

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047071**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.29

(21) Номер заявки
201790786

(22) Дата подачи заявки
2015.10.07

(51) Int. Cl. *A61K 38/17* (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСАМИ HBV И HDV ИНФЕКЦИИ

(31) 14187865.2

(32) 2014.10.07

(33) EP

(43) 2017.09.29

(86) PCT/EP2015/073173

(87) WO 2016/055534 2016.04.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МИР ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Александров Александр (DE)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2013159243

NKONGOLO SHIRIN ET AL.: "Cyclosporin A inhibits hepatitis B and hepatitis D virus entry by cyclophilin-independent interference with the NTCP receptor", JOURNAL OF HEPATOLOGY, vol. 60, no. 4, 1 December 2013 (2013-12-01), pages 723-731, XP028632086, ISSN: 0168-8278, DOI: 10.1016/J.JHEP.2013.11.022, See e.g. the abstract, in particular the "Results" section in said abstract

SIMONE I. STRASSER: "Drugs in Development for the Treatment of Chronic Hepatitis B", CURRENT HEPATITIS REPORTS, CURRENT SCIENCE INC, NEW YORK, vol. 11, no. 2, 23 March 2012 (2012-03-23), pages 111-118, XP035063836, ISSN: 1541-0706, DOI: 10.1007/S11901-012-0131-9, See e.g. page 116, left column, last sentence of the second paragraph

STEPHAN URBAN ET AL.: "Strategies to Inhibit Entry of HBV and HDV Into Hepatocytes", GASTROENTEROLOGY, vol. 147, no. 1, 1 July 2014 (2014-07-01), pages 48-64, XP055175233, ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.030, See e.g. Figure 5B on page 57

(57) В изобретении описывается композиция, содержащая ингибитор котранспортирующего Na⁺-таурохолат полипептида (NTCP) и другое действующее вещество, выбранное из группы, которая состоит из нуклеозидного аналога, такого как ламивудин, телбивудин или энтекавир, нуклеотидного аналога, такого как тенофовир, адефовир, и иммуномодулятора, такого как интерферон альфа. Ингибитор NTCP ингибирует проникновение HBV/HDV в клетку, и предпочтительно его создают на основе пептида пре-S1 HBV. В изобретении описываются также способы лечения вызываемой HBV и HDV инфекции, гепатита В и D или хронического гепатита В и D.

B1

047071

047071 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым композициям, предназначенным для лечения инфекций, вызываемых вирусом гепатита В (HBV) и вирусом гепатита D (HDV), прежде всего гепатита В и D. Композиции содержат комбинацию агента, действующего в качестве ингибитора проникновения HBV/HDV, и нуклеотидного/нуклеозидного аналога (NUC) или иммуномодулятора, такого как интерферон.

Предпосылки создания изобретения

Эпидемиология и медицинские проблемы, связанные с вирусом гепатита В.

Гепатит В представляет собой вызываемое HBV инфекционное заболевание печени, которое представляет собой потенциальную угрозу жизни. Оценки показали, что 2 миллиарда человек во всем мире инфицированы HBV, при этом более чем у 350 миллионов из них имеются хронические инфекционные заболевания печени (WHO Fact Sheet, 2008).

Хронический гепатит В (СНВ) представляет собой серьезную глобальную проблему для здравоохранения. Связанные с HBV хронические заболевания печени являются причиной вплоть до 1,2 миллиона смертей в год, в результате чего этот вирус является 10-й по степени значимости из основных причин смерти во всем мире (Lavanchy, 2004). Без соответствующего лечения 15-25% хронически инфицированных людей обречены на преждевременную смерть вследствие серьезных и фатальных осложнений хронического заболевания печени (CDC Fact Sheet, 2006). Фактически лишь небольшая часть пораженных заболеванием пациентов получает медикаментозное лечение.

Эпидемиология и медицинская проблема, связанная с вирусом гепатита D.

Примерно 5% хронически инфицированных HBV являются одновременно зараженными HDV (Taylor, 2006). HDV представляет собой малый РНК-вирус, который нуждается в хелперных функциях HBV для сборки вириона и размножения и который использует оболочку HBV для высвобождения вируса и инфицирования новых клеток. Иммунизация против HBV защищает также от вызываемой HDV инфекции. Присутствие HDV ассоциировано с более серьезным и быстрым прогрессированием заболевания печени, чем в случае инфекции, вызываемой только одним HBV. В случае одновременной HBV/HDV-инфекции цирроз и рак печени возникают на 10-15 лет раньше, а смертность в течение 5 лет среди одновременно инфицированных индивидуумов в два раза превышает смертность при моноинфекции, вызываемой HBV (German Guideline for Prophylaxis, Diagnostics and Treatment of HBV infection, 2007).

Возможные методы лечения пациентов, одновременно инфицированных также и HDV, в значительной степени ограничены. Определенной степенью эффективности для небольшой пропорции пациентов обладают только интерфероны, они вызывают вирусологический и биохимический ответ примерно в 25% случаев. Противовирусные средства, обладающие активностью в отношении HBV, не "работают" против HDV (Taylor, 2006).

Цели лечения.

Существует несколько национальных руководств по лечению вызываемой HBV инфекции, и недавно было опубликовано руководство по клинической практике Европейской Ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) (Journal of Hepatology, 2009). Согласно этому руководству целью терапии гепатита В является повышение качества жизни и выживаемости путем предупреждения прогрессирования заболевания до цирроза, терминальной стадии заболевания печени, НСС (гепатоцеллюлярный рак) и смерти. Идеальной конечной точкой терапии является стабильная элиминация антигена s вируса гепатита В (HBsAg), сопровождающаяся или не сопровождающаяся сероконверсией в анти-HBs. Это ассоциировано с полной и окончательной ремиссией активности СНВ и улучшенным продолжительным исходом. Однако эта цель может быть достигнута с помощью доступной терапии только у небольшой пропорции пациентов. Поэтому в случае позитивных по антигену e вируса гепатита В (HBeAg) пациентов продолжительная сероконверсия HBeAg, а в случае HBeAg-негативных пациентов, у которых не может быть достигнута сероконверсия HBeAg, поддержание уровня ДНК ниже предела обнаружения является следующей по значимости наиболее желательной целью.

Вирус HBV.

Вирусы гепатита В (HBV) представляют собой малые оболочечные ДНК-вирусы, геном которых реплицируется посредством обратной транскрипции транскрипта прегеномной РНК в цитоплазме инфицированных гепатоцитов. Согласно классификации их относят к семейству *Hepadnaviridae*, и они адаптированы к млекопитающим (приматам и грызунам) и птицам, у которых они могут вызывать острые и персистентные инфекции. Из результатов исследований HBV-чувствительной линии клеток HeparRG и систем на основе первичных человеческих гепатоцитов (PHH) и первичных гепатоцитов *Tupaia belangeri* стало очевидно, что вирусная инфективность может быть обусловлена различными субдоменами в двух из трех вирусных оболочечных белков. Три оболочечных белка HBV обозначают как L (большой), M (средний) и S (малый). Они образуют внешнюю белковую вирусную оболочку, которая погружена в липидный бислой, происходящий из эндоплазматического ретикулаума (ER). Кодированные их мРНК присутствуют в одной единичной открытой рамке считывания. Поскольку три их стартовых кодона находятся в фазе, то они имеют общий С-концевой состоящий из 226 аминокислот S-домен, который "заякоривает" белки в липидном бислое посредством четырех предполагаемых трансмембранных

спиралей (ТМ-домены). S-белок контролирует формирование частиц и, следовательно, выполняет важную функцию при вирусной сборке. Кроме того, было установлено, что S-домен участвует в проникновении вируса. Сцепленные с N-концом S-домена белки М и L несут два гидрофильных удлиняющих сегмента, один, состоящий из 55 аминокислот, и, в зависимости от генотипа, один, состоящий из 108 (генотип D), 118 (генотипы E и G) или 119 (генотипы A, B, C, F, H) аминокислот, которые обозначают как пре-S2 (M) и пре-S1 (L) соответственно. L-белки всех гепаднавирусов содержат мотивы узнавания N-миристоилтрансферазы и, следовательно, подвергаются указанной модификации. Отсутствие классического сигнала секреции в L приводит к исходной цитоплазматической ориентации его пре-S-доменов. После синтеза, миристоилирования и встраивания ТМ-спиралей в ER-мембрану пре-S-домен L-белка пересекает липидный бислой, что обеспечивает доступ к его частям на внешней поверхности частиц. В вирионах стехиометрическое соотношение L-, M- и S-белков составляет примерно 1:1:4, в то время как секретируемые в наиболее большом количестве неинфекционные субвирусные частицы (SVP) содержат практически только белок S и лишь в минорных количествах белок L.

В L-, M- и S-белках выявлены элементы, имеющие решающее значение для присоединения вируса, специфического связывания с рецептором или слияния. Было установлено, что миристоилирование L является необходимым для вирусной инфективности (6, 16). Однако необходимость в N-концевом фрагменте, представляющем собой миристиновую кислоту, для обеспечения ингибирующей активности может в определенной степени варьироваться. Замена миристиновой кислоты на фрагменты, представляющие собой другие гидрофобные насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, или даже на холестерин позволяет модулировать специфические виды активности в зависимости от относительной гидрофобности. Таким образом, для этой части молекулы решающее значение имеет липофильность *per se*, а не специфическая липидная структура.

Последовательные делеции 5 аминокислот в последовательности N-концевого пре-S1, содержащей остатки с 1 по 78, аннулируют инфективность HBV. В отличие от этого, большинство участков пре-S2-домена являются незначительными с точки зрения инфективности. Указанные результаты были подтверждены с использованием HDV, это свидетельствует о том, что оба вируса обладают очень сходными способами проникновения. Было установлено также, что для инфективности требуется S-домен, либо в качестве части L-белка, либо S-белка HBV, представляющего собой основной компонент вирусной оболочки. В детерминанте, состоящей из остатков с 1 по 78, которая определяет инфективность пре-S1, были идентифицированы две отдельные и различные функции: одна, которая связана с ингибирующей активностью пептида, реализуется посредством взаимодействия с гепатоцит-специфическим рецептором, и другая, которая включает аминокислоты с 49 по 78, еще остается неизученной.

Современные терапии HBV.

Лекарственные средства, разрешенные для лечения хронических HBV-инфекций, относятся к двум классам: противовирусным лекарственным средствам и иммуномодуляторам, таким как интерфероны.

Все современные противовирусные лекарственные средства для лечения HBV относятся к классу нуклеозидных/нуклеотидных аналогов (NUC) и действуют в качестве ингибиторов полимераз. Считается, что разрешенные для применения в последние годы энтекавир и тенофовир превосходят другие разрешенные средства (ламивудин, адефовир и телбувудин) благодаря более высокой эффективности и более высокому генетическому барьеру развития устойчивости при лечении "наивных" пациентов. Все разрешенные лекарственные средства против HBV до настоящего времени характеризуются хорошими профилями безопасности.

