β . IFN- α содержит 13 подтипов (обозначенных IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21). Эти подтипы можно разделить на различные под-подтипы, такие как IFN- α 1a, IFN- α 1b, IFN- α 2a, IFN- α 2b. Аналогично, IFN- β содержит несколько подтипов, таких как IFN- β 1 и IFN- β 3, разделенных на подтипы, такие как IFN- β 1a, IFN- β 1b и т.д.

IFN типа II включает IFN- γ . В частности, IFN- γ может представлять собой IFN- γ 1, в частности, IFN- γ 1b.

Интерфероны типа III включают IFN- λ . Он включает, но без ограничения, IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3 и IFN- λ 4.

IFN охватывает соли, функциональные производные, варианты, мутеины, слитые белки, их аналоги и активные фрагменты, причем указанный IFN имеет такое же функциональное действие, что и IFN дикого типа. Альтернативно, IFN может представлять собой дериватизированную форму IFN, в частности, для увеличения его периода полужизни. Соответственно, IFN может быть дериватизирован водорастворимым полимером, таким как полиэтиленгликоль, то есть представляет собой пегилированный IFN. Такие пегилированные IFN описаны в патентах США 5382657; 5951974; и 5981709 (их описание включено в качестве ссылки). Варианты IFN хорошо известны в данной области, например, для IFN- α , см. WO2013107791, Piehler et al (2000, J Biol Chem, 275, 40425-33), WO2010030671, WO2008124086, WO2015007520, WO2013059885, для IFN- γ см. WO18077893, WO18064574.

В одном аспекте IFN представляет собой пегилированный IFN, более конкретно пегилированный IFN типа I, особенно пегилированный IFN- α , такой как пегилированный IFN- α 2, включая пегилированный IFN- α 2a или пегилированный IFN- α 2b; пегилированный IFN- β (например, IFN- β 1a или IFN- β 1b) или пегилированный IFN- γ .

В одном аспекте IFN выбран из группы, состоящей из консенсусного IFN- α (например, INFERGEN®, Locteron®), IFN- α 1b (например, HAPGEN®), IFN- α 2a (Roferon-A®, MOR-22, Интер 2A, Инмутаг, Инферон), пегилированного IFN- α 2a (например, PEGASYS®, YPEG-IFN α -2a, PEG-INTRON®, Пегаферон), IFN- α 2b (например, INTRON A®, Альфарона, Биоферон, Интер 2B, цитферон, Завинекс, Ганапар и т.д.), пегилированного IFN- α 2b (например, Pegintron®, Альбуферон, AOP2014/P1101, Альгерон, Pai Ge Bin), IFN- α 2c (например, Борофор Альфа), IFN- β 1a (например, REBIF®, AVONEX®), пегилированного IFN- β 1a (например, Плегриди), IFN- β 1b (например, Betaseron®), IFN- γ (например, Ингарон), пегилированного IFN- γ (например, Ингарон) и IFN-подобного белка (например, Новаферон, слитый белок HSA-IFN- α 2a, слитый белок HSA-IFN- α 2b).

IFN можно вводить ежедневно, еженедельно или 2, 3, 4, 5 или 6 раз в неделю. Период лечения обычно длительный, например, от 2 недель до нескольких месяцев. Например, период составляет от 3-4 месяцев до 24 месяцев. Дозировка может варьироваться от 1 миллиона единиц до 20 миллионов единиц, например 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19 миллионов единиц. IFN можно вводить путем подкожного, внутримышечного, внутривенного, трансдермального или внутриопухолевого введения, предпочтительно путем подкожного или внутримышечного введения. В конкретном аспекте IFN представляет собой IFN α 2a, IFN α 2b или его пегилированную форму и вводится подкожно один раз в неделю, например, в дозировке, варьирующейся от 1 мкг до 500 мкг, предпочтительно от 10 мкг до 500 мкг, более предпочтительно от 100 мкг до 250 мкг, например, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкг, и в течение от 2-4 месяцев до 24 месяцев. В очень конкретном аспекте лечение длится от 12 до 52 недель, предпочтительно от 45 до 52 недель, например, 48 недель. В более конкретном аспекте IFN представляет собой IFN α 2a или его пегилированную форму.

Агонист FXR

Агонисты FXR хорошо известны специалисту. Например, специалист может легко идентифицировать агонист FXR из следующих публикаций (раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки):

- Abenavoli L, et al. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Oct 11;11(4). pii: E104. doi: 10.3390/ph11040104. Review.
- Adorini L, et al. *Drug Discov Today*. 2012 Sep;17(17-18):988-97. doi: 10.1016/j.drudis.2012.05.012. Epub 2012 May 29. Review.
- Akwabi-Ameyaw A, et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009 Aug 15;19(16):4733-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.06.062. Epub 2009 Jun 21.
- Akwabi-Ameyaw A, et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008 Aug 1;18(15):4339-43. doi: 10.1016/j.bmcl.2008.06.073. Epub 2008 Jun 28.
- Akwabi-Ameyaw A, et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011 Oct 15;21(20):6154-60. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.08.034. Epub 2011 Aug 11.
- Baghdasaryan A, et al. *Hepatology*. 2011 Oct;54(4):1303-12. doi: 10.1002/hep.24537.
- Bass JY, et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009 Jun 1;19(11):2969-73. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.04.047. Epub 2009 Apr 18.
- Bass JY, et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011 Feb 15;21(4):1206-13. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.12.089. Epub 2010 Dec 23.
- Buijsman et al., *Curr. Med. Chem.* 2005, 12, 1017
- Carino et al, *Sci Rep*. 2017 Feb 16;7:42801. doi: 10.1038/srep42801.
- Chiang PC, et al. *J Pharm Sci*. 2011 Nov;100(11):4722-33. doi: 10.1002/jps.22664. Epub 2011 Jun 9.
- Crawley, *Expert Opin. Ther. Pat.* 2010, 20, 1047
- Feng S, et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009 May 1;19(9):2595-8. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.03.008. Epub 2009 Mar 9.
- Festa et al, *Front Pharmacol*. 2017 Mar 30;8:162. doi: 10.3389/fphar.2017.00162. eCollection 2017.
- Finamore et al, *Sci Rep*. 2016 Jul 6;6:29320. doi: 10.1038/srep29320.
- Flatt B, et al. *J Med Chem*. 2009 Feb 26;52(4):904-7. doi: 10.1021/jm8014124.
- Gege et al, *Curr Top Med Chem*. 2014;14(19):2143-58.
- Gege et al, *Handbook of Experimental Pharmacology*, doi: 10.1007/164_2019_232..
- Genin et al, *J Med Chem*. 2015 Dec 24;58(24):9768-72. doi:

- 10.1021/acs.jmedchem.5b01161. Epub 2015 Dec 2.
- Ghebremariam YT, et al. PLoS One. 2013 Apr 4;8(4):e60653. doi: 10.1371/journal.pone.0060653. Print 2013.
- Gioiello A, et al. Bioorg Med Chem. 2011 Apr 15;19(8):2650-8. doi: 10.1016/j.bmc.2011.03.004. Epub 2011 Mar 10.
- Hoekstra M, et al. Mol Cell Endocrinol. 2012 Oct 15;362(1-2):69-75. doi: 10.1016/j.mce.2012.05.010. Epub 2012 May 27.
- Iguchi Y, et al. Steroids. 2010 Jan;75(1):95-100. doi: 10.1016/j.steroids.2009.11.002. Epub 2009 Nov 12.
- Kinzel et al, Bioorg Med Chem Lett. 2016 Aug 1;26(15):3746-53. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.05.070. Epub 2016 May 24.
- Lin HR. Bioorg Med Chem Lett. 2012 Jul 15;22(14):4787-92. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.05.057. Epub 2012 May 23.
- Lundquist JT, et al. J Med Chem. 2010 Feb 25;53(4):1774-87. doi: 10.1021/jm901650u.
- Ma Y, et al. Pharm Res. 2013 May;30(5):1447-57. doi: 10.1007/s11095-013-0986-7. Epub 2013 Feb 1.
- Marinozzi M, et al. Bioorg Med Chem. 2013 Jul 1;21(13):3780-9. doi: 10.1016/j.bmc.2013.04.038. Epub 2013 Apr 23.
- Massafra et al. Pharmacol Ther. 2018 Nov;191:162-177. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.009. Epub 2018 Jun 20.
- Misawa T, et al. Bioorg Med Chem Lett. 2012 Jun 15;22(12):3962-6. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.04.099. Epub 2012 Apr 30.
- Pellicciari et al, J Med Chem. 2016 Oct 4.
- Richter HG, et al. Bioorg Med Chem Lett. 2011 Feb 15;21(4):1134-40. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.12.123. Epub 2010 Dec 31.
- Rizzo G, et al. Mol Pharmacol. 2010 Oct;78(4):617-30. doi: 10.1124/mol.110.064501. Epub 2010 Jul 14.
- Roda et al, J Pharmacol Exp Ther. 2014 Jul;350(1):56-68. doi: 10.1124/jpet.114.214650. Epub 2014 May 1.
- Schuster D, et al. Bioorg Med Chem. 2011 Dec 1;19(23):7168-80. doi: 10.1016/j.bmc.2011.09.056. Epub 2011 Oct 4.
- Schwabl et al, J Hepatol. 2017 Apr;66(4):724-733. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.005. Epub 2016 Dec 18.
- Samley et al, Bioorg Med Chem Lett. 2015 Jan 15;25(2):280-4. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.11.050. Epub 2014 Nov 26.

Sepe et al. Expert Opin Ther Pat. 2018 May;28(5):351-364. doi: 10.1080/13543776.2018.1459569. Epub 2018 Apr 13. Review.

Sepe et al. Expert Opin Ther Pat. 2015;25(8):885-96. doi: 10.1517/13543776.2015.1045413. Review.

Soisson SM, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Apr 8;105(14):5337-42. doi: 10.1073/pnas.0710981105. Epub 2008 Apr 7.

Townsend SA, Newsome PN. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Sep;46(5):494-507. doi: 10.1111/apt.14210. Epub 2017 Jul 4.

Tully et al, J Med Chem. 2017 Dec 28;60(24):9960-9973. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00907. Epub 2017 Dec 8.

Wang et al, J Am Soc Nephrol. 2018 Jan;29(1):118-137. doi: 10.1681/ASN.2017020222. Epub 2017 Oct 31.

Wang et al, Bioorg Med Chem Lett. 2017 Aug 1;27(15):3386-3390. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.06.003. Epub 2017 Jun 3.

Wang H, et al. Expert Opin Ther Pat. 2018 Nov;28(11):765-782. doi: 10.1080/13543776.2018.1527906. Epub 2018 Oct 8. Review

Watanabe M, et al. J Biol Chem. 2011 Jul 29;286(30):26913-20. doi: 10.1074/jbc.M111.248203. Epub 2011 Jun 1.

Yu D, et al. Steroids. 2012 Nov;77(13):1335-8. doi: 10.1016/j.steroids.2012.09.002. Epub 2012 Sep 21.

Zhang S, et al. J Hepatol. 2009 Aug;51(2):380-8. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.025. Epub 2009 May 18.

Обычно агонисты FXR включают класс стероидных агонистов FXR и нестероидных агонистов FXR.

