

KIVONAT

**Eljárás hepatitis C vírusfertőzés kezelésére eredménytelenül
kezelt betegek esetében**

A találmány eljárásokat biztosít az olyan HCV-fertőzött egyének kezelésére, akiket IFN- α -val – amely nem valamely mesterséges interferon (CIFN) – eredménytelenül kezeltek, vagy akiknek az INF- α -val – amely nem valamely mesterséges interferon (CIFN) – történő kezelés megszüntetését követően az állapotukban visszaesés következik be. Az eljárások általában olyan kezelési módot foglalnak magukban, amely egy első CIFN adagolási módból, és egy ezután következő második CIFN adagolási módból áll. A ribavirint legalább a második adagolási móddal együtt adagoljuk.

8-2.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

78.470/SZE

Eljárás hepatitis C vírusfertőzés kezelésére eredménytelenül kezelt betegek esetében

A találmány vírusfertőzések kezelésére vonatkozik, különösen a hepatitis C vírus fertőzés kezelésére.

A hepatitis C vírus(HCV)-fertőzés a leggyakoribb krónikus vérrel terjedő fertőzés az USA-ban. Bár az új esetek száma csökken, a krónikus fertőzésben szenvedők száma mégis jelentős, a betegségeket ellenőrző központok becslése szerint az USA-ban 3,9 millió (1,8%) fertőzött személyt tartanak nyilván. Az Egyesült Államokban felnőttek esetében a krónikus májbetegség egytizede vezet halálozáshoz, ez évente kb. 25000 halálesetet jelent, illetve az összes haláleset hozzávetőlegesen 1%-át. A tanulmányok azt mutatják, hogy a krónikus májbetegség 40%-a HCV-eredetű, amely a becslések szerint évente 8000-10000 halálesetet eredményez. Felnőttek esetében a HCV-vel összefüggő utolsó stádiumban lévő májbetegség a leggyakoribb indikációja a májátültetésnek.

A krónikus HCV-fertőzés nagy gyakorisága lényeges népességügyügyi jelentőséggel bír a krónikus májbetegségek jövőbeni alakulása szempontjából az Egyesült Államokban. A nemzeti egészségügyi és táplálkozástani tanulmányból (NHANES III) származó adatok azt mutatják, hogy az 1960-as évek végétől az 1980-as évek elejéig terjedő időszakban az új HCV-fertőzések aránya nagymértékben növekedett, főképpen a 20 és 40 év közötti lakosság körében. Becslések szerint a 20 vagy annál több éven keresztül fennálló HCV-fertőzésben szenvedő személyek száma 1990-től 2015-ig 750000-ről a négyszeresére, azaz 3000000 fölé fog emel-

kedni. A 30 illetve 40 éve fertőződött személyek aránya még ennél is nagyobb mértékű lehet. Mivel a HCV-hez kapcsolódó krónikus májbetegségek kockázata függ a fertőzés időtartamától, a cirrhosis (májzsugorodás) kockázata progresszíven nőni fog, azoknál a betegeknél, akik több mint 20 éve fertőzöttek, aminek következtében jelentősen emelkedik a cirrhosis-függő morbiditás és mortalitás azon betegek esetében, akik 1965 és 1985 között fertőződtek meg.

A krónikus hepatitis C vírusfertőzés elleni antivirális terápia az elmúlt több mint tíz évben gyorsan fejlődött, és a kezelés hatékonyságában lényeges javulás látható. Ugyanakkor, még a pegilált IFN- α -t és ribavirint alkalmazó kombinált terápia esetében is a betegek 40-50%-ánál eredménytelen marad. Ezeket a betegeket általában „eredménytelenül kezelt” betegeknek nevezik, és vagy un. „nem reagálók” (azokat a betegeket nevezzük nem reagálóknak, akikben a vírustiter a kezelés teljes időtartama alatt magas marad) vagy un. „visszaesők” (azokat a betegeket nevezzük visszaesőknek, akikben a vírustiter a kezelés kezdetén csökken, de ezt követően akár a terápia alatt, vagy annak végén emelkedik). Az ilyen betegek számára gyakorlatilag nincsen terápiás alternatíva. Különösen azoknak a betegeknél, akiknek a májbiopsziás vizsgálat alapján előrehaladott fibrózist vagy májzsugorodást diagnosztizáltak jelentős rizikójuk van komoly májbetegségek kialakulására, melyek közé tartozik az ascites, sárgaság, különböző vérzések, encephalopathia, és a progresszív májelégtelenség, valamint kifejezetten nagy a kockázatuk májsejtes daganat kialakulására.

Az I típusú interferonok citokinek, amelyek antivirális és antiproliferatív aktivitást mutatnak. A I típusú interferonok magukban foglalják az interferon- α -t (IFN- α) és az interferon- β -t. Az IFN-

α magában foglalja a természetben előforduló IFN- α -t, a természetben előforduló TNF- α -származékokat, és a mesterséges IFN- α -t. Az antivirális terápiákban alkalmazott természetben előforduló IFN- α IFN- α 2a-t és IFN- α 2b-t tartalmaz. A természetben előforduló IFN- α -származékokat, pl. a PEG-ilált IFN- α -kat szintén alkalmazzák antivirális terápiás célra.

A mesterséges IFN- α -k (IFN-con; IFN-alfacon; CIFN) szintetikus, természetben nem előforduló I típusú IFN- α -k. Mesterséges interferon alfák körébe tartozik az IFN-con₁, IFN-con₂, és az IFN-con₃. *In vitro* tanulmányokban, amelyekben összehasonlították a rekombináns CIFN relatív antivirális, antiproliferatív, és természetes killersejt aktivitását leukocita vagy más rekombináns I-típusú interferonok ilyen aktivitásaival, arról számolnak be, hogy a többekhez viszonyítva a CIFN szignifikánsan nagyobb aktivitással rendelkezik. Mások beszámolója szerint a CIFN, amennyiben alfa interferonokkal kezelhető betegségek gyógyítására alkalmazzuk, nem okoz olyan mértékű mellékhatásokat, mint az alfa interferonok. Szintén beszámoltak arról, hogy a CIFN nagyobb dózisokban is alkalmazható 3-5 alkalommal naponta, amelynek eredményeként a terápiás előnyök fokozódnak, anélkül, hogy a nem kívánt mellékhatások gyakorisága vagy súlyossága jelentősen megnőne.