Все указанные продукты блокируют репликацию вируса и приводят к быстрому снижению уровня вирусной ДНК в плазме. На пациентов могут оказывать также благоприятное воздействие улучшения гистологических характеристик печени. Однако сероконверсия HBsAg, являющаяся конечной целью лечения HBV, достигается лишь у 4% пациентов после лечения тенофовиром в течение 2 лет, и этот показатель еще ниже в случае применения других лекарственных средств (немецкое руководство по профилактике, диагностике и лечению вызываемой HBV инфекции (German Guideline for Prophylaxis, Diagnostics and Treatment of HBV infection), 2007). Кроме того, у 70% пациентов, которых лечили ламивудином, после 5-летнего лечения развивается устойчивость к лекарственному средству. В случае применения адефовира устойчивость развивается медленнее, она возникает через 4 года у 18% пациентов. В случае энтекавира она развивается у 1,5% "наивных" пациентов после 6-летней терапии. Тем не менее у значительной популяции пациентов устойчивость к нуклеозидным/нуклеотидным аналогам может накапливаться в течение последующих лет, прежде всего это имеет место у пациентов, ранее подвергавшихся лечению ламивудином, у которых возникают высокие уровни устойчивости к энтекавиру. Ингибиторы обратной транскриптазы не позволяют предупреждать образование ссДНК (ковалентно замкнутой кольцевой ДНК) в "наивных" гепатоцитах.

Интерферон-альфа (IFN α) представляет собой иммуномодулятор со сложным и не полностью изученным механизмом действия, включающим активацию иммунной системы для элиминации инфицированных гепатоцитов. В продажу поступают несколько препаратов, которые принимают в обычной стандартной дозе, составляющей от 5 до 10 мг, два-три раза в неделю. Доступны также пэгилированные формы с замедленным высвобождением из подкожных депо, которые применяют только один раз в неделю,

что является более удобным для пациента. Во всех случаях лечение интерфероном осуществляют путем подкожной самоинъекции. Основным недостатком лечения интерфероном хронического гепатита В является сочетание невысокой эффективности (после 48-недельного лечения общие коэффициенты сероконверсии HBsAg составляют примерно 3-6%, снижение уровней ДНК HBV ниже предела обнаружения имеет место примерно в 20% случаев в зависимости от генотипа HBV: Lau et al., 2005; Fink et al., 2006) и значительных побочных действий. Они могут включать цитокиновый синдром, серьезную депрессию и склонность к суициду, и они могут проявляться у значительной части популяции пациентов. Применение интерферонов является единственным подходом к лечению, который оказывает определенное терапевтическое действие в случае одновременной HBV/HDV-инфекции. Однако его эффективность для указанной популяции является весьма ограниченной, только в 25% случаев наблюдается продолжительный вирусологический и биохимический ответ (интервью с др. Н. Wedemeyer, медицинский колледж Ганновера, Германия).

Таким образом, современные терапии хронического гепатита В редко приводят к излечению по данным серологического анализа и поэтому, как правило, требуется продолжительное лечение с применением ингибиторов полимеразы HBV. Для большинства пациентов, страдающих гепатитом дельта, эффективное лечение отсутствует.

Ингибиторы проникновения HBV/HDV.

В последние годы был описан новый класс анти-HBV- и анти-HDV-молекул, представляющих собой ингибиторы проникновения вирусов. Постулированный механизм их противовирусного действия заключается в высокоспецифическом высокостабильном связывании с котранспортирующим Na^+ -таурохолат полипептидом (NTCP), котранспортером натрия/желчной кислоты (который называют также транспортером желчной кислоты печени (LBAT)), локализованным в базолатеральной мембране дифференцированных гепатоцитов. Связывание NTCP приводит к устранению продуктивного слияния вирусной и клеточной мембран и тем самым предупреждает инфицирование клетки. Этот уникальный механизм действия позволяет решать две наиболее важные медицинские задачи, а именно, обеспечивать продолжительную элиминацию HBV, а также противовирусную активность в отношении вируса гепатита D (или дельта) (HDV).

Ингибиторы проникновения вируса создают на основе N-концевого домена большого (L) поверхностного белка HBV, а именно пре-S1. Примером ингибитора проникновения HBV/HDV является химически синтезированный линейный состоящий из 47 аминокислот пептид (известный также под товарным знаком Мирклудекс В), созданный на основе пре-S1-домена большого (L) поверхностного белка HBV, который состоит из встречающихся в естественных условиях L-аминокислот и несет N-концевой миристоилловый фрагмент и C-концевой карбоксамид.

Комбинированная терапия.

В медицинском сообществе имеется большой интерес к комбинированным терапиям, целью которых является элиминация HBsAg после ограниченного периода лечения. Однако, до сих пор результаты опытов по изучению применения комбинации интерферонов с нуклеозидами/нуклеотидами в случае инфекций, вызываемых HBV и HDV, были неудовлетворительными. Так, объединение пэгилированного интерферона-альфа с нуклеозидным аналогом ламивудином не привело к повышению эффективности (Lau et al., 2005).

С учетом вышеизложенного существует неудовлетворенная потребность в разработке других терапий вызываемых HBV и HDV инфекций и обусловленных ими заболеваний. В частности, целью таких терапий должна быть элиминация HBsAg, сопровождающаяся сероконверсией с образованием антител к HBs, или без нее, т.е. результат, наиболее близкий к полному излечению.

Краткое изложение сущности изобретения

Изобретение базируется на открытии того, что комбинация ингибитора проникновения HBV/HDV на основе пептида пре-S1 с нуклеотидным/нуклеозидным аналогом или иммуномодулятором, таким как интерферон, приводит к снижению уровня или элиминации РНК HDV при гепатите D и/или HBsAg при гепатите В и D. Таким образом, в изобретении предложена новая комбинированная терапия вызываемой HBV/HDV инфекции, гепатита В или D или хронического гепатита В или D.

Одним из объектов изобретения является комбинация или композиция, содержащая ингибитор котранспортирующего Na^+ -таурохолат полипептида (NTCP) и другое действующее вещество, выбранное из группы, состоящей из нуклеотидного аналога, нуклеозидного аналога и иммуномодулятора. Комбинация или композиция может содержать также более одного другого действующего вещества. Композиция может содержать также фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель и т.д.

Ингибитор NTCP может представлять собой малую молекулу или ингибитор на основе пептида пре-S1, где ингибитор на основе пептида пре-S1 содержит пептид пре-S1 вируса HBV или его функциональный фрагмент. Функциональность фрагмента можно оценивать, например, по его способности связываться с NTCP, ингибировать NTCP или ингибировать проникновение HBV/HDV в клетку. Предпочтительным ингибитором NTCP является ингибитор на основе пептида пре-S1.

Вирус HBV может представлять собой любой вирус HBV, например, штамм HBV альфа 1, штамм HBV LSH, HBV сурка, HBV шерстистой обезьяны (WMHBV), HBV подтипа AD, ADR, ADW, ADYW,

AR, или AYW, или HBV генотипов А-Н.

Ингибитор на основе пептида пре-S1 может содержать по меньшей мере аминокислоты с 2 по 9 и/или с 11 по 15 пептида пре-S1 вируса HBV. Альтернативно этому ингибитор на основе пептида пре-S1 может содержать по меньшей мере аминокислоты с 9 по 15 или с 11 по 15 пептида пре-S1 вируса HBV. Ингибитор на основе пептида пре-S1 может содержать или состоять из аминокислот с 2 по 48 или с 2 по 21 пептида пре-S1 вируса HBV.

Примером ингибитора на основе пептида пре-S1 является ингибитор, содержащий аминокислотную последовательность, находящуюся

между положениями 2 и 48 консенсусной последовательности пре-S1 HBV: GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFRA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG (SEQ ID NO: 12); или

между положениями 2 и 48 последовательности пре-S1 HBV генотипа С: GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN QVG (SEQ ID NO: 14); или

между положениями 2 и 48 последовательности пре-S1 HBV генотипа С с аминокислотной заменой в положении 46 (Gln (Q) → Lys (K)): GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG (SEQ ID NO: 13); или

между положениями 2 и 48 последовательности пре-S1 HBV генотипа D: GQNL STSNP LGFFP DHQLD PAFRA NTANP DWDFN PNKDT WPDAN KVG (SEQ ID NO: 5).

Ингибитор на основе пептида пре-S1 может быть модифицирован с помощью гидрофобного фрагмента на N-конце. Модификацию с использованием гидрофобного фрагмента можно осуществлять путем ацилирования, например, ацилирования с использованием миристоила или стеароила.

Предпочтительный ингибитор на основе пептида пре-S1 имеет аминокислотную последовательность GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG (SEQ ID NO: 13), где пептид модифицирован на N-конце миристоилом.

Предпочтительным ингибитором на основе пептида пре-S1 является Мирклюдекс В, имеющий следующую химическую формулу:

ацетат N-миристоилглицил-L-треонил-L-аспарагинил-L-лейцил-L-серил-L-валил-L-пролил-L-аспарагинил-L-пролил-L-лейцилглицил-L-фенилаланил-L-фенилаланил-L-пролил-L-аспартил-L-гистидил-L-глутаминил-L-лейцил-L-аспартил-L-пролил-L-аланил-L-фенилаланилглицил-L-аланил-L-аспарагинил-L-серил-L-аспарагинил-L-аспарагинил-L-пролил-L-аспартил-L-триптофанил-L-аспартил-L-фенилаланил-L-аспарагинил-L-пролил-L-аспарагинил-L-лизил-L-аспартил-L-гистидил-L-триптофанил-L-пролил-L-глутамил-L-аланил-L-аспарагинил-L-лизил-L-валилглицинамида.

Ингибитор на основе пептида пре-S1 можно модифицировать на С-конце или в другом месте для защиты пептида от расщепления. Примерами фрагментов, которые можно применять для этой цели, являются D-аминокислоты, циклические аминокислоты, модифицированные аминокислоты, встречающиеся в естественных условиях или синтетические полимеры, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ).

Ниже в настоящем описании указанные выше ингибиторы NTCP, включая ингибиторы на основе пептида пре-S1, могут быть обозначены как ингибиторы. Это обозначение включает все ингибиторы NTCP, предпочтительно ингибиторы на основе пептида пре-S1, предлагаемые в изобретении.

Иммуномодулятор может представлять собой терапевтическую вакцину, адьювант или интерферон, такой как интерферон альфа (IFN α), например интерферон альфа 2а или интерферон альфа 2b. Интерферон, применяемый в композиции, может быть пэгилированным (ПЭГ-IFN).

Нуклеозидные аналоги могут представлять собой ламивудин, телбивудин или энтекавир.

Нуклеотидные аналоги могут представлять собой тенофовир или адефовир.

Ниже в настоящем описании указанные выше действующее вещества могут обозначаться как другие действующее вещества или другие активные агенты. Это обозначение включает все нуклеозидные аналоги, нуклеотидные аналоги и иммуномодуляторы, предлагаемые в изобретении.

В комбинации или композиции, предлагаемой в изобретении, можно применять два или большее количество указанных выше других действующих веществ.