В некоторых вариантах осуществления изобретения агонист FXR выбран из низкомолекулярных соединений, которые действуют как модуляторы FXR, которые были раскрыты в следующих публикациях: EP1392714; EP1568706; JP2005281155; US20030203939; US2005080064; US2006128764; US20070015796; US20080038435; US20100184809; US20110105475; US6,984,560; WO2000037077; WO200040965; WO200076523; WO2003015771; WO2003015777; WO2003016280; WO2003016288; WO2003030612; WO2003016288; WO2003080803; WO2003090745; WO2004007521; WO2004048349; WO2004046162; WO2004048349; WO2005082925; WO2005092328; WO2005097097; WO2007076260; WO2007092751; WO2007140174; WO2007140183; WO2008002573; WO2008025539; WO2008025540; WO200802573; WO2008051942; WO2008073825; WO2008157270; WO2009005998; WO2009012125; WO2009027264; WO2009080555; WO2009127321; WO2009149795; WO2010028981; WO2010034649; WO2010034657; WO2017218330; WO2017218379; WO2017201155; WO2017201152; WO2017201150; WO2017189652; WO2017189651; WO2017189663; WO2017147137; WO2017147159; WO2017147174; WO2017145031; WO2017145040; WO2017145041; WO2017133521; WO2017129125; WO2017128896; WO2017118294; WO2017049172; WO2017049176; WO2017049173; WO2017049177; WO2016173397; WO2016173493; WO2016168553; WO2016161003; WO2016149111; WO2016131414; WO2016130809; WO2016097933; WO2016096115; WO2016096116; WO2016086115; WO2016073767; WO2015138986; WO2018152171; WO2018170165; WO2018170166; WO2018170173; WO2018170182; WO2018170167; WO2017078928; WO2014184271; WO2013007387; WO2012087519; WO2011020615; WO2010069604; WO2013037482; US2017275256; WO2005080064; WO2018190643; WO2018215070; WO2018215610; WO2018214959; WO2018081285; WO2018067704; WO2019007418; WO2018059314; WO2017218337; раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В одном аспекте агонист FXR может представлять собой любой из агонистов FXR, описанных в следующих заявках на патент: WO2017/049172, WO2017/049176, WO2017/049173, WO2017/049177, WO2018/170165, WO2018/170166, WO2018/170173, WO2018/170182 и WO2018/170167.

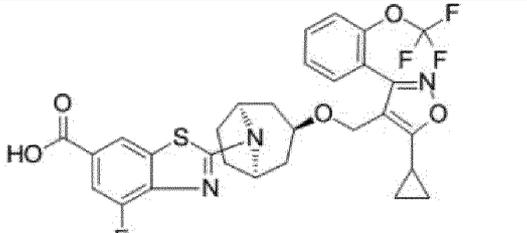
Конкретные примеры агонистов FXR включают, но без ограничения, EYP001, GW4064 (как раскрыто в публикации PCT WO 00/37077 или в US2007/0015796), 6-этилхенодезоксихолевоы кислоты, особенно 3 α , 7 α -дигидрокси 7 α -дигидрокси-6 α -этил-5 β -холан-24-овая кислота, также обозначаемая как

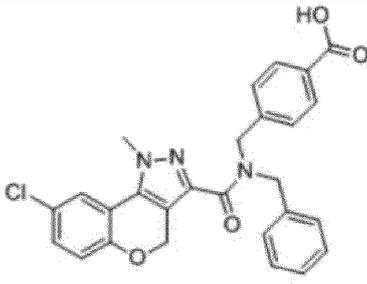
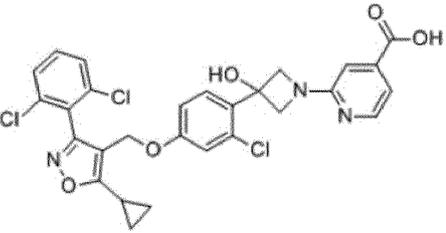
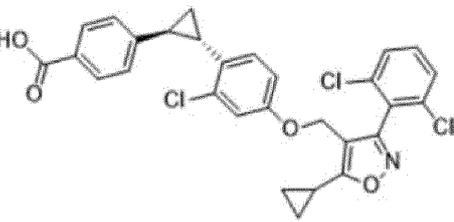
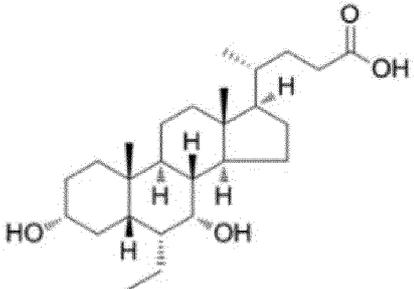
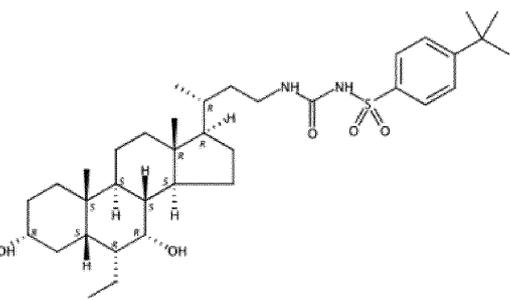
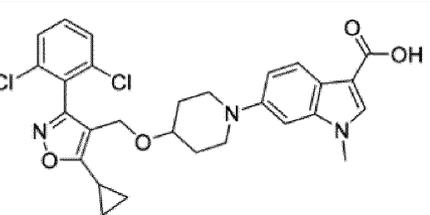
INT-747; INT-777; 6-этил-урсодезоксихолевые кислоты, INT-1103, UPF-987, WAY-362450, MFA-1, GW9662, T0901317, фексарамин, 3β-азидо-6α-этил-7α-гидрокси-5β-холан-24-овая кислота, Тропифексор (LJN452), фексарамин-3 (Fex-3), BAR502, BAR704, PX20606, PX20350, 3α,7α,11β-тригидрокси-6α-этил-5β-холан-24-овая кислота (ТС-100), 6-(4-{[5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил]метокси} пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота, 3,6-диметил-1-(2-метилфенил)-4-(4-феноксифенил)-4,8-дигидро-1H-пиразоло[3,4-е][1,4]тиазепин-7-он; обетихолевая кислота, холевая кислота, дезоксихолевая кислота, гликохолевая кислота, гликодезоксихолевая кислота, таурохолевая кислота, тауродигидрофузидат, тауродезоксихолевая кислота, холат, гликохолат, дезоксикхолат, таурохолат, тауродезоксикхолат, хенодезоксихолевая кислота, урсодезоксихолевая кислота, тауроурсодезоксихолевая кислота, гликурсодезоксихолевая кислота, 7-В-метилхолевая кислота, метиллитохолевая кислота, GSK-8062 (CAS No. 943549-47-1). В некоторых вариантах осуществления агонист FXR выбран из природных желчных кислот, предпочтительно хенодезоксихолевой кислоты [CDCA] или конъюгированной с таурином или глицином CDCA [тауро-CDCA или глико-CDCA] и синтетических производных природных желчных кислот, предпочтительно 6-этил-CDCA или конъюгированной с таурином или глицином 6-этил-CDCA, природных нестероидных агонистов, предпочтительно дитерпеноидов, таких как кафестол и кахеол, или синтетических нестероидных агонистов FXR.