Még a napjainkban elérhető terápiák figyelembevételével is szükség van továbbfejlesztett terápiás módszerekre az eredménytelenül kezelt betegek számára. Jelen találmány ezt a szükségletet célozta meg.

Irodalmak:

US 5,980,884 sz. USA-beli szabadalmi leírás, *Farmacia Clinica* (Spain) **14**(5): 324-331 (1997. június); Bailly F. és munkatársai, *Nephrol. Dial. Transplantant.* **11**(suppl.4):56-57 (1996);

Bizollon, T. és munkatársai, *Hepatology*. **26**:500-504 (1997); Brilliante, S. és munkatársai, *J. Hepatology*. **23**(suppl. 2):13-16 (1995); Camps, J. és munkatársai, *J. Hepatology*. **19**:408-412 (1993); Davis, G. L. és Lau, J. *Hepatology*. **26**(suppl. 1):122S-127S (1997. 09.); Davis, G. L. *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* **23**(3):603-613 (1994); Dusheinko, G. M. és munkatársai, *Br. Med. J.* **312**:357-364 (1996); Fried, M. W., *Med. Clinic. N. Amer.* **80**(5):957-972 (1996); Lidsay, K., *J. Hepatology*. **26**(suppl. 1):71S-77S (1997. 09.); Mazzaferro, V. és munkatársai, *Transplant. Proc.* **29**:519-521 (1997); McHutchinson, J. *Hepatology*. **26**(2):505-506 (1997. 08.); Merican, M. I. *Med. J. Malaysia* **47**(3):158-159 (1992); Poupon, R. és Serfaty, L., *Bull. Acad. Natle. Med.* **180**(6):1279-1289 (1996); Reichard, O., *Scand. J. Infect. Dis. (suppl. 95)*:1-56 (1994); Saraco, G. és Rizzetto, M., *Drugs* **53**(1):74-85 (1997); Schalm, S. W. és Brouwer, J. T., *Scand. J. Gastroenterol.* **223**:46-49 (1997); Schalm, S. W. és munkatársai, *Dig. Dis. Sci.* **41**(12):131S-134S (1996. 12.); Scotto, G., és munkatársai, *Ital. J. Gastroenterol.* **28**(505:511) (1996); Scotto, G., és munkatársai, *J. Chemother.* **7**(1):58-61 (1995); Theodor, E., és Regev, A., *Harefuah* **132**(6):402-403, 447 (1997); Thomas, H. C. és munkatársai, *Drugs* **52**(suppl. 2):1-8 (1996); Tillmann, H. és Manns, M., *Kidney Blood Press. Res.* **19**(3-4):215-219 (1996); Tong, M. és munkatársai, *J. Gastroenterol. Hepatology*. **9**:587-591 (1994); Trepo, C. és munkatársai, *Nephrol. Dial. Transplant.* **11**(suppl. 4):62-64 (1996); Weiss, R. és Ostrom-Ram, T. *Vet. Microbiol.* **20**:255-265 (1989); Chemello, L. és munkatársai, *J. Hepatology*. **23**(suppl. 2):8-12 (1995); main, J., *J. Hepatology*. **23**(suppl. 2):32-36 (1995); Schalm, S. W. és munkatársai, *J. Hepatology*. **26**:961-966 (1997. 05.); Sherlock, S., *J. Hepatology*. **23**(suppl. 2):3-7 (1995); Braconier, J. és munkatársai, *Scand. J. Infect. Dis.* **27**:

325-329 (1995); Brillanti, S. és munkatársai, *Gastroenterol.* **107**:812-817 (1994); Chemello, L. és munkatársai, *J. Hepatol.* **21**(suppl. 1):12, kivonatszám: GS 5/29 (1994); Cohen, J. *Science* **285**:26-30 (1999. 07. 02.); Lai, M-Y. és munkatársai, *Gastroenterol.* **111**:1307-1312 (1996); McHutchinson, J. G. és munkatársai, *N. Eng. Med.* **339**(21):1485-1491 (1998); Poynard, T. és munkatársai *The Lancet* **325**(9138):1426-1432 (1998); Schvarcz, R. és munkatársai, *J. Hepatol.* **23**(suppl. 2):17-21 (1995); és Schvarcz, R. és munkatársai, *J. Med. Virol.* **46**(1):43-47 (1995).

Melian és Plosker (2001) *Drugs* 61:1-31; Heathcote és munkatársai, (1998) *Hepatol.* 27:1136-1143; Heathcote és munkatársai, (1999) *Hepatol.* 30:562-566; Sjögren és munkatársai, (2000. 04. 30.) *35th Annual Meeting of the European association for the Study of the Liver* Rotterdam; Chow és munkatársai, (1998) *Hepatol.* 27:1144-1148; Chemello és munkatársai, (1997) *C. Gastroenterol.* 113: 1654-1659; Davis és munkatársai, (1998) *N. Engl. J. Med.* 339:1493-1499; Kaiser és munkatársai (2001. 04. 20.) *36th Annual Meeting of the European association for the Study of the Liver*, Prága; Sjögren (2001. 04. 20.) *36th Annual Meeting of the European association for the Study of the Liver*, Prága.

A találmány eljárásokat biztosít az olyan HCV-fertőzött egyének kezelésére, akiket IFN- α -val – amely nem valamely mesterséges interferon (CIFN) – eredménytelenül kezeltek, vagy akiknek az INF- α -val – amely nem valamely mesterséges interferon (CIFN) – történő kezelés megszüntetését követően az állapotukban visszaesés következik be. Az eljárások általában egy adagolási módot tartalmaznak, amely magában foglalja a CIFN és a ribavirin egy meghatározott dózisának adagolását egy adott időtartamon ke-

resztül, amely adagolási mód hatékony a betegekben egy hosszan tartó vírusválasz elérésére.