Таким образом, предложены среди прочего комбинации и композиции, содержащие следующие ингредиенты:

ингибитор на основе пептида пре-S1, такой как Мирклюдекс В, и IFN α или ПЭГ-IFN α ;

ингибитор на основе пептида пре-S1, такой как Мирклюдекс В, и ламивудин;

ингибитор на основе пептида пре-S1, такой как Мирклюдекс В, и телбивудин;

ингибитор на основе пептида пре-S1, такой как Мирклюдекс В, и энтекавир;

ингибитор на основе пептида пре-S1, такой как Мирклюдекс В, и тенофовир; или

ингибитор на основе пептида пре-S1, такой как Мирклюдекс В, и адефовир.

Стандартная доза Мирклюдекса В в комбинации или композиции может составлять от 0,5 до 20 мг, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, предпочтительно 2, 5 или 10 мг.

Стандартная доза интерферона или пэгилированного интерферона в комбинации или композиции может составлять от 10 до 300 мкг, например 10, 30, 50, 70, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190,

200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мкг, предпочтительно 180 мкг.

Стандартная доза ламивудина в комбинации или композиции может составлять от 10 до 100 мг, например 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг, предпочтительно 100 мг.

Стандартная доза энтекавира комбинации или композиции может составлять от 0,1 до 10 мг, например 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0 мг, предпочтительно 0,5 или 1,0 мг.

Стандартная доза телбивудина в комбинации или композиции может составлять от 100 до 1000 мг, например 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг, предпочтительно 500, 600 или 700 мг.

Стандартная доза тенофовира в комбинации или композиции может составлять от 100 до 1000 мг, например 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг, предпочтительно 200, 250, 245 или 300 мг.

Стандартная доза адефовира в комбинации или композиции может составлять от 5 до 20 мг, например 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг, предпочтительно 10 мг.

Другой объект изобретения относится к указанной выше комбинации или композиции, предназначенной для применения в способе лечения вызываемой HBV или HDV инфекции у индивидуума, гепатита В, хронического гепатита В, гепатита D или хронического гепатита D.

Другой объект изобретения относится к ингибитору на основе пептида пре-S1, предназначенному для применения в способе лечения вызываемой HBV или HDV инфекции, гепатита В, хронического гепатита В, гепатита D или хронического гепатита D у индивидуума, где способ включает введение другого действующего вещества, где другое действующее вещество выбирают из группы, состоящей из иммуномодулятора, предпочтительно интерферона; нуклеотидного аналога, предпочтительно тенофовира или адефовира; и нуклеозидного аналога, предпочтительно ламивудина, телбивудина и энтекавира.

Следующий объект изобретения относится к способу лечения вызываемой HBV или HDV инфекции, гепатита В, хронического гепатита В, гепатита D или хронического гепатита D у индивидуума, заключающемуся в том, что индивидууму вводят ингибитор котранспортирующего Na^+ -гаурахолат полипептида (NTCP), предпочтительно ингибитор на основе пептида пре-S1, и другое действующее вещество, выбранное из группы, которая состоит из нуклеотидного аналога, нуклеозидного аналога и иммуномодулятора.

Указанный ингибитор и указанное другое действующее вещество могут находиться в виде указанной выше комбинации или композиции. В способах можно применять более одного другого действующего вещества.

Так, способы могут, например, включать введение:

ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и $\text{IFN}\alpha$ или ПЭГ- $\text{IFN}\alpha$;

ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и ламивудина;

ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и телбивудина;

ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и энтекавира;

ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и тенофовира; или

ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и адефовира.

Способ может включать:

введение ингибитора на основе пептида пре-S1 в дозе, составляющей от 0,5 до 20 мг, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, предпочтительно 2, 5 или 10 мг в день, в случае вызываемой HDV и HBV инфекции, и

дополнительное введение одного или нескольких из следующих других действующих веществ:

введение пэгилированного интерферона в дозе, составляющей от 10 до 300 мкг, например 10, 30, 50, 70, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мкг, предпочтительно 180 мкг в неделю. Еженедельную дозу можно вводить один раз в неделю или несколько раз в неделю, например два или три раза в неделю, или каждый день, при этом дозы следует определять так, чтобы их сумма была равна указанной еженедельной дозе;

ламивудина в дозе, составляющей от 10 до 100 мг, например 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг, предпочтительно 100 мг в день;

энтекавира в дозе, составляющей от 0,1 до 10 мг, например 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0 мг, предпочтительно 0,5 или 1,0 мг в день;

телбивудина в дозе, составляющей от 100 до 1000 мг, например 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг, предпочтительно 500, 600 или 700 мг в день;

введение тенофовира в дозе, составляющей от 100 до 1000 мг, например 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг, предпочтительно 200, 250, 245 или 300 мг в день;

введение адефовира в дозе, составляющей от 5 до 20 мг, например 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг, предпочтительно 10 мг в день; и/или

ингибитор и другое действующее вещество можно вводить последовательно. Например, ингибитор можно вводить в течение по меньшей мере одного цикла или курса, включающего один или несколько циклов (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов), после чего можно вводить другое действующее вещество в течение по меньшей мере одного цикла или курса, включающего один или несколько циклов

(например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов). Продолжительность одного цикла может составлять 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель. Продолжительность одного цикла может составлять по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель. Продолжительность одного курса может составлять 12 недель, 24 недели, 36 недель, 48 недель, 60 недель, 1 год, 1,1 года, 1,2 года, 1,3 года, 1,4 года, 1,5 года, 1,6 года, 1,7 года, 1,8 года, 1,9 года, или 2,0 года, или 3 года, или 4 года.

Ингибитор и другое действующее вещество, предлагаемые в изобретении, можно вводить параллельно/одновременно. При таком графике введения введение ингибитора перекрывается по времени с введением другого действующего вещества. Продолжительность введения ингибитора и другого действующего вещества может быть одинаковой или практически одинаковой. Например, ингибитор, и другое действующее вещество можно вводить в течение по меньшей мере одного цикла или курса, включающего один или несколько циклов (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов). Продолжительность одного цикла может составлять 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель. Продолжительность одного цикла может составлять по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель. Продолжительность одного курса может составлять 12 недель, 24 недели, 36 недель, 48 недель, 60 недель, 1 год, 1,1 года, 1,2 года, 1,3 года, 1,4 года, 1,5 года, 1,6 года, 1,7 года, 1,8 года, 1,9 года, или 2,0 года, или 3 года, или 4 года. Например, введение Мирклудекса В в течение 24-недельного курса можно осуществлять в одно и то же время, что и введение ПЭГ-IFN α в течение 24-недельного курса. При такой схеме введения Мирклудекс В можно вводить ежедневно, в то время как ПЭГ-IFN α можно вводить еженедельно. При таком графике введения ингибитор и другое действующее вещество можно вводить одновременно, например, практически в одно и то же время, или в составе одной композиции.

Ингибитор и другое действующее вещество можно вводить посредством различных путей введения в зависимости от типа ингредиента. Пути введения включают энтеральный путь (например, орально или ректально), парентеральный путь (например, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутривенно), местное применение. Предпочтительно, ингибитор на основе пептида пре-S1 вводят подкожно. Предпочтительно ПЭГ-IFN α вводят подкожно.

Способ можно применять для лечения человека.

Описание чертежей

На фигуре показан сравнительный анализ первичной структуры последовательностей генотипов А-Н человеческого HBV и вирусов гепатита В шимпанзе, гориллы и шерстистой обезьяны. В средней части графика представлены короткая (остатки с 2 по 48) и длинная (остатки с -11 по 48) консенсусные последовательности, происходящие из генотипов А-Н HBV. Идентичные аминокислоты выделены темно-серыми прямоугольниками. Неидентичные аминокислоты, использованные для получения консенсусных последовательностей, выделены светло-серыми прямоугольниками.

Подробное описание изобретения

Изобретение базируется на открытии того, что комбинация ингибитора проникновения HBV/HDV на основе пептида пре-S1 с нуклеотидным/нуклеозидным аналогом или иммуномодулятором, таким как интерферон, приводит к снижению уровня или элиминации РНК HDV при гепатите D и/или HBsAg при гепатите В и D.

Один из объектов изобретения относится к комбинациям и композициям, предпочтительно фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор котранспортирующего Na⁺-таурохолат полипептида (NTCP) и по меньшей мере одно другое действующее вещество, выбранное из группы, которая состоит из нуклеотидного аналога, нуклеозидного аналога и иммуномодулятора. Ингибитор NTCP может ингибировать проникновение HBV/HDV в клетку и его можно называть также ингибитором проникновения.

Комбинации или композиции могут содержать более одного другого действующего вещества. Композиции могут содержать также фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель и т.п. Композиция может быть обозначена также как фармацевтическая композиция.

Входящие в комбинацию индивидуальные действующие вещества, т.е. указанный ингибитор котранспортирующего Na⁺-таурохолат полипептида (NTCP) и указанное действующее вещество или вещества, находятся в отдельных флаконах. Входящие в композицию индивидуальные действующие вещества, т.е. указанный ингибитор котранспортирующего Na⁺-таурохолат полипептида (NTCP) и указанное действующее вещество находятся в одном флаконе.

Ингибитор проникновения HBV/HDV, предлагаемый в изобретении, представляет собой соединение, обладающее способностью ингибировать проникновение вируса в клетку, такую как гепатоцит. Прежде всего, ингибитор проникновения HBV/HDV обладает способностью связываться с рецептором NTCP на клеточной поверхности и ингибировать его. Так, ингибитор проникновения HBV/HDV предпочтительно представляет собой ингибитор NTCP.

В одном из вариантов осуществления изобретения ингибитор проникновения HBV/HDV можно создавать на основе N-концевого домена большого (L) белка клеточной поверхности HBV, а именно пре-S1, любого вируса HBV, прежде всего любого штамма, генотипа или подтипа HBV. Примерами штаммов HBV являются штамм HBV альфа1, штамм HBV LSH (изолят, выделенный из шимпанзе), HBV сурка, HBV шерстистой обезьяны (WMHBV). Примерами подтипов HBV являются AD, ADR, ADW,

ADYW, AR и AYW. Примерами генотипов HBV являются генотипы А-Н человеческого HBV. Согласно стандартной номенклатуре HBV пептид пре-S1 имеет координаты аминокислот с -11 по 108.

На фигуре представлен сравнительный анализ первичной структуры аминокислотных последовательностей пептидов пре-S1 между положениями -11 и 48 различных человеческих генотипов, а также соответствующих последовательностей из пептидов пре-S1 вирусов гепатита В, выделенных из шимпанзе, гориллы и шерстистой обезьяны. Сравнительный анализ первичной структуры генотипов HBV А-Н продемонстрировал, что по сравнению с генотипом D все другие генотипы содержат дополнительные 10 (Е и G) или 11 (А, В, С, F и H) N-концевых аминокислот пре-S1. Таким образом, вирусный пептид пре-S1 может иметь различные аминокислотные координаты и следовательно различную длину в зависимости от вирусного штамма, генотипа или подтипа.