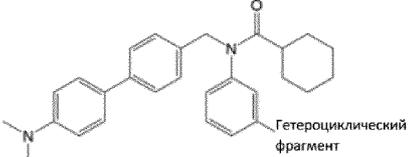
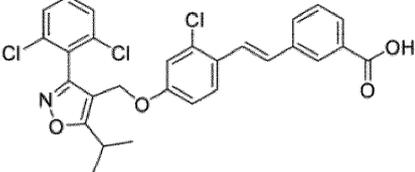
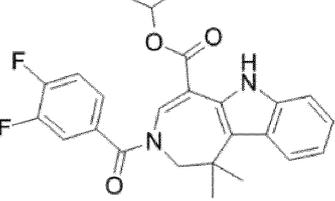
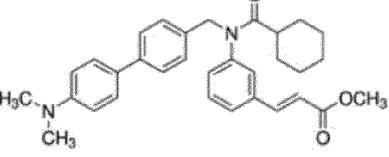
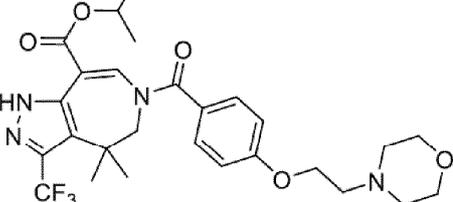
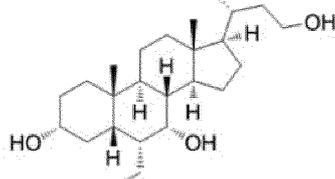
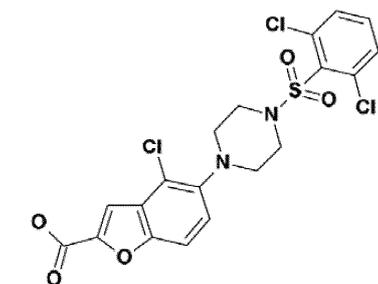
В некоторых вариантах осуществления агонист FXR выбран из группы, состоящей из обетихолевой кислоты (Interscept Pharma), холевой кислоты (CT-RS); GS-9674 (Цилофексор) (Phenex Pharmaceuticals AG), Тропифезора (LJN452) (Novartis Pharmaceuticals), EYP001, EDP-305, агониста FXR на основе стероидных некарбоновых кислот (Enanta Pharmaceuticals), Турофексората изопропила (Pfizer), INT-7 (Interscept Pharmaceuticals), LY-2562175 (Lilly), AGN-242266 (ранее AKN-083, Allergan), EP-024297 (Enanta Pharmaceuticals), M-480 (Metacrine), MET-409 (Metacrine), RDX-023 (Ardelyx), GW6046, кафестола, фексарамина и соединения PXL007 (также называемого EYP001 или EYP001a), идентифицированного CAS под номером 1192171-69-9 (описано в WO 2009127321). В конкретном варианте осуществления агонист FXR выбран из группы, состоящей из INT-747, соединения, идентифицированного как EDP-305, агониста FXR на основе стероидных некарбоновых кислот (Enanta Pharmaceuticals) и соединения, идентифицированного CAS под номером 1192171-69-9 (описано в WO 2009127321).

В конкретном аспекте агонист FXR выбран из группы, состоящей из LJN452 (Тропифезор), GS-9674 (Цилофексор), LMB763 (Нидуфексор), ОСА (Окалива), EDP-305, TERN-001 и PXL007 (также называемый EYP001). В конкретном аспекте агонист FXR выбран из группы, состоящей из соединения, представленного в табл. 1.

Таблица 1

<p>LJN452 (Тропифексор) номер Cas 1383816-29-2 2-(3-((5-циклопропил-3-(2-(трифторметокси)фенил)изоксазол-4-ил)метокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-карбоновая кислота</p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

<p>LMB763 (Нидуфексор) номер Cas 1773489-72-7 4-[(N-бензил-8-хлор-1-метил-1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-с]-пиразол-3-карбоксамидо)метил]-бензойная кислота</p>	
<p>GS-9674 (Цилофексор) номер Cas 1418274-28-8 2-[3-[2-хлор-4-[[5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)-4-изоксазолил]-метокси]фенил]-3-гидрокси-1-азетидинил]-4-пиридинкарбоновая кислота</p>	
<p>PX-102 (PX-20606) номер Cas 1268244-85-4 4-(2-(2-хлор-4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)-метокси)фенил)циклопропил)-бензойная кислота</p>	
<p>PX-104 или Phenex 104</p>	<p>энантиомер PX-102</p>
<p>ОСА (Окалива или INT-747) номер Cas 459789-99-2 холан-24-овая кислота, 6-этил-3,7-дигидрокси-, (3α, 5β, 6α, 7α) -</p>	
<p>EDP-305 номер Cas 1933507-63-1 бензолсульфонамид, 4-(1,1-диметилэтил)-N-[[[(3α, 5β, 6α, 7α)-6-этил-3,7-дигидрокси-24-норхолан-23-ил]амино]карбонил]-</p>	
<p>TERN-101 (LY2562175) номер Cas 1103500-20-4 6-(4-{[5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил]-метокси}пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота</p>	

<p>MET409</p>	<p>Разработан Metacrine Раскрыт в WO2017049173</p>  <p>Гетероциклический фрагмент</p>
<p>GW4064 номер Cas 278779-30-9 3-[2-[2-хлор-4-[[3-(2,6-дихлорфенил)-5-(1-метилэтил)-4-изоксазолил]-метокси]фенил]этинил]бензойная кислота</p>	
<p>WAY362450 (гурофескорат изопропил или XL335 или FXR450) номер Cas 629664-81-9 сложный изопропиловый эфир 3-(3,4-дифторбензоил)-1,1-диметил-1,2,3,6-тетрагидро-азепино[4,5-b]индол-5-карбоновой кислоты, сложный 1-метилэтиловый эфир 3-(3,4-дифторбензоил)-1,2,3,6-тетрагидро-1,1-диметил-азепино[4,5-b]индол-5-карбоновой кислоты</p>	
<p>Фексарамин номер Cas 574013-66-4 сложный метиловый эфир 3-[3-[(циклогексилкарбонил)[[4'-(диметиламино)[1,1'-бифенил]-4-ил]-метил]амино]фенил]-2-пропеновой кислоты</p>	
<p>AGN242266 (AKN-083)</p>	
<p>BAR502 номер Cas 1612191-86-2 6α-этил-3α, 7α-дигидрокси-24-нор-5β-холан-23-ол</p>	
<p>EYP001 номер Cas 1192171-69-9</p>	

и любые их фармацевтически приемлемые соли.