Az „eredménytelenül kezelt” kifejezés a találmány szerint általában azokra a HCV-fertőzött betegek vonatkozik, akik a korábbi HCV terápiára nem reagáltak (un. „nem ragálók”) vagy akik a korábbi terápia elején reagáltak, de akikben a terápiás válasz nem volt fenntartott (un. „visszaesők”). A korábbi terápia általában IFN- α monoterápiával vagy IFN- α kombinált terápiával történő kezelést foglalhat magában, ahol a kombinált terápia IFN- α és valamely antivirális szer, úgymint ribavirin adagolásából állhat.

A „nem CIFN IFN- α terápia” és az „IFN- α terápia, amely más mint CIFN” kifejezések a leírásban a korábbi IFN- α terápiával kapcsolatosan egymással felcserélhetőek, és bármely olyan IFN- α -alapú terápiára vonatkoznak, amelyek a CIFN adagolását magában foglaló terápiáktól, mely magában foglalja az IFN- α monoterápiát és az IFN- α kombinált terápiát (pl. IFN- α és egy antivirális szer, úgymint ribavirin), különböznek.

A „nem CIFN IFN- α ” és az „IFN- α , amely más, mint CIFN” kifejezések a leírásban a korábbi IFN- α terápiával kapcsolatosan egymással felcserélhetőek, és olyan IFN- α -ra vonatkoznak, amely nem mesterséges CIFN és magukban foglalják, de nem korlátozó jelleggel, az IFN- α 2a-t, IFN- α 2c-t, természetben előforduló IFN- α keverékeket, pl. IFN- α n1, és IFN- α n3; és származékokat, pl. az előbbiek során említett PEG-ilált származékokat. A kifejezés határozottan kizárja az alábbiakban definiált mesterséges IFN- α -t.

A „mesterséges IFN- α ” kifejezés (amellyel felcserélhetőek e leírásban a „CIFN” és az „IFN-alfa con” kifejezések) kimondottan a szintetikus interferonokra vonatkozik, melyek körébe tartozik az

IFN-con₁, IFN-con₂, IFN-con₃, és ezek származékai, pl. a PEG-ilált származékok. A CIFN PEG-ilált származékai a szakirodalomban ismert módszerekkel előállíthatók (ld. Pl. az 5,985,265; 5,382,657; 5,559,213; és a 6,177,074 sz. USA-beli szabadalmi leírásokat).

A „korai vírusválasz” kifejezés a találmány szerint felcserélhető a „kezdeti vírusválasz” kifejezésre és arra az esetre vonatkozik, amikor a vírustiter kb. 24 óra, kb. 48 óra, kb. 2 napon belül vagy kb. 1 héttel a HCV-fertőzés kezelésének a megkezdése után lecsökken.

A „hosszan tartó vírusválasz” (SVR; „hosszan tartó válasz” vagy „tartós válasz”-nak szintén nevezhető) kifejezés a találmány szerint az egyén HCV-fertőzés kezelésére adott válaszát jelenti szérumban HCV titerben kifejezve. A „hosszan tartó vírusválasz” általában a beteg szérumban talált nem detektálható HCV RNS-re vonatkozik (pl. kevesebb, mint kb. 500, kevesebb, mint kb. 200 vagy kevesebb, mint kb. 100 génom-másolat/ milliliter szérumban) legalább kb. egy hónappal, legalább kb. két hónap, legalább kb. három hónappal, legalább kb. négy hónappal, legalább kb. öt hónappal, legalább kb. hat hónappal a kezelés beszüntetése után.

A „kezelés”, „kezelt”, stb. kifejezések a kívánt farmakológiai és/vagy fiziológiai hatás elérésére vonatkoznak. A hatás a betegség vagy a tünetek teljes vagy részleges megelőzése szempontjából lehet profilaktikus és/vagy a betegség és/vagy a betegségnek tulajdonítható káros hatások részleges vagy teljes gyógyítása szempontjából lehet terápiás. A „kezelés” kifejezés a találmány szerint bármely emlősön, különösen emberen végzett kezelést foglalja magában, és magában foglalja: (a) a betegség megelőzését olyan betegek esetében, akik az adott betegségre hajlamosak, de még e be-

tegséget nem diagnosztizálták náluk; (b) a betegség gátlását, vagyis a betegség kifejlődésének a megfékezését; és (c) a betegség enyhítését, vagy a betegség visszafejlődésének a kiváltását.

Az „egyén”, „gazdaszervezet”, „alany” és a „beteg” kifejezés a találmány szerint egymással felcserélhetők és emlősre vonatkoznak, melyek közé tartoznak, de nem korlátozó jelleggel, a főemlősök, beleértve az emberszabásúakat és az embereket, melyek közül különösen lényegesek az emberek.

A találmány további részletezése előtt, kézenfekvő, hogy a találmány nem korlátozódik az általunk leírt megvalósítási módokra, mivel azok természetesen változhatnak. Úgyszintén köztudott, hogy a leírásban használt terminológia csupán az adott megvalósítási módok leírását szolgálja, és nem korlátozza a találmány körét, mivel az oltalmi kört csakis az igénypontsorozat szabja meg.

Azokban az esetekben, ahol az értékeket intervallumban adtuk meg, magától értetődik, hogy mindegyik közbenső érték az intervallum felső és alsó határértékei között, az alsó limitegység egytizede, hacsak a szövegben nincs egyértelműen más megadva, és bármely szélső vagy közbenső érték ebben az adott tartományban beletartozik a találmány körébe. E kisebb tartományok felső és az alsó határértékei egymástól függetlenül beletartozhatnak e kisebb tartományokba, és szintén beletartoznak a találmány körébe, hacsak nincs valamilyen speciálisan kizárt határérték az adott tartományban. Ha a meghatározott tartomány egy vagy mindegyik határértéket tartalmazza, azok a tartományok, amelyekből ezek a határértékek kívül esnek, szintén a találmány részét képezik.