Сравнительный анализ первичной структуры последовательностей продемонстрировал также, что пептиды пре-S1 различных генотипов имеют консервативные области по длине пептида. Высококонсервативная область находится между аминокислотными положениями 9 и 21. Кроме того, индивидуальные высококонсервативные аминокислоты находятся между аминокислотами 2 и 6. Эти консервативные последовательности присутствуют также в вирусах гепатита В, выделенных из шимпанзе, гориллы и шерстистой обезьяны.

Экспериментально доказано, что способность синтетических созданных на основе пре-S1 HBV пептидов препятствовать вызываемой HBV инфекции зависит от присутствия некоторых аминокислот в консервативных областях пре-S1 (Schulze et al., 2010). Так, важной для активности пептида является область между аминокислотными положениями 11 и 15 пре-S1 и, прежде всего, аминокислоты 11, 12, 13, 14 и/или 15, находящиеся в этой области. Кроме того, замена некоторых аминокислот в области между положениями 2 и 9 снижает ингибирующую HBV активность пептида пре-S1, при этом наиболее важной является аминокислота 9. Другими областями, которые могут вносить вклад в ингибирующую активность пептидов, созданных на основе пре-S1 HBV, являются аминокислоты 2-8, 16-20 и в несколько меньшей степени 34-48.

Так, ингибиторы проникновения HBV/HDV, созданные на основе пептида пре-S1 (ниже в настоящем описании обозначенные как ингибиторы на основе пептида пре-S1), могут охватывать аминокислоты с -11 по 108 пре-S1 HBV (полный пре-S1 HBV) или любую часть этой области. Ниже в настоящем описании используется стандартная нумерация аминокислот HBV. В частности, ингибитор на основе пептида пре-S1 может охватывать аминокислоты с -11 по 78. В некоторых генотипах отсутствуют первые 10 (генотипы Е и G) или 11 (генотипы А, В, С, F и H) аминокислот. Следовательно, ингибитор на основе пептида пре-S1 может охватывать аминокислоты HBV с 1 по 78. Одна или несколько аминокислот после аминокислоты 48, т.е. из числа аминокислот с 49 по 108, может(гут) отсутствовать. Следовательно, ингибитор на основе пептида пре-S1 может охватывать аминокислоты с -11 по 48. На участке с -11 по 48 аминокислоту можно исключить первые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 аминокислот. Следовательно, ингибитор на основе пептида пре-S1 может охватывать аминокислоты с 1 по 48. Аминокислота 1 (Met) может отсутствовать. Соответствующий ингибитор на основе пептида пре-S1 может охватывать аминокислоты с 2 по 48 и необязательно может содержать дополнительные аминокислоты на С-конце. На участке с 2 по 48 аминокислоты с 2 по 21 и с 34 по 48 более важны с точки зрения ингибирующей функции ингибитора на основе пептида пре-S1, чем аминокислоты с 21 по 33. Наиболее важными являются аминокислоты с 9 по 15, прежде всего, с 11 по 15. Следовательно, ингибитор на основе пептида пре-S1 может состоять из аминокислот с 2 по 48, или представлять собой укороченный фрагмент указанного сегмента. Альтернативно этому ингибитор на основе пептида пре-S1 может содержать аминокислоты с 2 по 48, или укороченный фрагмент указанного сегмента.

Укороченный фрагмент можно получать путем делеции аминокислот с любого конца пептида пре-S1, и он может иметь длину от 46 до 5 аминокислот. В частности, укороченный фрагмент может иметь длину 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 или 5 аминокислот.

Укороченный фрагмент предпочтительно содержит аминокислоты с 9 по 15, с 10 по 15 или с 11 по 15. Укороченный фрагмент предпочтительно состоит из аминокислот с 11 по 15. Укороченный фрагмент можно постепенно удлинять путем добавления аминокислот, фланкирующих аминокислоты с 11 по 15. Например, укороченный фрагмент может состоять из аминокислот с 2 по 15, с 3 по 15, с 4 по 15, с 5 по 15, с 6 по 15, с 7 по 15, с 8 по 15, с 9 по 15 или с 10 по 15. Для получения укороченного фрагмента, рассматриваемого в настоящем примере, можно использовать любые аминокислоты с 16 по 48.

В другом примере укороченный фрагмент может состоять из аминокислот с 2 по 15, с 2 по 16, с 2 по 17, с 2 по 18, с 2 по 19, с 2 по 20, с 2 по 21, с 2 по 22, с 2 по 23, с 2 по 24, с 2 по 25, с 2 по 26, с 2 по 27, с 2 по 28, с 2 по 29, с 2 по 30, с 2 по 31, с 2 по 32, с 2 по 33, с 2 по 34, с 2 по 35, с 2 по 36, с 2 по 37, с 2 по 38, с 2 по 39, с 2 по 40, с 2 по 41, с 2 по 42, с 2 по 43, с 2 по 44, с 2 по 45, с 2 по 46, с 2 по 47 или с 2 по 48. Для получения укороченного фрагмента, рассматриваемого в настоящем примере, можно использовать любые аминокислоты с 3 по 11.

Другими примерами укороченных фрагментов являются фрагменты, состоящие из аминокислот с 9 по 15, с 2 по 21, с 5 по 21, с 2 по 15, с 2 по 20, с 2 по 25, с 2 по 30, с 2 по 35, с 2 по 40.

Укороченный фрагмент пептида пре-S1 может представлять собой функциональный фрагмент пептида пре-S1, сохраняющий функцию пептида пре-S1 в отношении ингибирования проникновения в клетку HBV, связывания и/или ингибирования NTCT, представляющим собой наиболее важный рецептор HBV.

Ингибиторы на основе пептида пре-S1 получают из пептидов пре-S1 различных вирусов HBV, например, различных генотипов, штаммов или подтипов. В частности, ингибиторы на основе пептида пре-S1 можно получать из пре-S1 генотипов A, B, C, D, E, F, G или H или подтипов AD, ADR, ADW, ADYW, AR и AYW. Пептиды пре-S1 из различных вирусов HBV, как правило, могут быть гомологичными. Гомологи из различных видов обладают структурным и функциональным сходством и, как правило, имеют общего эволюционного предка. Можно предположить, что гомологи пре-S1 из других генотипов, штаммов или подтипов, которые будут идентифицированы в будущем, также можно будет применять в качестве ингибиторов на основе пептида пре-S.

Ингибиторы на основе пептида пре-S1 можно получать из консенсусной последовательности пре-S1 (см. фигуру).

Ниже представлены примеры последовательностей пре-S1 HBV, находящихся между аминокислотами -11 или -10, или 1 (в зависимости от генотипа) и 48 различных генотипов и консенсусной последовательности:

консенсусная последовательность пре-S1 HBV (положения с (-11) по 48) (-11)-M GGWSS TPRKG MGTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFRA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG-48 (SEQ ID NO: 1);

последовательность пре-S1 HBV генотипа A (положения с (-11) по 48) (-11)-M GGWSS KPRKG MGTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PVKDD WPAAN QVG-48 (SEQ ID NO: 2);

последовательность пре-S1 HBV генотипа B (положения с (-11) по 48) (-11)-M GGWSS KPRKG MGTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFKA NSENP DWDLN PHKDN WPDAN KVG-48 (SEQ ID NO: 3);

последовательность пре-S1 HBV генотипа C (положения с (-11) по 48) (-11)-M GGWSS KPRQG MGTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN QVG-48 (SEQ ID NO: 4);

последовательность пре-S1 HBV генотипа D (положения с 1 по 48) 1-MGQNL STSNP LGFFP DHQLD PAFRA NTANP DWDFN PNKDT WPDAN KVG-48 (SEQ ID NO: 5);

последовательность пре-S1 HBV генотипа E (положения с (-10) по 48) (-10)-MGLSW TVPLE WGKNI STTNP LGFFP DHQLD PAFRA NTRNP DWDHN PNKDH WTEAN KVG-48 SEQ ID NO: 6);

последовательность пре-S1 HBV генотипа F (положения с (-11) по 48) (-11)-M GAPLS TTRRG MGQNL SVPNP LGFFP DHQLD PLFRA NSSSP DWDFN TNKDS WPMAN KVG-48 (SEQ ID NO: 7);

последовательность пре-S1 HBV генотипа G (положения с (-10) по 48) (-10)-MGLSW TVPLE WGKNI SASNP LGFLP DHQLD PAFRA NTNNP DWDFN PKKDP WPEAN KVG-48 (SEQ ID NO: 8);

последовательность пре-S1 HBV генотипа H (положения с (-11) по 48) (-11)-M GAPLS TARRG MGQNL SVPNP LGFFP DHQLD PLFRA NSSSP DWDFN TNKDN WPMAN KVG-48 (SEQ ID NO: 9).

Ниже представлена последовательность пре-S1, находящаяся между аминокислотами 1 и 48, из WMHBV шерстистой обезьяны: 1-MGLNQ STFNP LGFFP SHQLD PLFKA NAGSA DWKDN PNKDP WPQAN DTA (SEQ ID NO: 10)

Ингибиторы на основе пептида пре-S1 могут иметь одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) аминокислотных замен, которые не снижают в значительной степени их активность в отношении ингибирования HBV. Предпочтительно активность в отношении ингибирования HBV не должна снижаться более чем на два порядка величины. В частности, допустимо 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- или 20-кратное снижение. Активность в отношении ингибирования HBV можно оценивать на основе величин IC₅₀ или IC₉₀. Аминокислотные замены могут быть консервативными или неконсервативными. Аминокислотные замены предпочтительно не должны затрагивать аминокислоты, важные с точки зрения ингибирующей активности ингибиторов на основе пептида пре-S1. Индивидуальные аминокислоты, находящиеся в высококонсервативном сегменте пре-S1, охватывающем аминокислоты с 2 по 21, являются более важными с точки зрения активности, чем аминокислоты, находящиеся вне указанной области. Еще более важными являются находящиеся в этой области аминокислоты с 9 по 15. Среди них наиболее важными являются аминокислоты 9, 11, 12 и 13. Следовательно, аминокислотные замены предпочтительно следует осуществлять вне области, охватывающей аминокислоты с 11 по 15, с 9 по 15, с 5 по 15 или с 2 по 15. Аминокислотные замены можно осуществлять также вне области, охватывающей аминокислоты с 2 по 8, с 16 по 20 или с 34 по 48. Аминокислотные замены можно осуществлять в области, охватывающей аминокислоты с 20 по 23, с 26 по 32.

Ниже приведен пример последовательности пре-S1, происходящей из последовательности пре-S1 генотипа C и содержащей аминокислотную замену в положении 46 (Gln (Q) → Lys (K)):

(-11)-M GGWSS KPRQG MGTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG-48 (SEQ ID NO: 11).

Предпочтительным пептидным ингибитором является ингибитор на основе пептида пре-S1, находящегося между положениями 2 и 48 (согласно стандартной номенклатуре HBV) аминокислотной последовательности консенсусной последовательности пре-S1 HBV:

GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFRA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG (SEQ ID NO: 12).