В предпочтительном аспекте изобретения агонист FXR представляет собой EYP001.

Агонист FXR может быть введен с пищей или без нее (т.е. в условиях приема пищи или натощак,

соответственно). Его можно вводить один, два или три раза в сутки, предпочтительно один или два раза, например, утром (например, между 6 и 10 часами утра) или вечером (например, с 18 до 22 часов). В одном аспекте агонист FXR вводят один раз в сутки. В другом аспекте агонист FXR вводят два раза в сутки. Желательно введение осуществлять каждый день. Однако также можно рассматривать введение каждые 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней. Суточная доза агониста FXR может варьироваться в широком диапазоне от 0,01 до 1000 мг на взрослого человека в сутки, особенно от 1 до 1000 мг на взрослого человека в сутки, предпочтительно от 50 до 800 мг на взрослого человека в сутки, более 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 на взрослого человека в день. Предпочтительно, композиции содержат 5, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400 или 500 мг агониста FXR. Лекарственное средство обычно содержит от около 0,05 мг до около 500 мг агониста FXR, предпочтительно от около 5 мг до около 500 мг агониста FXR в сутки, предпочтительно от 50 мг до около 500 мг агониста FXR. Агонист FXR можно вводить путем перорального, сублингвального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, трансдермального, местного или ректального введения, предпочтительно путем перорального введения.

Фармацевтические композиции и наборы

Один аспект раскрытия относится к фармацевтической композиции, содержащей IFN и агонист FXR.

В частности, IFN представляет собой IFN- α , предпочтительно IFN- α 1 или IFN- α 2, такой как IFN- α 1a, IFN- α 1b, IFN- α 2a и IFN- α 2b, или их пегилированные формы. Альтернативно, IFN представляет собой IFN- β , предпочтительно IFN- β 1, такой как IFN- β 1a и IFN- β 1b, или их пегилированные формы. IFN также может представлять собой IFN- γ 1, в частности, IFN- γ 1b, или его пегилированную форму. IFN может представлять собой IFN- λ , или IFN- λ , или их пегилированные формы.

Раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей агонист FXR и IFN, выбранный из группы, состоящей из IFN- α 1a, IFN- α 1b и их пегилированных форм; IFN- β , предпочтительно IFN- β 1, такого как IFN- β 1a и IFN- β 1b, или их пегилированных форм; IFN- γ 1, в частности, IFN- γ 1b, или его пегилированной формы; и IFN- λ , или IFN- λ , или их пегилированных форм. Предпочтительно агонист FXR выбран из группы, раскрытой в табл. 1. В одном аспекте агонист FXR представляет собой EYP001.

В дополнительном аспекте раскрытие относится к набору, содержащему IFN и агонист FXR в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения, при этом IFN выбирают из группы, состоящей из IFN- α 1a, IFN- α 1b и их пегилированных форм; IFN- β , предпочтительно IFN- β 1, такого как IFN- β 1a и IFN- β 1b, или их пегилированных форм; IFN- γ 1, в частности, IFN- γ 1b, или его пегилированной формы; и IFN- λ , или IFN- λ , или их пегилированных форм. Предпочтительно агонист FXR выбирают из группы, раскрытой в табл. 1. В одном аспекте агонист FXR представляет собой EYP001.

В частности, агонист FXR и IFN не вводят одним и тем же путем. Например, агонист FXR вводят пероральным путем, тогда как IFN вводят подкожным или внутримышечным путем. Альтернативно можно рассмотреть возможность введения агониста FXR и IFN одинаковым способом.

Фармацевтическая композиция или набор, как раскрыто выше, предназначены для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в частности, против репликации вируса, например, для лечения хронического гепатита В. Один аспект раскрытия относится к применению указанной фармацевтической композиции или набора, как раскрыто выше, для изготовления лекарственного средства для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в частности, против репликации вируса, например, для лечения хронического гепатита В;

IFN, выбранному из группы, состоящей из IFN- α 1a и IFN- α 1b или их пегилированных форм; IFN- β , предпочтительно IFN- β 1, такому как IFN- β 1a и IFN- β 1b, или их пегилированным формам; IFN- γ 1, в частности, IFN- γ 1b, или его пегилированной форме; и IFN- λ , или IFN- λ , или его пегилированной форме, для применения в лечении инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в частности, против репликации вируса, например, для лечения хронического гепатита В, в комбинации с агонистом FXR, предпочтительно выбранным из группы, представленной в табл. 1, в частности EYP001;

агонисту FXR, предпочтительно выбранному из группы, представленной в табл. 1, в частности EYP001, предназначенному для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в частности, против репликации вируса, например, для лечения хронического гепатита В, в комбинации с IFN, выбранным из группы, состоящей из IFN- α 1a и IFN- α 1b или их пегилированных форм; IFN- β , предпочтительно IFN- β 1, такого как IFN- β 1a и IFN- β 1b, или их пегилированных форм; IFN- γ 1, в частности, IFN- γ 1b или его пегилированной формы; и IFN- λ , или IFN- λ , или его пегилированной формы.

Настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта, инфицированного вирусом гепатита В, особенно для лечения хронического гепатита В у пациента, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества агониста FXR, предпочтительно выбранного из группы, представленной в табл. 1, в частности, EYP001; и терапевтически эффективного количества IFN, выбранного из группы, состоящей из IFN- α 1a и IFN- α 1b или их пегилированных форм; IFN- β , предпочтительно IFN- β 1,

такого как IFN- β 1a и IFN- β 1b, или их пегилированных форм; IFN- γ 1, особенно IFN- γ 1b, или его пегилированной формы; и IFN- λ , или IFN- λ , или его пегилированной формы, тем самым уменьшая побочный эффект IFN. В частности, агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома. Необязательно, агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN, особенно гриппоподобного синдрома, и для уменьшения репликации вызываемого инфекцию вируса гепатита В.