Hacsak nincs más megadva, a leírásban használt valamennyi technikai és tudományos kifejezésnek ugyanaz a jelentése, mint ami a találmányhoz tartozó valamelyik szakirodalomból ismert. Bár

némely, a leírtakhoz hasonló, vagy azonos eljárás és anyag a találmány alkalmazása vagy vizsgálata során szintén felhasználható, az előnyös eljárások és anyagok az itt megadottak. A leírásban közölt minden publikáció és a publikációkban szereplő eljárások és/vagy anyagok a technika állásához tartoznak.

Megjegyzendő, hogy a leírásban és az igénypontosorozatban használt határozott és határozatlan névelők és az „és” „kötőszó” többes számot foglal magában, hacsak a szövegben egyértelműen nincs más megadva. Ily módon, pl. az „egy dózis” kifejezés az ilyen dózisok összességét jelenti és „az eljárás” kifejezés egy vagy több eljárásra is vonatkozik és azonos azokkal, amelyek a szakirodalomban ismertek, és így tovább.

A leírásban tárgyalt publikációk kizárólag azok, amelyek a jelen szabadalmi bejelentés bejelentési napja előtt nyilvánosságra jutottak. Semmit sem értelmезünk elfogadottnak, ami arra vonatkozik, hogy jelen találmányt nem illeti meg az, hogy időben megelőzze az ilyen publikációkat a korábbi találmány jogcímén. Ezenkívül, a közzétételek napjai különbözhetnek a tényleges közzétételi napoktól, amelyek hatálybalépése egymástól független.

A találmány eljárásokat biztosít az olyan HCV-fertőzött egyének kezelésére, akiket IFN- α -val – amely nem valamely mesterséges interferon (CIFN), eredménytelenül kezeltek – vagy akiknek az INF- α -val – amely nem valamely mesterséges interferon (CIFN) – történő kezelés megszüntetését követően az állapotukban visszaesés következik be. Az eljárások általában a CIFN és a ribavirin egy meghatározott dózisának adagolását foglalják magukban egy adott időtartamon keresztül. Valamely CIFN dózist és ribavirin dózist egy adott időtartamig jelenti a leírásban az „adagolási mód”

vagy „kezelési mód” kifejezés. A találmány szerinti adagolási móddal a kezelt betegekben egy hosszan tartó vírusválasz érhető el.

A CIFN dózisa általában kb. 3 µg és kb. 15µg közötti vagy kb. 9 µg és 15 µg közötti.

A CIFN dózist általában naponta, másnaponta, hetente háromszor, vagy lényegében folyamatosan adagoljuk.

A CIFN dózist egy adott időtartamig adagoljuk, amely időtartam lehet pl. legalább kb. 24 hét és legalább kb. 48 hét közötti, vagy hosszabb.

A CIFN első adagolási módja (adott esetben ribavirinnel együtt adagolva) eredményesen csökkenti a vírustitert a kezelés előtti vírustiterhez hasonlítva egy alacsony vírustiter értékig, pl. legalább kb. 0,5 log; legalább kb. 1,0 log; legalább kb. 1,5 log; legalább kb. 2,0 log; legalább kb. 2,5 log; legalább kb. 3,0 log; legalább kb. 3,5 log; legalább kb. 4,0 log; legalább kb. 4,5 log; legalább kb. 5,0 log csökkenést érünk el első adagolási mód végén.

A CIFN dózis (ribavirinnal kombinálva) a fent említett kezelési időtartamig adagolva eredményesen csökkenti a vírustitert a nem mérhető szintre, pl. kb. 500 genom-másolat/ml szérumban lévő kevesebb, mint 200 vagy kb. 200 genom-másolat/ml szérumban lévő kevesebb, mint 100 vagy kb. 100 genom-másolat/ml szérumban lévő értékig.

A CIFN és a ribavirin kombináció hatása tartós választ eredményez (hosszan tartó hatásként is nevezzük), pl. azt tapasztaljuk, hogy a betegek szérumban nem mérhető a HCV RNS legalább kb. egy hónap, legalább kb. két hónap, legalább kb. három hónap, legalább kb. négy hónap, legalább kb. öt hónap, vagy legalább kb. hat hónap időtartammal a fent leírt CIFN + ribavirin ke-

zelés beszüntetését követően.

A CIFN-et egy hozzáadott antivirális szerrel kombinálva adagoljuk. Az antivirális szert jellegzetesen a CIFN adagolásának teljes időtartama alatt adagoljuk. Az antivirális szer adagolható egyidejűleg külön készítményben; egyidejűleg egy azonos készítményben; adagolhatjuk külön készítményben és kb. 48 órán, kb. 36 órán, kb. 24 órán, kb. 16 órán, kb. 12 órán, kb. 8 órán, kb. 4 órán, kb. 2 órán, kb. 1 órán, kb. 30 percen, vagy kb. 15 percen vagy kevesebb időn belül. Abban az esetben, ha CIFN és az antivirális szer külön készítményekből szabadul fel, a CIFN és az antivirális szer felszabadulása történhet azonos vagy különböző módon. Az antivirális szer felszabadulhat a CIFN-el azonos vagy eltérő adagolási módban.

Az egyik megvalósítási mód szerint a betegeket CIFN és ribavirin kombinációjával kezeljük. A ribavirin, 1- β -D-ribofuranozil-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid, beszerezhető az ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif., és a Merck Index 11. kiadása 8199 sz. vegyületként közli. A vegyület előállítását és készítményé alakítását a 4,211,771 sz. USA-beli szabadalmi leírás ismerteti. A találmány magában foglalja a ribavirin-származékok felhasználását is (ld. pl. 6,277,831 sz. USA-beli szabadalmi leírást). A ribavirin adagolható orálisan kapszula vagy tabletta formájában, illetve azonos vagy különböző adagolási formában és azonos vagy különböző módon, mint a CIFN. Természetesen egyéb elérhető gyógyszer-adagolási típusok is megfontolhatók, úgymint orrspray, transzdermális készítmény, kúp, nyújtott hatóanyag-felszabadulású forma, stb. Bármely adagolási forma felhasználható azzal a feltétellel, hogy a megfelelő dózisok felszabadulása a hatóanyag károsodása nélkül megy végbe.