Другим предпочтительным пептидным ингибитором является ингибитор на основе пептида пре-S1, находящегося между положениями 2 и 48 (согласно стандартной номенклатуре HBV) аминокислотной последовательности пре-S1 HBV генотипа С:

GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN QVG (SEQ ID NO: 14).

Наиболее предпочтительным пептидным ингибитором является ингибитор на основе пептида пре-S1, находящегося между положениями 2 и 48 (согласно стандартной номенклатуре HBV) аминокислотной последовательности генотипа С с аминокислотной заменой в положении 46 (Gln (Q) → Lys (K)) GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG (SEQ ID NO: 13).

Ингибитор на основе пептида пре-S1 может представлять собой укороченный на N-конце или на С-конце фрагмент указанных выше ингибиторов на основе пре-S1, содержащий по меньшей мере 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 или 46 аминокислот. Фрагмент сохраняет свою функциональность в качестве ингибитора NTCP, NTCP-связывающего белка или ингибитора проникновения HBV/HDV.

Ингибиторы на основе пептида пре-S1 могут обладать ингибирующей активностью, охватывающей другие генотипы, т.е. они могут перекрестно ингибировать генотипы, отличные от аутентичного генотипа, из которого получают пептид пре-S1.

Ингибиторы на основе пептида пре-S1 предпочтительно являются гидрофобными. Они могут быть модифицированы гидрофобным фрагментом. Предпочтительно гидрофобную модификацию осуществляют путем ацилирования. Ацилирование может представлять собой ацилирование с использованием карбоновых кислот, жирных кислот или аминокислот с липофильными боковыми цепями. Альтернативно этому ингибиторы на основе пептида пре-S1 можно модифицировать с использованием холестерина, производных холестерина, фосфолипидов, гликолипидов, сложных эфиров глицерина, стероидов, керамидов, производных изопрена, адамантина, фарнезола, алифатических групп или полиароматических соединений. Жирные кислоты могут представлять собой насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты, разветвленные или неразветвленные жирные кислоты, предпочтительно содержащие 8-22 атома углерода. Примерами пригодных для ацилирования жирных кислот являются миристиновая кислота (C14), стеариновая кислота (C18), пальмитиновая кислота (C16). Путем вариации гидрофобного фрагмента можно модулировать специфические виды активности пептида пре-S1.

Гидрофобный фрагмент предпочтительно присоединяют к N-концу ингибитора на основе пептида пре-S1. Так, гидрофобный фрагмент можно присоединять к N-концевой аминокислоте ингибитора на основе пептида пре-S1 или к аминокислоте, находящейся вблизи N-конца, например, к аминокислотам -5, -4, -3, -2, -1, 1, 2, 3, 4 или 5. Для модификации ингибитора на основе пептида пре-S1 можно использовать более одного гидрофобного фрагмента. Гидрофобные фрагменты могут быть идентичными или различными. Присоединение гидрофобных фрагментов предпочтительно осуществляют путем ковалентного связывания, которое можно осуществлять с помощью карбамата, амида, простого эфира, дисульфида или любой другой связи, как это известно специалисту в данной области.

Предпочтительный пептидный ингибитор представляет собой пептид пре-S1, имеющий аминокислотную последовательность GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG (SEQ ID NO: 13), которая модифицирована на N-конце миристоилом или стеарилолом.

Ингибитор на основе пептида пре-S1 Мирклюдекс В имеет химическое название:

ацетат N-миристоилглицил-L-треонил-L-аспарагинил-L-лейцил-L-серил-L-валил-L-пролил-L-аспарагинил-L-пролил-L-лейцилглицил-L-фенилаланил-L-фенилаланил-L-пролил-L-аспартил-L-гистидил-L-глутаминил-L-лейцил-L-аспартил-L-пролил-L-аланил-L-фенилаланилглицил-L-аланил-L-аспарагинил-L-серил-L-аспарагинил-L-аспарагинил-L-пролил-L-аспартил-L-триптофанил-L-аспартил-L-фенилаланил-L-аспарагинил-L-пролил-L-аспарагинил-L-лизил-L-аспартил-L-гистидил-L-триптофанил-L-пролил-L-глутамил-L-аланил-L-аспарагинил-L-лизил-L-валилглицинамида.

Мирклюдекс В имеет следующее сокращенное химическое название:

ацетат миристоил-Gly-Thr-Asn-Leu-Ser-Val-Pro-Asn-Pro-Leu-Gly-Phe-Phe-Pro-Asp-His-Gln-Leu-Asp-Pro-Ala-Phe-Gly-Ala-Asn-Ser-Asn-Asn-Pro-Asp-Trp-Asp-Phe-Asn-Pro-Asn-Lys-Asp-His-Trp-Pro-Glu-Ala-Asn-Lys-Val-Gly-NH₂.

Ингибиторы на основе пептида пре-S1 можно подвергать дополнительной модификации общепринятым образом для повышения стабильности пептида, например, устойчивости к расщеплению. Такая модификация может представлять собой модификацию с помощью амида, D-аминокислоты, модифицированной аминокислоты, циклической аминокислоты, встречающегося в естественных условиях полимера, синтетического полимера или глицина.

В следующем варианте осуществления изобретения ингибитор проникновения HBV/HDV может представлять собой малую молекулу.

Другое действующее вещество, предлагаемое в изобретении, может представлять собой иммуномодулятор, нуклеотидный аналог или нуклеозидный аналог.

Нуклеозидные аналоги представляют собой нуклеозиды, которые содержат аналог нуклеиновой кислоты и сахар. Примерами нуклеозидных аналогов, применяемых при лечении HBV или HDV, являются ламивудин, телбивудин и энтекавир. При осуществлении изобретения на практике можно применять и

другие нуклеозидные аналоги.

Нуклеотидные аналоги представляют собой нуклеотиды, которые содержат аналог нуклеиновой кислоты, сахар и от одной до трех фосфатных групп. Примерами нуклеотидных аналогов, применяемых при лечении HBV или HDV, являются тенофовир и адефовир. При осуществлении изобретения на практике можно применять и другие нуклеотидные аналоги.

Примером иммуномодуляторов, т.е. действующих веществ, которые обладают способностью модулировать активность иммунной системы индивидуума, являются интерферон, терапевтическая вакцина и адьювант.

Интерферон может представлять собой интерферон альфа, например интерферон альфа 2a или интерферон альфа 2b. Активности интерферона альфа 2a и интерферона альфа 2b в отношении вызываемой HBV и HDV инфекции могут быть сходными.

Интерферон может быть пэгилированным, т.е. он может быть присоединен к полиэтиленгликольному (ПЭГ) фрагменту. ПЭГилирование может улучшать фармакокинетические характеристики и удобства для пациента, но оно не влияет на механизм действия интерферона. Кроме того, активности интерферона альфа 2a и альфа 2b в отношении вызываемой HBV и HDV инфекции являются очень сходными.

Таким образом, в изобретении предложены среди прочего комбинации и композиции, содержащие следующие ингредиенты:

- ингибитор на основе пептида пре-S1, такой как Мирклудекс В, и IFN α или ПЭГ-IFN α ;
- ингибитор на основе пептида пре-S1, такой как Мирклудекс В, и ламивудин;
- ингибитор на основе пептида пре-S1, такой как Мирклудекс В, и телбивудин;
- ингибитор на основе пептида пре-S1, такой как Мирклудекс В, и энтекавир;
- ингибитор на основе пептида пре-S1, такой как Мирклудекс В, и тенофовир; или
- ингибитор на основе пептида пре-S1, такой как Мирклудекс В, и адефовир.

Стандартная доза ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, в комбинации или композиции может составлять от 0,5 до 20 мг, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, предпочтительно 2, 5 или 10 мг.

Стандартная доза интерферона или пэгилированного интерферона в комбинации или композиции может составлять от 10 до 300 мкг, например 10, 30, 50, 70, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мкг, предпочтительно 180 мкг.

Стандартная доза ламивудина в комбинации или композиции может составлять от 10 до 100 мг, например 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг, предпочтительно 100 мг.

Стандартная доза энтекавира в комбинации или композиции может составлять от 0,1 до 10 мг, например 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0 мг, предпочтительно 0,5 или 1,0 мг.

Стандартная доза телбивудина в комбинации или композиции может составлять от 100 до 1000 мг, например 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг, предпочтительно 500, 600 или 700 мг.

Стандартная доза тенофовира в комбинации или композиции может составлять от 100 до 1000 мг, например 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг, предпочтительно 200, 250, 245 или 300 мг.

Стандартная доза адефовира в комбинации или композиции может составлять от 5 до 20 мг, например 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг, предпочтительно 10 мг.

Примеры композиции или комбинации, предлагаемой в изобретении, включают:

1) 2 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 180 мкг интерферона, такого как пэгилированный интерферон альфа (ПЭГ-IFN α). Количество интерферона может также варьироваться от 10 до 300 мкг и может составлять, например, 10, 30, 50, 70, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мкг;

2) 5 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 180 мкг интерферона, такого как пэгилированный интерферон альфа (ПЭГ-IFN α). Количество интерферона может также варьироваться от 10 до 300 мкг и может составлять, например, 10, 30, 50, 70, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мкг;

3) 10 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 180 мкг интерферона, такого как пэгилированный интерферон альфа (ПЭГ-IFN α). Количество интерферона может также варьироваться от 10 до 300 мкг и может составлять, например, 10, 30, 50, 70, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мкг;

4) 2 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 100 мг ламивудина. Количество ламивудина может также варьироваться от 10 до 100 мг и может составлять, например, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг, предпочтительно 100 мг;

5) 5 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 100 мг ламивудина. Количество ламивудина может также варьироваться от 10 до 100 мг и может составлять, например, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг, предпочтительно 100 мг;

6) 10 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 100 мг ламивудина. Количество ламивудина может также варьироваться от 10 до 100 мг и может составлять, например, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг, предпочтительно 100 мг;

7) 2 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 0,5 или 1,0 мг энтекавира. Количество энтекавира может также варьироваться от 0,1 до 10 мг и может составлять, например, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0 мг;

8) 5 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 0,5 или 1,0 мг энтекавира. Количество энтекавира может также варьироваться от 0,1 до 10 мг и может составлять, например, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0 мг;

9) 10 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 0,5 или 1,0 мг энтекавира. Количество энтекавира может также варьироваться от 0,1 до 10 мг и может составлять, например, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0 мг;

10) 2 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 600 мг телбивудина. Количество телбивудина может также варьироваться от 100 и 1000 мг и может составлять, например, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг;

11) 5 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 600 мг телбивудина. Количество телбивудина может также варьироваться от 100 и 1000 мг и может составлять, например, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг;

12) 10 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 600 мг телбивудина. Количество телбивудина может также варьироваться от 100 и 1000 мг и может составлять, например, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг;

13) 2 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 200, 245 или 300 мг тенофовира. Количество телбивудина может также варьироваться от 100 до 1000 мг и может составлять, например, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг;

14) 5 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 200, 245 или 300 мг тенофовира. Количество телбивудина может также варьироваться от 100 до 1000 мг и может составлять, например, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг;

15) 10 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 200, 245 или 300 мг тенофовира. Количество телбивудина может также варьироваться от 100 до 1000 мг и может составлять, например, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг;

16) 2 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 100 мг адефовира. Количество адефовира может также варьироваться от 5 до 20 мг и может составлять, например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг;

17) 5 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 100 мг адефовира. Количество адефовира может также варьироваться от 5 до 20 мг и может составлять, например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг;

18) 10 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 100 мг адефовира. Количество адефовира может также варьироваться от 5 до 20 мг и может составлять, например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг.