В особом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к способу лечения субъекта, инфицированного вирусом гепатита В, особенно для лечения хронического гепатита В у пациента, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества EYP001; и введение терапевтически эффективного количества IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированных форм;

при этом

EYP001 вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированных форм, особенно гриппоподобного синдрома; более предпочтительно в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированных форм и для уменьшения репликации HBV; более конкретно, в суточной дозе от 50 до 800 мг на взрослого человека в сутки, предпочтительно от 100 до 600 мг, еще более предпочтительно от 150 до 400 мг на взрослого человека в сутки, или от 200 до 400 мг на взрослого человека в сутки; и, например, около 300 мг на взрослого человека в сутки; необязательно введение один или два раза в сутки, предпочтительно перорально; и

IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированные формы вводят подкожным путем один раз в неделю; например, в дозировке от 1 мкг до 500 мкг, предпочтительно от 10 мкг до 500 мкг, более предпочтительно от 100 мкг до 250 мкг, такой как 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкг;

тем самым уменьшая побочный эффект IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированных форм. Необязательно, лечение длится от 2-4 месяцев 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 месяцев.

Под уменьшением репликации HBV подразумевается, что репликация HBV уменьшается по меньшей мере в 10 или 100 раз по сравнению с репликацией HBV в отсутствие EYP001. Репликацию HBV можно оценить путем определения уровня по меньшей мере одного из уровней HBeAg, уровней HBsAg, уровней HBcAg, уровней прегеномной РНК (pgRNA HBV), уровней прекоревой РНК, уровней релаксированной кольцевой ДНК (HBV rcDNA), уровней сссDNA HBV или уровни ДНК HBV. Например, репликацию HBV можно оценить путем определения уровней ДНК HBV, и этот уровень снижается по меньшей мере в 10 или 100 раз по сравнению с репликацией HBV в отсутствие EYP001. Альтернативно, уровень сссDNA HBV снижается по меньшей мере на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50% по сравнению с отсутствием лечения.

В этом варианте осуществления настоящее раскрытие относится к фармацевтической композиции, содержащей EYP001, для применения в лечении субъекта, инфицированного вирусом гепатита В, особенно для применения в лечении хронического гепатита В, где фармацевтическую композицию применяют в комбинации с IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированными формами, и EYP001 следует вводить в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированных форм. Оно также относится к применению фармацевтической композиции, содержащей EYP001, для изготовления лекарственного средства для применения в лечении субъекта, инфицированного вирусом гепатита В, особенно для применения в лечении хронического гепатита В, где фармацевтическую композицию применяют в комбинации с IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированными формами, и EYP001 следует вводить в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированных форм. Предпочтительно терапевтическое количество, подлежащее введению, является эффективным для уменьшения побочного эффекта IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированных форм и для уменьшения репликации HBV. Например, суточная доза EYP001 составляет 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 на взрослого человека в сутки; и, например, около 300 мг на взрослого человека в сутки, и его можно вводить один или два раза в сутки, предпочтительно перорально. Предпочтительно IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированные формы вводят подкожным путем один раз в неделю; например, при дозировке, варьирующейся от 1 мкг до 500 мкг, предпочтительно от 10 мкг до 500 мкг, более предпочтительно от 100 мкг до 250 мкг, такой как 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкг. Необязательно, лечение длится от 2-4 месяцев 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 месяцев. Более конкретно, EYP001 вводят до тех пор, пока проводится лечение IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированными формами.

Настоящее раскрытие дополнительно относится к фармацевтической композиции или набору в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения, содержащего IFN- α и агонист FXR, для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, со-

стоящей из инфекции, вызванной вирусом, выбранным из вируса гепатита С (HCV), вируса гепатита D (HDV), вируса простого герпеса (HSV), папилломавируса (HPV) (например, остроконечных кондилом), вируса ветряной оспы, цитомегаловируса (CMV) и риновирусов; рака, в частности, солидных опухолей или опухолей кроветворной системы, предпочтительно выбранного из саркомы Капоши, связанной со СПИДом, лейкоза, такого как волосатоклеточный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз и неходжкинский лейкоз, лимфомы, такой как фолликулярная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома и Т-клеточная лейкомия-лимфома взрослых, карциноидные опухоли, меланома, множественная миелома, почечно-клеточная карцинома и нейроэндокринные опухоли; и других заболеваний, таких как возрастная дегенерация желтого пятна, ангиоматозное заболевание, синдром Бехчета, тромбоцитемия, истинная полицитемия, агногенная миелоидная метаплазия, синдром Чарджа-Стросса, воспалительное заболевание кишечника и микобактериальная инфекция. Кроме того, оно относится к применению IFN- α и агониста FXR для изготовления лекарственного средства для лечения таких заболеваний, к IFN- α для применения в комбинации с агонистом FXR для лечения таких заболеваний, к агонисту FXR для применения в комбинации с IFN- α для лечения таких заболеваний, и к способу лечения таких заболеваний у пациента, включающему введение терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества IFN- α , тем самым уменьшая побочные эффекты, возникающие в результате лечения с помощью IFN- α . IFN- α может быть выбран из группы, состоящей из IFN- α 1a, IFN- α 1b, IFN- α 2a и IFN- α 2b или их пегилированных форм. Агонист FXR может быть выбран из группы, представленной в табл. 1, в частности, EYP001. В особом аспекте IFN- α представляет собой IFN- α 2a или его пегилированную форму, и агонист FXR представляет собой EYP001. Более конкретно, агонист FXR вводят, пока проводится лечение IFN- α . В частности, агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN- α , особенно гриппоподобного синдрома. В одном аспекте агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN- α , особенно гриппоподобного синдрома, и для оказания терапевтического эффекта на одно из заболеваний, как определено выше. Например, суточная доза EYP001 составляет 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 на взрослого человека в сутки; и, например, около 300 мг на взрослого человека в сутки, и его можно вводить один или два раза в сутки, предпочтительно перорально. Предпочтительно IFN α 2a, IFN α 2b или их пегилированные формы вводят подкожным путем один раз в неделю; например, при дозировке, варьирующейся от 1 мкг до 500 мкг, предпочтительно от 10 мкг до 500 мкг, более предпочтительно от 100 мкг до 250 мкг, такой как 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 мкг. Необязательно, лечение длится от 2-4 месяцев 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 месяцев.