A ribavirint általában kb. 400 mg és kb. 1200 mg közötti, kb. 600 mg és kb. 1000 mg közötti, vagy kb. 700 mg és kb. 900 mg közötti mennyiségben adagoljuk naponta. Számos megvalósítási mód esetén a ribavirint a CIFN terápia teljes ideje alatt adagoljuk. Egy másik megvalósítási mód szerint a ribavirint csak a kezelési idő első periódusában adagoljuk. Egy további megvalósítási mód szerint a ribavirint csak a második kezelési időperiódusban adagoljuk.

Példaként, és nem korlátozó jelleggel, a kezelési módok az alábbiak.

1. kezelési mód: 3 µg CIFN hetente háromszor, 24 héten keresztül. A ribavirint naponta kb. 1000 mg és kb. 1200 mg közötti dózisban adagoljuk végig a kezelés ideje alatt.

2. kezelési mód: 9 µg CIFN hetente háromszor, 24 héten keresztül. A ribavirint naponta kb. 1000 mg és kb. 1200 mg közötti dózisban adagoljuk végig a kezelés ideje alatt.

3. kezelési mód: 15 µg CIFN hetente háromszor, 24 héten keresztül. A ribavirint naponta kb. 1000 mg és kb. 1200 mg közötti dózisban adagoljuk végig a kezelés ideje alatt.

4. kezelési mód: naponta 9 µg CIFN, 24 héten keresztül. A ribavirint naponta kb. 1000 mg és kb. 1200 mg közötti dózisban adagoljuk végig a kezelés ideje alatt.

5. kezelési mód: naponta 9 µg CIFN, 48 héten keresztül. A ribavirint naponta kb. 1000 mg és kb. 1200 mg közötti dózisban adagoljuk végig a kezelés ideje alatt.

6. kezelési mód: naponta 15 µg CIFN, 24 héten keresztül. A ribavirint naponta kb. 1000 mg és kb. 1200 mg közötti dózisban adagoljuk végig a kezelés ideje alatt.

7. kezelési mód: naponta 15 µg CIFN, 48 héten keresztül. A

ribavirint naponta kb. 1000 mg és kb. 1200 mg közötti dózisban adagoljuk végig a kezelés ideje alatt.

8. kezelési mód: naponta 9 µg CIFN hetente háromszor, 48 héten keresztül. A ribavirint naponta kb. 1000 mg és kb. 1200 mg közötti dózisban adagoljuk végig a kezelés ideje alatt.

9. kezelési mód: naponta 15 µg CIFN TIW (hetente háromszor), 48 héten keresztül. A ribavirint naponta kb. 1000 mg és kb. 1200 mg közötti dózisban adagoljuk végig a kezelés ideje alatt.

10. kezelési mód: naponta 18 µg CIFN TIW (hetente háromszor), 48 héten keresztül. A ribavirint naponta kb. 1000 mg és kb. 1200 mg közötti dózisban adagoljuk végig a kezelés ideje alatt.

A CIFN dozírozási módokhoz útmutató található, pl. a Balmori Melian and Plosker (2001) *Drugs* 61:1-31; 5,980,884 sz. USA-beli szabadalmi leírás; Kaiser és munkatársai, (2001. 04. 20.) *36th Annual Meeting of the European association for the Study of the Liver*, Prága; Bellobuono és munkatársai, (2001. 04. 20.) *36th Annual Meeting of the European association for the Study of the Liver*, Prága; European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMEA) Guidelines; U.S. Food and Drug Administration Guidelines.

IFN-alfa

A jelen eljárások abból állnak, hogy az eredménytelenül kezelt betegnek CIFN-et és ribavirint adagolunk egy meghatározott dózisban, amely eredményesen csökkenti a vírutitert, és hosszan tartó vírusválaszt idéz elő. Az eredménytelenül kezelt betegek körébe tartoznak a nem reagálók és a visszaesők, akik előzőleg IFN-α, amely CIFN-től eltérő, kezelésen estek át. Az ilyen korábbi kezelések körébe tartoznak a nem CIFN IFN-α monoterápiával, és a

nem C1FN IFN- α kombinált terápiával (pl. nem C1FN IFN- α plusz ribavirin) végzett kezelések.

A „nem C1FN interferon-alfa” kifejezés a leírásban IFN- α proteinekre vonatkozik, melyek nem C1FN-ek, és amelyek gátolják a vírusreplikációt és a sejtproliferációt, valamint modulálják az immunválaszt. A „nem C1FN interferon-alfa” kifejezés az alábbiakat foglalja magában: (1) bármely természetben előforduló IFN- α ; (2) rekombináns interferon alfa-2b, úgymint Intron-A interferon, amely beszerezhető a Schering Corporation, Kenilworth, NJ.; (3) rekombináns interferon alfa-2a, úgymint Roferon interferon, beszerezhető Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ.; (4) rekombináns interferon alfa-2C, úgymint Berofor alfa 2 interferon, beszerezhető a Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, Conn.; (5) interferon alfa-n1, természetes alfa interferonok tisztított keveréke, úgymint Sumiferon, beszerezhető Sumitomo, Japán vagy Wellferon interferon alfa-n1 (INS), beszerezhető a Glaxo-Wellcome Ltd., London, GB.; (6) interferon alfa-n3, természetes alfa interferonok keveréke, gyártja az Interferon Sciences és beszerezhető a Purdue Frederick Co., Norwalk, Conn., Alferon márkánéven.

A „nem C1FN IFN- α ” kifejezés szintén magába foglalja a nem C1FN IFN- α származékokat, amely származékok esetében módosultak egyes tulajdonságok, mint pl. a szérum felezési idő. A „nem C1FN IFN- α ” kifejezés ezért magában foglalja a glikozilált nem C1FN IFN- α -t; a polietilén-glikollal („PEG-ilált IFN- α ”) alkotott származékokat; stb. A PEG-ilált IFN- α -t és előállítását ismertetik az 5,382,657; 5,981,709; 5,824,784; 5,985,265; és az 5,951,974 sz. USA-beli szabadalmi leírások. A PEG-ilált IFN- α PEG-konjugátumokból és a fenti IFN- α molekulák valamelyikéből áll, melyek

körébe tartozik, de nem korlátozó jelleggel, a PEG konjugált interferon alfa-2a (Roferon interferon, beszerezhető Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ), interferon alfa-2b (Intron, Schering-Plough, Madison, NJ.), interferon alfa-2c (Berofor alfa 2 interferon, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Németország).