Указанные выше комбинации и композиции можно применять в способах лечения вызываемых HBV и HDV инфекций, гепатита В или гепатита D.

Другой объект изобретения относится к лечению вызываемых HBV/HDV инфекций, гепатита В и D и хронического гепатита В и D с помощью комбинации ингибитора NTCP/ингибитора проникновения HBV/HDV и по меньшей мере одного другого действующего вещества, выбранного из нуклеотидного аналога, нуклеозидного аналога и иммуномодулятора. Такая комбинированная терапия приводит к снижению уровней вирусной РНК и в конечном итоге приводит к снижению уровней HBsAg или элиминации HBsAg, что является признаком полного излечения и, следовательно, представляет собой конечную цель терапии HBV/HDV.

Указанный ингибитор и указанное другое действующее вещество могут находиться в виде указанной выше комбинации или композиции. В способе можно применять более одного другого действующего вещества.

Так, способ может, например, включать введение индивидууму, нуждающемуся в терапии HBV/HDV:

ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и IFN α или ПЭГ-IFN α ;

ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и ламивудина;

ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и телбивудина;

ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и энтекавира;

ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и тенофовира; или

ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и адефовира.

Способ может включать:

введение ингибитора на основе пептида пре-S1 в дозе от 0,5 до 20 мг в день, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, предпочтительно 2, 5 или 10 мг в день, в случае вызы-

ваемой HDV и HBV инфекции, и

дополнительное введение одного или нескольких из следующих других действующих веществ:

пэгилированного интерферона в дозе, составляющей от 10 до 300 мкг, например 10, 30, 50, 70, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мкг, предпочтительно 180 мкг в неделю. Еженедельную дозу можно вводить один раз в неделю или несколько раз в неделю, например два или три раза в неделю, или каждый день, при этом дозы следует определять так, чтобы их сумма была равна указанной еженедельной дозе;

ламивудина в дозе, составляющей от 10 до 100 мг, например 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг, предпочтительно 100 мг в день;

энтекавира в дозе, составляющей от 0,1 до 10 мг, например 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0 мг, предпочтительно 0,5 или 1,0 мг в день;

телбивудина в дозе, составляющей от 100 до 1000 мг, например 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг, предпочтительно 500, 600 или 700 мг в день;

введение тенофовира в дозе, составляющей от 100 до 1000 мг, например 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг, предпочтительно 200, 250, 245 или 300 мг в день;

введение адефовира в дозе, составляющей от 5 до 20 мг, например 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг, предпочтительно 10 мг в день; и/или

способ может включать введение:

1) 2 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 180 мкг интерферона, такого как пэгилированный интерферон альфа (ПЭГ-IFN α). Количество интерферона может также варьироваться от 10 до 300 мкг и может составлять, например, 10, 30, 50, 70, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мкг. Ингибитор на основе пептида пре-S1 и интерферон можно вводить одновременно. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

2) 5 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 180 мкг интерферона, такого как пэгилированный интерферон альфа (ПЭГ-IFN α). Количество интерферона может также варьироваться от 10 до 300 мкг и может составлять, например, 10, 30, 50, 70, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мкг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

3) 10 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 180 мкг интерферона, такого как пэгилированный интерферон альфа (ПЭГ-IFN α). Количество интерферона может также варьироваться от 10 до 300 мкг и может составлять, например, 10, 30, 50, 70, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 или 300 мкг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

4) 2 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 100 мг ламивудина. Количество ламивудина может также варьироваться от 10 до 100 мг и может составлять, например, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

5) 5 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 100 мг ламивудина. Количество ламивудина может также варьироваться от 10 до 100 мг и может составлять, например, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

6) 10 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 100 мг ламивудина. Количество ламивудина может также варьироваться от 10 до 100 мг и может составлять, например, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

7) 2 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 0,5 или 1,0 мг энтекавира. Количество энтекавира может также варьироваться от 0,1 до 10 мг и может составлять, например, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

8) 5 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 0,5 или 1,0 мг энтекавира. Количество энтекавира может также варьироваться от 0,1 до 10 мг и может составлять, например, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

9) 10 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 0,5 или 1,0 мг энтекавира. Количество энтекавира может также варьироваться от 0,1 до 10 мг и может составлять, например, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0 мг. Продолжительность введения

ния может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

10) 2 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 600 мг телбивудина. Количество телбивудина может также варьироваться от 100 и 1000 мг и может составлять, например, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

11) 5 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 600 мг телбивудина. Количество телбивудина может также варьироваться от 100 и 1000 мг и может составлять, например, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

12) 10 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 600 мг телбивудина. Количество телбивудина может также варьироваться от 100 и 1000 мг и может составлять, например, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

13) 2 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 200, 245 или 300 мг тенофовира. Количество телбивудина может также варьироваться от 100 до 1000 мг и может составлять, например, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

14) 5 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 200, 245 или 300 мг тенофовира. Количество телбивудина может также варьироваться от 100 до 1000 мг и может составлять, например, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

15) 10 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 200, 245 или 300 мг тенофовира. Количество телбивудина может также варьироваться от 100 до 1000 мг и может составлять, например, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

16) 2 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 100 мг адефовира. Количество адефовира может также варьироваться от 5 до 20 мг и может составлять, например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

17) 5 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 100 мг адефовира. Количество адефовира может также варьироваться от 5 до 20 мг и может составлять, например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения;

18) 10 мг ингибитора на основе пептида пре-S1, такого как Мирклудекс В, и 100 мг адефовира. Количество адефовира может также варьироваться от 5 до 20 мг и может составлять, например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг. Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения.

Продолжительность введения может составлять 24 или 48 недель или более в зависимости от протекания лечения и результатов лечения.

В способах, предлагаемых в изобретении, ингибитор и другое действующее вещество, предлагаемые в изобретении, можно вводить последовательно. Например, ингибитор можно вводить в течение по меньшей мере одного цикла или курса, включающего один или несколько циклов (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов), после чего можно вводить другое действующее вещество в течение по меньшей мере одного цикла или курса, включающего один или несколько циклов (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов). Продолжительность одного цикла может составлять 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель. Продолжительность одного цикла может составлять по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель. Продолжительность одного курса может составлять 12 недель, 24 недели, 36 недель, 48 недель, 60 недель, 1 год, 1,1 года, 1,2 года, 1,3 года, 1,4 года, 1,5 года, 1,6 года, 1,7 года, 1,8 года, 1,9 года, или 2,0 года, или 3 года, или 4 года или более.

В способах, предлагаемых в изобретении, ингибитор и другое действующее вещество, предлагаемые в изобретении, можно вводить параллельно/одновременно. При таком графике введения введение ингибитора перекрывается по времени с введением другого действующего вещества. Продолжительность введения ингибитора и другого действующего вещества может быть одинаковой или практически одинаковой. Например, ингибитор, и другое действующее вещество можно вводить в течение по меньшей мере одного цикла или курса, включающего один или несколько циклов (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов). Продолжительность одного цикла может составлять 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель. Продолжительность одного цикла может составлять по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель. Продолжительность одного курса может составлять 12 недель, 24 недели, 36 недель, 48 недель, 60 недель, 1 год, 1,1 года, 1,2 года, 1,3 года, 1,4 года, 1,5 года, 1,6 года, 1,7 года, 1,8 года, 1,9 года, или 2,0 года, или 3 года, или 4 года. Например, введение Мирклудекса В в течение 24-недельного курса можно осуществлять в одно и то же время, что и введение ПЭГ-IFN α в течение

24-недельного курса. При такой схеме введения Мирклудекс В можно вводить ежедневно, в то время как ПЭГ-IFN α можно вводить еженедельно. При такой схеме введения ингибитор и другое действующее вещество можно вводить одновременно, например, практически в одно и то же время, или в составе одной композиции.

В способах, предлагаемых в изобретении, ингибитор и другое действующее вещество можно вводить с помощью различных путей введения в зависимости от типа ингредиента. Пути введения включают энтеральный путь (например, орально или ректально), парентеральный путь (например, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутривнутрибрюшинно), местное применение. Предпочтительно, ингибитор на основе пептида пре-S1 вводят подкожно. Предпочтительно ПЭГ-IFN α вводят подкожно.

В изобретении предложены различные комбинации действующих веществ, описанные выше, которые вводят в различных дозах, согласно различным графикам введения и с помощью различных путей введения, описанных выше. Например, в изобретении предложены следующие схемы лечения:

2 мг Мирклудекса Б, вводимого ежедневно, в течение 24 недель в комбинации с 180 мкг пэгилированного интерферона альфа (ПЭГ-IFN α), вводимым один раз в неделю. После завершения курса можно осуществлять введение только 2 мг Мирклудекса В в течение еще 24 недель. Оба действующих вещества можно вводить одновременно. В этом примере суточная доза Мирклудекса В может составлять также 5 или 10 мг.

2 мг Мирклудекса Б, вводимого ежедневно, в комбинации с еженедельным введением пэгилированного интерферона альфа (ПЭГ-IFN α) в дозе 180 мкг. Лечение может продолжаться в течение 48 недель. В этом примере суточная доза Мирклудекса В может составлять также 5 или 10 мг.

2 мг Мирклудекса Б, вводимого ежедневно, в комбинации с 245 мг тенофовира, вводимым ежедневно. Лечение может продолжаться в течение 2 лет или более (неограниченно). В этом примере суточная доза Мирклудекса В может составлять также 5 или 10 мг.

2 мг Мирклудекса Б, вводимого ежедневно, в комбинации с 245 мг тенофовира, вводимым ежедневно. Лечение может продолжаться по меньшей мере в течение 48 недель. В этом примере суточная доза Мирклудекса В может составлять также 5 или 10 мг.

2 мг Мирклудекса Б, вводимого ежедневно, в комбинации с 1,0 мг энтекавира, вводимого ежедневно. Лечение может продолжаться в течение 2 лет или более (неограниченно). В этом примере суточная доза Мирклудекса В может составлять также 5 или 10 мг.

2 мг Мирклудекса Б, вводимого ежедневно, в комбинации с 1,0 мг энтекавира, вводимого ежедневно. Лечение может продолжаться по меньшей мере в течение 48 недель. В этом примере суточная доза Мирклудекса В может составлять также 5 или 10 мг.