Настоящее раскрытие дополнительно относится к фармацевтической композиции или набору в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения, содержащего IFN- β и агонист FXR, для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре, ревматоидного артрита и рака, в частности, солидных опухолей или опухолей кроветворной системы. Кроме того, оно относится к применению IFN- β и агониста FXR для изготовления лекарственного средства для лечения таких заболеваний, к IFN- β для применения в комбинации с агонистом FXR для лечения таких заболеваний, к агонисту FXR для применения в комбинации с IFN- β для лечения таких заболеваний, и к способу лечения таких заболеваний у пациента, включающему введение терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества IFN- β , тем самым уменьшая побочные эффекты, возникающие в результате лечения IFN- β . IFN- β может представлять собой IFN- β 1, такой как IFN- β 1a и IFN- β 1b или их пегилированные формы. Агонист FXR может быть выбран из группы, раскрытой в табл. 1. В особом аспекте агонист FXR представляет собой EYP001. Более конкретно, агонист FXR вводят, пока проводится лечение IFN- β . В частности, агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN- β , особенно гриппоподобного синдрома. В одном аспекте агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN- β , особенно гриппоподобного синдрома, и для оказания терапевтического эффекта на одно из заболеваний, как определено выше.

Настоящее раскрытие дополнительно относится к фармацевтической композиции или набору в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения, содержащего IFN- γ и агонист FXR, для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из бактериальных инфекций, в частности, микобактериальных инфекций, фиброза, такого как криптогенный фиброзирующий альвеолит, лейшманиоз, остеопороз, и рака, в частности, солидных опухолей или опухолей кроветворной системы. Кроме того, оно относится к применению IFN- γ и агониста FXR для изготовления лекарственного средства для лечения таких заболеваний, к IFN- γ для применения в комбинации с агонистом FXR для лечения таких заболеваний, к агонисту FXR для применения в ком-

бинации с IFN- γ для лечения таких заболеваний, и к способу лечения таких заболеваний у пациента, включающему введение терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества IFN- γ , тем самым уменьшая побочные эффекты, возникающие в результате лечения IFN- γ . IFN- γ может представлять собой IFN- γ 1, особенно IFN- γ 1b, или его пегилированную форму. Агонист FXR может быть выбран из группы, представленной в табл. 1. В очень конкретном аспекте агонист FXR представляет собой EYP001. Более конкретно, агонист FXR вводят, пока проводится лечение IFN- γ . В частности, агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN- γ , особенно гриппоподобного синдрома. В одном аспекте агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN- γ , особенно гриппоподобного синдрома, и для оказания терапевтического эффекта на одно из заболеваний, как определено выше.

Настоящее раскрытие дополнительно относится к фармацевтической композиции или набору в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения, содержащего IFN- λ , и агонист FXR, для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из фиброза (WO18115199) и инфекции, вызванной вирусом гепатита D (WO17143253). Кроме того, оно относится к применению IFN- λ , и агониста FXR для изготовления лекарственного средства для лечения фиброза или инфекции, вызванной вирусом гепатита D, к IFN- λ , для применения в комбинации с агонистом FXR для лечения фиброза или инфекции, вызванной вирусом гепатита D, к агонисту FXR для применения в комбинации с IFN- λ , для лечения фиброза или инфекции, вызванной вирусом гепатита D, и к способу лечения фиброза или инфекции, вызванной вирусом гепатита D, у пациента, включающему введение терапевтически эффективного количества агониста FXR и терапевтически эффективного количества IFN- λ , тем самым уменьшая побочные эффекты, возникающие в результате лечения IFN- λ . IFN- λ , может представлять собой IFN- λ , или его пегилированную форму. Агонист FXR может быть выбран из группы, представленной в табл. 1. В особом аспекте агонист FXR представляет собой EYP001. Более конкретно, агонист FXR вводят, пока проводится лечение IFN- λ . В частности, агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN- λ , особенно гриппоподобного синдрома. В одном аспекте агонист FXR вводят в терапевтическом количестве, эффективном для уменьшения побочного эффекта IFN- λ , особенно гриппоподобного синдрома, и для оказания терапевтического эффекта на фиброз или инфекцию, вызванную вирусом гепатита D.

IFN можно применять отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами. Другие терапевтические агенты могут представлять собой, например, противоопухолевое лекарственное средство, противовирусное лекарственное средство, антибактериальный агент, противовоспалительный агент, иммунодепрессивную молекулу. Неисчерпывающий список терапевтических агентов, которые могут быть использованы в комбинации с IFN, включают тамоксифен; мегестрола ацетат; антрациклин, такой как эпирубицин, доксорубицин, даунорубицин, идарубицин, неморубицин, пиксантрон, сабарубицин и валрубицин; лонидамин; антимиетаболит, такой как 5-фторурацил (5-FU), 6-меркаптопурин (6-MP), капецитабин (Xeloda®), цитарабин (Ara-C®), флоксуридин, флударабин, гемцитабин (Gemzar®), гидроксикарбамид, метотрексат, пеметрексед (Alimta®), винбластин; цисплатин, карбоплатин или дициклоплатин; цитокин/гормон, такой как IL-2, TNF- α , октреотид; алкилирующий агент азотистый иприт, такой как циклофосфамид или мелфалан; ретиноиды, такие как ацитретин; противовирусные лекарственные средства, такие как рибавирин, таривавирин, симепревир, софосбувир, зидовудин, лопинавир; антибиотики, такие как миноциклин.

Например, определенная комбинация терапевтических агентов может быть выбрана из неисчерпывающего списка: IFN- γ + TNF- α + алкилирующий агент азотистый иприт, такой как циклофосфамид или мелфалан; IFN- α + рибавирин; IFN- α + IL-2; IFN- α + зидовудин; IFN- α + винбластин; IFN- α + октреотид; IFN- α + TNF- α ; IFN- β + миноциклин; IFN- β + лопинавир + ритонавир; IFN- β + метилпреднизолон; и т.д....