A „mesterséges IFN- α ” kifejezés (nevezzük „CIFN”-nek és „IFN-con”-nak is) CIFN-et foglal magában, mint pl. amiket a 4,897,471 és a 4,695,623 sz. USA-beli szabadalmi leírásban ismertetnek (pl. 7., 8. vagy a 9. példákban) és a speciális termékek beszerezhetők az Amgen Inc.-től (Infergen®, Amgen, Thousand Oaks, Calif.). A kifejezés felöleli, de nem korlátozó jelleggel, az IFN-con₁, IFN-con₂, IFN-con₃ aminosav-szekvenciákat, amelyeket a 4,695,623 és a 4,897,471 sz. USA-beli szabadalmi leírások ismertetnek. Az IFN-con-t kódoló DNS-szekvenciák a fent említett szabadalmi leírásokban közölt eljárásokkal vagy más standard módszerekkel szintetizálhatók.

További terápiás szerek

A találmány szerinti CIFN terápia más, HCV-től különböző betegségek és rendellenességek kezelésével kapcsolatban is végrehajtható olyan személyek esetében, akiknek HCV fertőzésük lehet. Ilyen betegségek körébe tartozik a humán immunhiányos betegség vírusa (HIV) által okozott fertőzés; rendellenességek, melyek közé tartoznak a HIV-fertőzéshez kapcsolódó rendellenességek, és magukban foglalják, de nem korlátozó jelleggel, a gombás fertőzéseket, a légzőrendszer fertőzéseit, szemfertőzéseket, a Kaposi-szarkómát, és ehhez hasonlókat.

A CIFN adagolható egy vagy több terápiás készítménnyel együtt (azaz egyidejűleg külön készítményben; egyidejűleg egy

azonos készítményben; adagolhatjuk külön készítményben és kb. 48 órán, kb. 36 órán, kb. 24 órán, kb. 16 órán, kb. 12 órán, kb. 8 órán, kb. 4 órán, kb. 2 órán, kb. 1 órán, kb. 30 percen, vagy kb. 15 percen vagy kevesebb időn belül). A kombinációban adagolható terápiás szerek körébe tartoznak, de nem korlátozó jelleggel, a gyulladásgátló, antivirális, gombaellenes, antimiko-bakteriális, antibiotikus, amoebicid, trichomonocid, analgetikus, antineoplasztikus, vérnyomáscsökkentő, antimikrobiális és /vagy szteroid hatóanyagok.

A találmány néhány megvalósítási módja szerint a betegeket IFB- α és egy vagy több alábbi hatóanyag kombinációjával kezeljük: béta-laktám antibiotikumok, tetraciklinek, kloramfenikol, neomicin, gramicidin, bacitracin, szulfonamidok, nitrofurazon, nalidixsav, kortizon, hidrokortizon, betametazon, dexametazon, fluokortolon, prednizolon, triamcinolon, indometacin, sulindac, aciklovir, amantadin, rimantadin, rekombináns oldható CD4 (rsCD4), anti-receptor antitestek (pl. rhinovírusok esetére), nevirapin, cidofovir (Vistid®), trinátrium-foszfonoformiát (Foscarnet®), famciklovir, penciklovir, valaciklovir, nukleinsav/replikáció inhibitorok, zidovudin (AZT, Retrovir®, didanosin (dideoxi-
inosin, ddl, Videx®, stavudin (d4T, Zerit®), zalcitabin (dideoxi-
citozin, ddC, Hivid®), nevirapin (Viramune®), lamivudin (Epivir®, 3TC), proteáz-gátlók, saquinadir (Ivirase®, Fortovase®), ritonavir (Norvir®), nelfinavir (Viracept®), efavirenz (Sustiva®), abacavir (Ziagen®), amprenavir (Agenerase®), indinavir (Crixivan®), ganciklovir, AzDU, delaviridin (Rescriptor®), kaletra, trizivir, rifampin, klatriomicin, eritropoietin, kolonia-stimuláló faktorok (G-CSF és GM-CSF), nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok, nukleozid inhibitorok, adriamicin, fluorouracil, metotrexát, aszpara-

gináz, és ezek kombinációi.

Készítmények és adagolási módok

A CIFN-t és a ribavirint a betegeknek általában a készítményekben (pl. egy készítményben vagy külön-külön készítményekben) gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokkal együtt adagoljuk. A gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagok széles körben ismertek a szakirodalomban és ezért részletes megtárgyalásukra e leírásban nincs szükség. Gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokat bőségesen ismertetnek különféle publikációkban, melyek közé tartoznak, pl. A. Gennaro (2000) „Remington: The Science and Practise of Pharamcy”, 20. kiadás, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel és munkatársai, 7. kiadás, Lippincott, Williams, & Wilkins; és a Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe és munkatársai, 3. kiadás, Amer. Pharmeceutical Assoc.

A CIFN és a ribavirin, valamint a további terápiás szerek, amelyeket a kombinált terápia céljára már leírtunk, adagolhatók orálisan, szubkután, intramuszkulárisan, parenterálisan, vagy egy egyéb módokon. A CIFN és a ribavirin adagolható azonos vagy különböző módon. A terápiás szerek bármely alkalmas módon adagolhatók, melyek közé tartozik, de nem korlátozó jelleggel, pl. az orális, nazális, topikális, (idetartozik a transzdermális, aeroszol, bukkális és szublingvális), vaginális, parenterális (idetartozik a szubkután, intramuszkuláris, intravénás, és intradermális), intravezikális, vagy az érintett szervbe történő injekciós adagolási forma.