В способах, предлагаемых в изобретении, дозу каждого индивидуального действующего вещества можно регулировать в соответствии с протеканием лечения и/или развитием побочных действий у пациента в процессе лечения.

В объем изобретения специально включены конкретные комбинации или действующие вещества и графики введения, указанные в примерах, представленных в описании.

Изобретение проиллюстрировано в представленных ниже примерах, не направленных на ограничение его объема.

Примеры

Пример 1. Фаза 2 клинического опыта по применению Мирклудекса В при хронической инфекции, вызываемой HBV.

Цель исследования:

Целью клинического опыта была оценка безопасности и переносимости, а также противовирусной эффективности Мирклудекса В на HBsAg-позитивных пациентах с активным гепатитом.

Методология:

Когорта А: 40 хронически инфицированных HBV HBeAg-негативных пациентов (у всех пациентов уровень ДНК HBV >2000 мед./мл, медианный уровень ДНК HBV 4,7 log₁₀ мед./мл; цирроз отсутствовал) лечили в течение 12 недель путем введения один раз в день s.c. 0,5, 1, 2, 5 или 10 мг Мирклудекса В в течение 12 недель (по 8 пациентов на дозу). Для пациентов, которым вводили дозу 10 мг, лечение продолжали до 24 недель.

Результаты.

Установлено, что Мирклудекс В хорошо переносился, дерматит, возникший в области инъекции у 3 пациентов, которым вводили Мирклудекс В в дозе 10 мг, регрессировал в процессе лечения. На 12-й неделе было выявлено снижение уровня ДНК HBV более чем на 1 log₁₀ у 6/8 (75%) пациентов, которым вводили Мирклудекс В в дозе 10 мг, в то время как в группах, которым вводили другие дозы, это имело место у меньшего количества пациентов (7/40; 17%). Уровень аланинтрансферазы (ALT) нормализовался у 22/40 (55%) пациентов, в медианные величины ALT снижались с 76 ед./л перед осуществлением терапии до 36 ед./л на 12-й неделе (p<0,001). Не было выявлено значимых изменений уровней HBsAg.

Заключение.

Мирклудекс В представляет собой перспективное лекарственное средство для лечения хроническо-

го гепатита В (СНВ) и хронического гепатита дельта (СНД). Мирклудекс В хорошо переносился. Однако Мирклудекс В не влиял на уровни HBsAg.

Пример 2. Исследование *in vitro* комбинации Мирклудекса В и энтекавира на инфицированных HBV/HDV клетках.

Нуклеозидный аналог энтекавир не усиливал ингибирование рецептора HBV Мирклудексом В *in vitro* (которое оценивали по измеренному иммуногистохимическим методом количеству клеток НераRG, инфицированных с использованием содержащей HBV/HDV сыворотки).

Количество HBsAg-позитивных клеток в день 6 после инфицирования, определенное по HBsAg-специфической иммунофлуоресценции (IF) после инфицирования клеток НераRG с помощью HDV-позитивной сыворотки (сыворотка 1) с использованием возрастающих концентраций Мирклудекс В в отсутствии энтекавира и в присутствии 20мкМ энтекавира

| Концентрация Мирклудекса В (нМ) | Без энтекавира Среднее значение (% нескомпенсир. инфекции) | 20мкМ энтекавир Среднее значение (% нескомпенсир. инфекции) |
|---------------------------------|--|---|
| 0 | 100 | 100 |
| 0,025 | 44,7 | 36,7 |
| 0,625 | 16,5 | 28,1 |
| 10 | 0,2 | 0,2 |
| 100 | 0 | 0,2 |

Сходные результаты следует ожидать для комбинации Мирклудекса В с любым нуклеозидным и нуклеотидным аналогом, поскольку все они обладают практически одним и тем же механизмом действия, т.е. ингибируют HBV-полимеразу.

Пример 3. Исследование *in vitro* комбинации Мирклудекса В и IFN α на инфицированных HBV клетках.

Клеточные культуры: первичные человеческие гепатоциты (PHH), HBV-чувствительная линия клеток НераRG, клеточные линии, трансфектированные или трансдуцированные рецептором HBV NTCP.

Клеточные культуры следует инфицировать HBV. Должно быть изучено влияние добавления в различных концентрациях Мирклудекса и интерферона с целью "излечения" клеточной культуры от инфекции.

Пример 4. Пилотный клинический опыт по исследованию комбинированной терапии с использованием Мирклудекса В и пэгилированного IFN α при хронической HDV-инфекции.

Известно, что Мирклудекс В не оказывает воздействия на уровни HBsAg *in vivo* (клинические опыты по применению Мирклудекса В в качестве монотерапии). Воздействие интерферона на элиминацию HBsAg в клинической практике является очень небольшим, после стандартной 48-недельной терапии элиминация HBsAg имела место примерно у 3% пациентов. Следовательно, не являлось очевидным, что интерферон может усиливать воздействие Мирклудекса В на вызываемую HBV или HDV инфекцию с точки зрения снижения уровней HBsAg и в итоге достижения элиминации HBsAg, т.е. конечной цели терапии HBV.

Цель:

Целью клинического опыта являлась оценка безопасности и переносимости, а также противовирусной эффективности Мирклудекса В в комбинации с пэгилированным интерфероном альфа (ПЭГ-IFN α) на пациентах с гепатитом D. В частности, изучали воздействия на вирусологические параметры, включая снижение уровня и элиминацию HBsAg.

Методология:

Когорта B: 24 пациента с гепатитом D (компенсированное заболевание печени; 12,5% цирроза).

Группа В1 ("монотерапия с использованием Мирклудекса В"): 8 пациентов подвергали режиму 24-недельной терапии, которую осуществляли путем ежедневного подкожного введения 2 мг Мирклудекса В.

Группа В2 ("монотерапия с использованием ПЭГ-IFN α "): 8 пациентов подвергали режиму 24-недельной терапии, которую осуществляли путем еженедельного подкожного введения 180 мкг пэгилированного интерферона альфа (ПЭГ-IFN α).

Группа В3 ("комбинированная терапия"): 8 пациентов подвергали режиму 24-недельной терапии, которую осуществляли путем ежедневного подкожного введения 2 мг Мирклудекса В в комбинации с еженедельным подкожным введением 180 мкг пэгилированного интерферона альфа (ПЭГ-IFN α).

Должно быть изучено также предварительное лечение Мирклудексом В до начала лечения интерфероном и/или последующее лечение Мирклудексом В после окончания лечения интерфероном.

Результаты.

Мирклудекс В хорошо переносился. Обострение псориаза, возникшее у одного пациента с HDV (группа В3), привело к прекращению лечения. В каждой из групп В1 и В3 по различным причинам было прекращено лечение одного из пациентов.

У шести из семи пациентов имело место снижение на $>1 \log_{10}$ уровня РНК HDV на 24-й неделе в процессе монотерапии с использованием Мирклудекса В (группа В1, монотерапия с использованием Мирклудекса В), в то время как указанный ответ был достигнут у 7/7 пациентов в группе В2 (монотерапия с использованием ПЭГ-IFN α) и группе В3 (комбинированная терапия).

2/7 пациентов в группах В1 (монотерапия с использованием Мирклудекса В) и В2 (монотерапия с использованием ПЭГ-IFN α) стали негативными по РНК HDV. В отличие от этого, в группе В3 (комбинированная терапия) негативными по РНК HDV стали 5/7 пациентов (71%).

Величины ALT снизились на 24-й неделе у 6/7 пациентов (группа В1) и 4/7 пациентов (группа В3), и на 12-й неделе у 3/7 пациентов (группа В2).

У одного пациента (группа В3) и у 3 пациентов (группа В2) на 24-неделе было выявлено снижение на $>0,5 \log_{10}$ уровня HBsAg.

Заключение.

Мирклудекс В является безопасным и хорошо переносится HBsAg-позитивными пациентами, одновременно инфицированными HDV или неинфицированными HDV. Ингибирование проникновения HBV ассоциировано со снижением уровней ДНК HBV и РНК HDV и улучшением биохимических показателей активности заболевания. Эффект усиливался при применении комбинированной Мирклудекс В/ПЭГ-IFN α -терапии, в этом случае полная элиминация РНК HDV имела место более чем у 70% пациентов. Снижение уровня РНК HDV в сыворотке свидетельствует об уменьшении количества продуцирующего вирус клеток при обработке ингибитором проникновения в клетку на основе пре-S1, который не оказывает прямого воздействия на вирусную репликацию. В этом опыте продемонстрировано синергетическое действие ингибитора на основе пептида пре-S1 и интерферона на уровне РНК HDV. Это действие должно транслироваться в долговременное подавление вируса также и в случае HBV, и, в конечном итоге, приводить к полной элиминации вируса. Таким образом, выявленное снижение уровня РНК HDV и, следовательно, элиминацию вируса можно рассматривать как показатель эффективного лечения гепатита D, которое, как ожидается, должно приводить к снижению HBsAg и эффективному лечению гепатита В при большей продолжительности лечения.

Пример 5. Фаза 2 клинического опыта по оценке комбинированной терапии хронической HBV-инфекции с использованием Мирклудекса В и пэгилированного IFN α .

Цель:

Целью клинического опыта является оценка безопасности и переносимости, а также противовирусной эффективности Мирклудекса В в комбинации с пэгилированным интерфероном альфа (ПЭГ-IFN α) на пациентах с хронической HBV-инфекцией. В частности, изучают воздействия на вирусологические параметры, включая снижение уровня и элиминацию HBsAg.

Методология:

Группа 1: Пэгилированный интерферон.

Группа 2: Пэгилированный интерферон с 2 мг Мирклудекса В.

Группа 3: Пэгилированный интерферон в комбинации с 5 мг Мирклудекса В.

Группа 4: Пэгилированный интерферон в комбинации с 10 мг Мирклудекса В.

Лечение с использованием комбинации Мирклудекса В и пэгилированного интерферона следует осуществлять в течение 24 недель, после чего в течение 24 недель проводить монотерапию с использованием Мирклудекса В. Комбинация должна приводить к повышению эффективности интерферона и уменьшению продолжительности лечения (48-недельные периоды являются стандартными при лечении с использованием интерферонов).

Пример 6. Фаза 2 клинического опыта по оценке комбинированной терапии хронической HBV-инфекции с использованием Мирклудекса В и нуклеозидных/нуклеотидных аналогов.

Установлено, что Мирклудекс В не влияет на уровни HbsAg *in vivo* (клинические опыты по оценке монотерапии с использованием Мирклудекса В). Лечение с помощью нуклеозидных/нуклеотидных аналогов приводило к сероконверсии HBsAg у очень незначительного количества пациентов (у 4% подвергавшихся лечению тенофовиrom пациентов после двух лет лечения и у еще меньшего количества при применении других лекарственных средств). Следовательно, не является очевидным, что нуклеозидные/нуклеотидные аналоги могут повышать воздействие Мирклудекса В на вызываемую HBV или HDV инфекцию с точки зрения снижения уровней HBsAg и, в конечном итоге, достижения элиминации HBsAg, т.е. конечной цели терапии HBV.