В конкретном аспекте агонист FXR, особенно агонист FXR из табл. 1, и более конкретно EYP001, и IFN- α или его пегилированную 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 этом контексте комбинацию агониста FXR и IFN применяют для лечения инфекции HBV, в частности, хронического HBV. В предпочтительном аспекте по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент представляет собой ингибитор полимеразы, выбранный из группы, состоящей из L-нуклеозидов, аналогов дезоксигуанозина и нуклеозидфосфонатов. В особом аспекте 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

25 пациентов, хронически инфицированных HBV, подвергались 4-недельному лечению, объединяющему IFN (еженедельные подкожные инъекции пегилированного IFN α 2а, PEG-IFN) с ежедневным пероральным агонистом FXR EYP001a или плацебо. В общей сложности у 21 (84%) пациента развились гриппоподобные побочные эффекты, связанные с IFN: лихорадка, слабость, мышечная боль, головная боль, боль в спине или ногах, боли в костях или мышцах, миалгия и утомляемость. Частота гриппоподобных побочных эффектов неожиданно снизилась вплоть до трех раз, когда лечение IFN комбинировали с EYP001 (табл. 2) со значительными различиями. Характеристики пациентов (табл. 3 и 4) в лечебных группах не различались и не объясняли уменьшение гриппоподобного побочного эффекта, связанного с IFN (табл. 2). Сводные характеристики пациентов и параметры инфекции HBV представлены в таблицах 3 и 4, соответственно.

Таблица 2

Частота возникновения общих TEAE (вызванных лечением побочных эффектов), TEAE, связанных с EYP001a, TEAE, связанных с IFN, и гриппоподобных побочных эффектов. * $p < 0,05$ Статистика хи-квадрат:

Лечебная группа	TEAE (n)	TEAE (n), связанные с EYP001a	TEAE (n), связанные с PEG-IFN	Гриппоподобные побочные эффекты, n (%)	Не гриппоподобные TEAE n (%)
EYP001a (1x300 мг/сутки)+INF (n субъектов=8)	43	11	29	12 (17,6%)*	31 (40,3%)
EYP001a (2x150 мг/сутки)+INF (n субъектов=9)	47	12	36	18 (26,5%)*	29 (37,7%)
Плацебо+INF (n субъектов=8)	55	7	49	38 (55,9%)	17 (22,1%)
Всего	145	30	114	68 (100,0%)	77 (100,0%)

Таблица 3

Краткое описание характеристик пациента на исходном уровне

Параметр (ед.)	Статистика / группа	EYP001a (1x300 мг) +PEG-IFN (18 мкг) (N=8)	EYP001a (2x150 мг) +PEG-IFN (18 мкг) (N=9)	EYP001a +PEG-IFN Всего (N=17)	Плацебо +PEG-IFN (18 мкг) (N=8)	Все субъекты (N=25)
Возраст (Лет)	Среднее (SD)	41,6 (11,0)	38,6 (9,5)	40,0 (10,0)	37,9 (9,9)	39,3 (9,8)
Пол n (%)	Женский Мужской	3 (38%) 5 (63%)	5 (56%) 4 (44%)	8 (47%) 9 (53%)	2 (25%) 6 (75%)	10 (40%) 15 (60%)
Раса n (%)	Азиатская Черная Белая	2 (25%) 2 (25%) 4 (50%)	3 (33%) - 6 (67%)	5 (29%) 2 (12%) 10 (59%)	2 (25%) 1 (13%) 5 (63%)	7 (28%) 3 (12%) 15 (60%)
Рост (см)	Среднее (SD)	170,0 (8,9)	173,9 (7,7)	172,1 (8,3)	173,8 (9,9)	172,6 (8,6)
Вес (кг)	Среднее (SD)	72,59 (11,21)	75,84 (17,11)	74,31 (14,29)	76,45 (24,48)	75,00 (17,66)
ВМІ (кг/м ²)	Среднее (SD)	25,04 (2,18)	24,78 (3,89)	24,90 (3,11)	25,05 (6,82)	24,95 (4,47)

Таблица 4
Сводные данные параметров инфекции HBV на исходном уровне

	ЕУР001а (1x300 мг) +PEG-IFN (18 мкг) (N=8)	ЕУР001а (2x150 мг) +PEG-IFN (18 мкг) (N=9)	ЕУР001а + PEG-IFN Всего (N=17)	Плацебо + PEG-IFN (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)
Исходное среднее значение ДНК HBV, log ₁₀ МЕ/мл (SD)	4,17 (1,79)	4,26 (1,80)	4,22 (1,74)	4,87 (2,49)	4,42 (1,98)
HBsAg Igo ₁₀ МЕ/мл (SD)	3,8 (0,6)	3,4 (1,1)	3,6 (0,9)	3,9 (0,8)	3,7 (0,9)
HBV Не получавшие лечение	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 E	1 (13%)	-	1 (6%)	-	1 (4%)
HBеAg neg	7 (88%)	7 (78%)	14 (82%)	5 (63%)	19 (76%)
HBеAg pos		1 (11%)	1 (6%)	1 (13%)	2 (8%)
анти-HBеAg pos	7 (88%)	7 (78%)	14 (82%)	5 (63%)	19 (76%)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение ЕУР001 или его фармацевтически приемлемой соли для уменьшения у субъекта побочных эффектов, возникающих в результате лечения интерфероном (IFN), где побочными эффектами являются гриппоподобный синдром, субъект инфицирован вирусом гепатита В, а интерферон представляет собой ПЭГилированный интерферон-α.
2. Применение по п.1, где ПЭГилированный IFN-α выбран из группы, состоящей из ПЭГилированных форм IFN-α1а, IFN-α1b, IFN-α2а или IFN-α2b.
3. Применение по п.1, где ПЭГилированный IFN-α представляет собой ПЭГилированный IFN-α2а.
4. Применение по любому из пп.1-3, где субъект имеет хронический гепатит В.
5. Применение по любому из пп.1-3, где субъект дополнительно инфицирован вирусом гепатита D.