A terápiás szer(ek) adagolható(k) valamilyen egységdózis formában és bármely, a szakirodalomban ismert módszerrel állít-

hatók elő. Az ilyen eljárások magukban foglalják a találmány szerinti hatóanyagok valamely gyógyszerészetileg elfogadható hordozó vagy hígítóanyaggal történő kombinálását, amely hordozó illetve hígítóanyag egy vagy több segédanyagot tartalmaz. A gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot az adagolási módnak és a standard gyógyszerészeti gyakorlatnak a figyelembevételével választjuk ki. Valamennyi hordozóanyagnak „gyógyszerészetileg elfogadható”-nak kell lennie a készítmény más alkotóanyagival szembeni kompatibilitás szempontjából, és nem szabad káros hatást kifejteniük a betegre.

Ezek a hordozóanyagok lehetnek szilárdak vagy folyékonyak, és a típusát általában az adott adagolási módnak megfelelően választjuk ki.

Alkalmazható szilárd hordozóanyagok körébe tartozik, pl. a laktóz, szacharóz, zselatin, az agar és térfogatnövelő porok. Alkalmazható folyékony hordozóanyagok körébe tartozik, pl. a víz, gyógyszerészetileg elfogadható zsírok és olajok, alkoholok vagy más szerves oldószerek, amelyek közé tartoznak az észterek, emulziók, szirupok vagy elixírek, szuszpenziók, oldatok és/vagy szuszpenziók, és nem pezsgő granulátumokból készíthető oldatok és/vagy szuszpenziók, és pezsgő granulátumokból készíthető pezsgő készítmények. Az ilyen folyékony hordozóanyagok tartalmazhatnak, pl. megfelelő oldószereket, konzerváló, emulgeáló szuszpendáló szereket, hígítóanyagokat, édesítőszereket, viszkozitást növelő anyagokat, és lágyítószereket. Előnyös hordozóanyagok az étolajok, pl. kukorica-, kanolaolajok. A polietilén-glikolok, pl. a PEG szintén jó hordozóanyagok.

Bármely hatóanyag-felszabadító eszköz vagy rendszer, amely a találmány szerinti adagolási módot biztosítja, alkalmazható. A

hatóanyag-felszabadító eszközök és rendszerek széles körben ismert a szakirodalomban.

A kezelés hatékonyságának meghatározása

A találmány szerinti eljárás HCV-fertőzés kezelésére való hatékonysága meghatározható a vírusterhelés mérésével, vagy a HCV-fertőzéshez társuló valamelyik paraméter, pl., de nem korlátozó jelleggel, a máj fibrózisának elemzésével.

A vírusterhelés meghatározható a szérumból mért vírutiter szintjének mérésével. Ilyen eljárások közé tartozik, pl., de nem korlátozó jelleggel, a kvantitatív polimeráz-lánc reakció (PCR) és a törött DNS (bDNA) kimutatási teszt. A HCV RNS vírusterhelés (titer) meghatározására szolgáló kvantitatív mérővizsgálati eljárások már ismertek. Sok ilyen mérővizsgálat áll rendelkezésre, melyek közé tartozik a kvantitatív reverz transzkripció PCR (RT-PCR) (Amplicor HCV Monitor®, Roche Molekular Systems, New Jersey); és a törött DNS (dezoxi-ribonukleinsav) jel-amplifikációs assay (Quantiplex® HCV RNA Assay (bDNS), Chiron Corp., Emeryville, California). Ld. pl. Gretch és munkatársai, (1995), *Ann. Inter. Med.* 123:321-329.

Egy másik vírusterhelés meghatározási eljárás a szérum HCV-antitestek szintjének mérése. A szérum HCV-antitestek mérési módszerei ismertek a szakirodalomban, és ezek közé tartozik az enzim-immunoassay, valamint a rekombináns immunoblot assay, mindkét magában foglalja a HCV-antitestek detektálását, oly módon, hogy a szérum mintákat egy vagy több HCV-antigénnel reagáltatjuk, és mérjük az antitestek kötődését a HCV-antigénekhez enzimmel jelzett szekunder antitestek (pl. kecske anti-humán IgG) felhasználásával. Ld., pl. Weiss és munkatársai, (1995) *Mayo Clin.*

Proc. 70:296_297; és Gretch (1997) *Hepatology* 26:43S-47S.

Bár a vírustiter a legfontosabb paraméter az adagolási mód hatékonyságának jelzésére, ugyanakkor más paramétereket is meghatározhatunk, a hatékonyság másodlagos indikátoraiként.

Másodlagos paraméterek közé tartozik a máj fibrózisának a csökkenése; és az adott proteinek szérumban mért szintjének csökkenése, amit az alábbiak során ismertetünk.

A máj fibrózisának csökkenését máj biopszia-minták elemzésével határozzuk meg. Egy máj biopszia analízise két fő momentumból áll: egyrészt megbecsüljük az elhalásos gyulladás fokát, ami a betegség súlyosságát és az öngától végbemenő kóros folyamat aktivitásának a mértékét jelzi, valamint a fibrotikus, parenchimális vagy vaszkuláris átalakulásokból adódó sérülések alapján megállapítjuk, hogy a betegség milyen stádiumban van, ami a betegség hosszú távú prognózisát tükrözi. Ld., pl. Brunt (2000) *Hepatol.* 31:241-246; és METAVIR (1994) *Hepatology* 20:15-20. A máj biopszia analízis alapjául kijelöltünk egy pontozási rendszert. Számos olyan pontrendszer ismeretes, amelyik lehetővé teszi a fibrózis fokának és súlyosságának kvantitatív meghatározását. Ezek közé tartozik a METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, és Ishak szerinti pontozási rendszer.

A májfibrózist jelző szérum-markereket szintén meghatározhatjuk, mint a vizsgált kezelési mód hatékonyságának indikátorát. A májfibrózis szérum-markerei közé tartozik, de nem kizárólag, a hialuronát, N-terminális prokollagén III peptid, a IV típusú kollagén 7S doménje, a C-terminális prokollagén I peptid, és a laminin. A májfibrózis egyéb biokémiai markerei pl. az α -2-makroglobulin, haptoglobin, gamma-globulin, apolipoprotein A, és a gamma-glutamil-transzpeptidáz.