Цель:

Целью клинического опыта является оценка безопасности и переносимости, а также противовирусной эффективности Мирклудекса В в комбинации с нуклеозидным аналогом (энтекавир) или нуклеотидным аналогом (тенофовир) на пациентах с хронической HBV-инфекцией. В частности, изучают воздействия на вирусологические параметры, включая снижение уровня и элиминацию HBsAg.

Методология:

Группа 1: Нуклеозидный или нуклеотидный аналог.

Группа 2: Нуклеозидный или нуклеотидный аналог в комбинации с 2 мг Мирклудекса В.

Группа 3: Нуклеозидный или нуклеотидный аналог в комбинации с 5 мг Мирклюдекса В.

Группа 4: Нуклеозидный или нуклеотидный аналог в комбинации с 10 мг Мирклюдекса В.

Введение действующих веществ, входящих в указанную выше комбинацию, осуществляют одновременно.

Могут быть проведены отдельные опыты на не подвергавшихся ранее лечению ("наивных") пациентах и на пациентах, которым ранее уже вводили нуклеозидный или нуклеотидный аналог.

Следует изучить предварительное лечение Мирклюдексом В до начала лечения с помощью нуклеозидного или нуклеотидного аналога, и/или последующее лечение Мирклюдексом после окончания лечения с помощью нуклеозидного или нуклеотидного аналога.

Пример 7. Фаза 2 клинического опыта по оценке комбинированной терапии хронической HDV-инфекции с использованием Мирклюдекса В и пэгилированного IFN α .

Цель:

Целью клинического опыта является оценка безопасности и переносимости, а также противовирусной эффективности Мирклюдекса В в комбинации с пэгилированным интерфероном альфа (ПЭГ-IFN α) на пациентах с хронической HDV-инфекцией. В частности, изучают воздействия на вирусологические параметры, включая снижение уровня РНК HDV, включая снижение уровня и элиминацию HBsAg.

Методология:

Группа 1: Пэгилированный интерферон.

Группа 2: Пэгилированный интерферон в комбинации с 2 мг Мирклюдекса В.

Группа 3: Пэгилированный интерферон в комбинации с 5 мг Мирклюдекса В.

Группа 4: Пэгилированный интерферон в комбинации с 10 мг Мирклюдекса В.

Лечение с использованием комбинации Мирклюдекса В и пэгилированного интерферона следует осуществлять в течение 24 недель, после чего в течение 24 недель проводить монотерапию с использованием Мирклюдекса В. Комбинация должна приводить к повышению эффективности интерферона и уменьшению продолжительности лечения (48-недельные периоды являются стандартными при лечении с использованием интерферонов).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение ингибитора котранспортирующего Na⁺-таурохолат полипептида (NTCP) на основе пептида пре-S1 для лечения вызываемой HDV инфекции, гепатита D или хронического гепатита D у индивидуума, где указанное лечение включает комбинирование введение иммуномодулятора, где указанный иммуномодулятор представляет собой пэгилированный интерферон альфа, и где указанный ингибитор на основе пептида пре-S1 представляет собой N-миристоилглицил-L-треонил-L-аспарагинил-L-лейцил-L-серил-L-валил-L-пролил-L-аспарагинил-L-пролил-L-лейцилглицил-L-фенилаланил-L-фенилаланил-L-пролил-L-аспартил-L-гистидил-L-глутаминил-L-лейцил-L-аспартил-L-пролил-L-аланил-L-фенилаланил-глицил-L-аланил-L-аспарагинил-L-серил-L-аспарагинил-L-аспарагинил-L-пролил-L-аспартил-L-триптофанил-L-аспартил-L-фенилаланил-L-аспарагинил-L-пролил-L-аспарагинил-L-лизил-L-аспартил-L-гистидил-L-триптофанил-L-пролил-L-глутамил-L-аланил-L-аспарагинил-L-лизил-L-валилглицинамид или его ацетат.

2. Применение по п.1, при котором стандартная доза ингибитора на основе пептида пре-S1 составляет 2, 5 или 10 мг и стандартная доза интерферона составляет 180 мкг.

3. Применение по п.1 или 2, при котором указанный интерферон представляет собой пэгилированный интерферон альфа 2a или пэгилированный интерферон альфа 2b.

4. Применение по любому из пп.1-3, при котором указанный ингибитор на основе пептида пре-S1 и указанный интерферон вводят указанному индивидууму в виде композиции или комбинации.

5. Применение по любому из пп.1-4, согласно которому указанный ингибитор NTCP и/или указанный интерферон вводят в течение 12 недель, 24 недель, 36 недель, 48 недель, 60 недель, 1 года, 1,1 года, 1,2 года, 1,3 года, 1,4 года, 1,5 года, 1,6 года, 1,7 года, 1,8 года, 1,9 года, или 2,0 лет, или 3 лет, или 4 лет или дольше.

6. Применение по любому из пп.1-5, согласно которому указанный ингибитор NTCP и/или указанный интерферон вводят парентерально, предпочтительно внутривенно или подкожно.

7. Применение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что указанный индивидуум представляет собой человека.

8. Способ лечения вызываемой HDV инфекции, гепатита D или хронического гепатита D у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму в эффективном количестве ингибитора котранспортирующего Na⁺-таурохолат полипептида (NTCP) на основе пептида пре-S1 для лечения HDV инфекции, гепатита D или хронического гепатита D у указанного индивидуума в виде композиции или комбинации с иммуномодулятором, где указанный иммуномодулятор представляет собой пэгилированный интерферон альфа, и где ингибитор на основе пептида пре-S1 представляет собой N-миристоилглицил-L-треонил-L-аспарагинил-L-лейцил-L-серил-L-валил-L-пролил-L-аспарагинил-L-пролил-L-лейцилглицил-L-фенилаланил-L-фенилаланил-L-пролил-L-аспартил-L-гистидил-L-глутаминил-L-лейцил-L-аспартил-L-

пролил-L-аланил-L-фенилаланил-глицил-L-аланил-L-аспарагинил-L-серил-L-аспарагинил-L-аспарагинил-L-пролил-L-аспартил-L-триптофанил-L-аспартил-L-фенилаланил-L-аспарагинил-L-пролил-L-аспарагинил-L-лизил-L-аспартил-L-гистидил-L-триптофанил-L-пролил-L-глутамил-L-аланил-L-аспарагинил-L-лизил-L-валилглицинамид или его ацетат.

9. Способ по п.8, согласно которому стандартная доза ингибитора на основе пептида пре-S1 составляет 2, 5 или 10 мг и стандартная доза интерферона составляет 180 мкг.

10. Способ по п.8 или 9, согласно которому указанный интерферон представляет собой пэгилированный интерферон альфа 2а или пэгилированный интерферон альфа 2b.

11. Способ по любому из пп.8-10, где указанный способ включает введение ингибитора NTCP и/или указанного интерферона в течение 12 недель, 24 недель, 36 недель, 48 недель, 60 недель, 1 года, 1,1 года, 1,2 года, 1,3 года, 1,4 года, 1,5 года, 1,6 года, 1,7 года, 1,8 года, 1,9 года или 2,0 лет, или 3 лет, или 4 лет или более.

12. Способ по любому из пп.8-11, где указанный способ включает введение ингибитора NTCP и/или указанного интерферона парентерально, предпочтительно внутривенно или подкожно.

13. Способ по любому из пп.8-12, согласно которому указанный индивидуум представляет собой человека.

14. Комбинация для лечения вызываемой HDV инфекции, гепатита D или хронического гепатита D у индивидуума, состоящая из ингибитора котранспортирующего Na⁺-таурохолат полипептида (NTCP) на основе пептида пре-S1 в эффективном количестве и иммуномодулятора в эффективном количестве, где указанный иммуномодулятор представляет собой пэгилированный интерферон альфа, и где указанный ингибитор на основе пептида пре-S1 представляет собой N-миристоилглицил-L-треонил-L-аспарагинил-L-лейцил-L-серил-L-валил-L-пролил-L-аспарагинил-L-пролил-L-лейцилглицил-L-фенилаланил-L-фенилаланил-L-пролил-L-аспартил-L-гистидил-L-глутаминил-L-лейцил-L-аспартил-L-пролил-L-аланил-L-фенилаланил-глицил-L-аланил-L-аспарагинил-L-серил-L-аспарагинил-L-аспарагинил-L-пролил-L-аспартил-L-триптофанил-L-аспартил-L-фенилаланил-L-аспарагинил-L-пролил-L-аспарагинил-L-лизил-L-аспартил-L-гистидил-L-триптофанил-L-пролил-L-глутамил-L-аланил-L-аспарагинил-L-лизил-L-валилглицинамид или его ацетат.

15. Комбинация по п.14, отличающаяся тем, что стандартная доза ингибитора на основе пептида пре-S1 составляет 2, 5 или 10 мг и стандартная доза интерферона составляет 180 мкг.

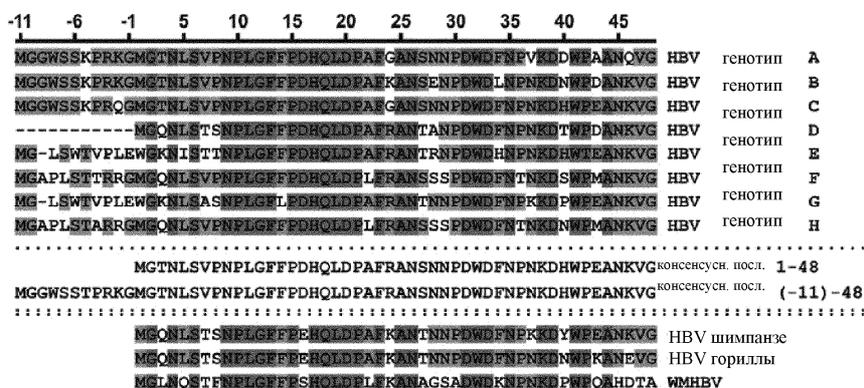
16. Комбинация по п.14 или 15, отличающаяся тем, что указанный интерферон представляет собой пэгилированный интерферон альфа 2а или пэгилированный интерферон альфа 2b.

17. Комбинация по любому из пп.14-16, отличающаяся тем, что указанный ингибитор NTCP и/или указанный интерферон предназначены для введения в течение 12 недель, 24 недель, 36 недель, 48 недель, 60 недель, 1 года, 1,1 года, 1,2 года, 1,3 года, 1,4 года, 1,5 года, 1,6 года, 1,7 года, 1,8 года, 1,9 года, или 2,0 лет, или 3 лет, или 4 лет или более.

18. Комбинация по любому из пп.14-17, отличающаяся тем, что указанный ингибитор NTCP и/или указанный интерферон предназначены для парентерального введения, предпочтительно внутривенного или подкожного введения.

19. Комбинация по любому из пп.14-18, отличающаяся тем, что указанный индивидуум представляет собой человека.

20. Комбинация по любому из пп.14-19, отличающаяся тем, что указанная комбинация представляет собой композицию.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2