A kezelési mód hatékonyságának egy másik szekunder indikátora a szérum alanin aminotranszferáz (ALT) szint. A szérum ALT értékeket standard mérővizsgálatok felhasználásával állapítjuk meg. Normál esetben az ALT értéke a szérumban általában kevesebb, mint kb. 80, kevesebb, mint kb. 60, kevesebb, mint kb. 50, kevesebb, mint kb. 40 nemzetközi egység/l. Számos megvalósítási mód esetében az IFN- α hatékony mennyiségének azt a mennyiséget tekintjük, amelyik az ALT értékeket kevesebb, mint kb. 200 IU, kevesebb, mint kb. 150 IU; kevesebb, mint kb. 125 IU, kevesebb, mint kb. 100 IU; kevesebb, mint kb. 90 IU; kevesebb, mint kb. 80 IU; kevesebb, mint kb. 60 IU; kevesebb, mint kb. 40 IU-ra csökkenti.

A kezelés céljára alkalmas egyének

Azok az egyének alkalmasak a találmány szerinti eljárással történő kezelésre, akiknek klinikai úton diagnosztizált HCV fertőzésük van. Azon személyeknek van HCV-fertőzésük, akik véréből HCV RNS-t és/vagy szérumából anti-HCV antitestet mutattak ki. Az ilyen egyének körébe tartoznak az anti-HCV ELISA-pozitív személyek, és azok, akik pozitív rekombináns immunoblot teszteredménnyel rendelkeznek. E személyek esetében a szérum ALT-értékek magasak lehetnek, de nem szükségszerűen.

A találmány szerinti terápiára különösen alkalmasak azok a betegek, akik a korábbi HCV terápiára nem reagáltak (un. „nem reagálók”) vagy azok, akik a korábbi terápia kezdetén reagáltak a kezelésre, de a terápiás válasz nem volt tartós (un. „visszaesők”). A korábbi terápia általában IFN- α monoterápiával vagy IFN- α kombinált terápiával történő kezelést foglal magában, ahol a kombinált terápia IFN- α és egy antivirális szer, úgymint ribavirin adagolását

jelenti. A betegek például, de nem kizárólag, legalább kb. 10^5 , legalább kb. 5×10^5 , vagy legalább kb. 10^6 genom-másolat HCV/ml szérum titer értékekkel rendelkezhetnek.

Bár a találmányt az adott megvalósítási módokra hivatkozva írtuk le, ugyanakkor a szakirodalomból ismert, hogy különféle változatok készíthetők és az ekvivalens megoldások helyettesíthetők anélkül, hogy a találmány körétől és lényegétől eltérnénk. Ezenkívül a találmány tárgyához, lényegéhez, és köréhez kapcsolódva számos módosítás hozható létre az anyagok, az eljárás, eljárási lépés(ek) tekintetében az adott helyzethez, anyaghoz, összetételhez alkalmazkodva. Minden ilyen módosítás a csatolt szabadalmi igénypontok körébe tartozik.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás betegekben hepatitis C vírus fertőzés kezelésére, amely mesterséges IFN- α (CIFN) és ribavirin adagolását foglalja magában *azzal jellemezve, hogy a CIFN-t és a ribavirint olyan kezelési módban adagoljuk, amely hatékony a hosszan tartó vírusválasz eléréséhez és a betegeket korábban eredménytelenül kezelték IFN- α -alapú terápiával, amely más, mint CIFN terápia.*
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a betegek a korábbi IFN- α -alapú terápiára, amely más, mint CIFN terápia, nem reagáltak.*
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a betegek az IFN- α terápia, amely más, mint CIFN terápia, beszüntetését követően visszaestek.*
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a kezelési mód 3 μ g CIFN hetente háromszor, 24 héten keresztül történő adagolását és naponta 1000 mg és 1200 mg közötti ribavirin adagolását foglalja magában végig a kezelés ideje alatt.*
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a kezelési mód 9 μ g CIFN hetente háromszor, 24 héten keresztül történő adagolását és naponta 1000 mg és 1200 mg közötti ribavirin adagolását foglalja magában végig a kezelés ideje alatt.*
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a kezelési mód 15 μ g CIFN hetente háromszor, 24 héten keresztül*

történő adagolását és naponta 1000 mg és 1200 mg közötti ribavirin adagolását foglalja magában végig a kezelés ideje alatt.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a* kezelési mód napi 9 µg CIFN, 24 héten keresztül történő adagolását és naponta 1000 mg és 1200 mg közötti ribavirin adagolását foglalja magában végig a kezelés ideje alatt.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a* kezelési mód napi 9 µg CIFN, 48 héten keresztül történő adagolását és naponta 1000 mg és 1200 mg közötti ribavirin adagolását foglalja magában végig a kezelés ideje alatt.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a* kezelési mód napi 15 µg CIFN, 24 héten keresztül történő adagolását és naponta 1000 mg és 1200 mg közötti ribavirin adagolását foglalja magában végig a kezelés ideje alatt.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a* kezelési mód napi 15 µg CIFN, 48 héten keresztül történő adagolását és naponta 1000 mg és 1200 mg közötti ribavirin adagolását foglalja magában végig a kezelés ideje alatt.

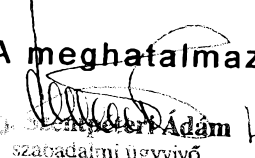
11. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a* kezelési mód 9 µg CIFN hetente háromszor, 48 héten keresztül történő adagolását és naponta 1000 mg és 1200 mg közötti ribavirin adagolását foglalja magában végig a kezelés ideje alatt.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a*

kezelési mód 15 µg CIFN hetente háromszor, 48 héten keresztül történő adagolását és naponta 1000 mg és 1200 mg közötti ribavirin adagolását foglalja magában végig a kezelés ideje alatt.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a* kezelési mód 18 µg CIFN hetente háromszor, 48 héten keresztül történő adagolását és naponta 1000 mg és 1200 mg közötti ribavirin adagolását foglalja magában végig a kezelés ideje alatt.

A meghatalmazott:


Dr. Szabados Ádám
szabadalmi ügyvivő
B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
462 Budapest, Andrássy út 113.
tel: 461-1000 Fax: 461-1099

15349