

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

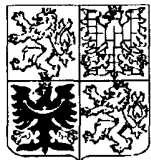
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3654-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15. 05. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.05.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/444584**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/06552**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/36351**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 38/21

A 61 K 31/70

(71) Přihlášovatel:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ,
US;

(72) Původce:

Albrecht Janice K., Winter Park, FL, US;
Grint Paul C., Basking Ridge, NJ, US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití interferonu alfa v kombinaci s ribavirinem pro přípravu léčiva pro terapii hepatitidy C

(57) Anotace:

Použití interferonu alfa v kombinaci s ribavirinem pro přípravu léčiva pro léčení chronické hepatitidy C.

CZ 3654-97 A3

Použití interferonu alfa v kombinaci s ribavirinem pro
přípravu léčiva pro terapii hepatitidy C

15.07.97
3654-97
3654-97

Oblast techniky

Chronická infekce virem hepatitidy C je zákeřná a pomalu postupující choroba, která má významný dopad na kvalitu života. Může případně vést k cirrhóze jater, k dekompenzující chorobě jater a/nebo k hepatocelulárnímu karcinomu.

Dosavadní stav techniky

Monoterapie interferonem alfa je obvykle používána při léčení chronické infekční hepatitidy C. Terapie však není vždy efektivní a někdy vede k nesnesitelným vedlejším účinkům spojeným s dávkováním a délkou trvání terapie. Ribavirin byl navržen pro monoterapii chronické infekční hepatitidy C (Thomas et al., AASLD Abstracts, Hepatology Vol. 20, No. 4, Pt. 2, Number 440, 1994). Tato terapie se však ukázala jako relativně neúčinná s vlastními nežádoucími vedlejšími účinky.

Byla navržena kombinace terapie interferonem alfa a ribavirinem (Lai et al., Symposium to the 9th Biennial Scientific Meeting Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 1994). Předběžné výsledky ukazují, že kombinovaná terapie je účinnější než jednotlivé monoterapie. Při navrženém dávkování však stále docházelo k nežádoucím vedlejším účinkům.

Je nutno nalézt způsob terapie chronické infekční hepatitidy C s kombinací interferonu alfa a ribavirinu s podstatným vyloučením vedlejších účinků obvykle spojených s oběma jednotlivými látkami.

15.04.99

Podstata vynálezu

Vynález se týká použití interferonu alfa v kombinaci s ribavirinem pro přípravu léčiva pro terapii hepatitidy C. Při použití tohoto léčiva dochází k vyloučení nebo podstatné redukci vedlejších účinků spojených s jednotlivou administrací ribavirinu a interferonu alfa.

Detailní popis. Všechny odkazy zde citované jsou zahrnuty do odkazu.

Termín "interferon alfa" se zde používá pro označení rodiny vysoce homologovaných ke

species specifických proteinů, které inhibují virální replikaci a buněčnou proliferaci a modulují imunitní odpověď. Vhodný interferon alfa typicky obsahuje, ale není limitován na, rekombinantní interferon alfa-2b jako interferon Intron-A, dostupný od Schering Corporation, Kenilworth, N.J., rekombinantní interferon alfa-2a jako interferon Roferon A, dostupný od Hoffman - La Roche, Nutley, N.J., rekombinantní interferon alfa-2C jako interferon Berofer alfa 2, dostupný od Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., interferon alfa-n1, purifikovanou směs přirozených interferonů alfa jako Sumiferon, dostupný od Sumitomo, Japan nebo jako interferon alfa-n1 (INS) Wellferon, dostupný od Glaxo-Wellcome Ltd., London, Great Britain, nebo konsensní alfa interferon dostupný od Amgen, Inc., Newbury Park, CA, nebo interferon alfa-n3, směs přirozených interferonů alfa vyráběných Interferon Sciences a dostupných od Purdue Frederick Co., Norwalk, CT., pod obchodním názvem Alferon. Preferuje se použití interferonu alfa-2a a alfa-2b. Nejvýhodnější ze všech interferonů je interferon alfa-2b, neboť má ve světě nejširší osvědčení pro terapii chronické infekční hepatitidy C. Výroba interferonu alfa 2b se popisuje v U.S. patentu No. 4,530,901. Termín interferon alfa samozřejmě zahrnuje jeho zřejmé ekvivalenty, jako určité interferony beta, které mají podobné vlastnosti jako interferon alfa.

Ribavirin, 1- β -D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid, dostupný od ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, California, je popsán v Merckově indexu, látka No. 8199, jedenácté vydání. Jeho výroba a formulování se popisuje v U.S. patentu No. 4,211,711.

Člověk trpící chronickou infekční hepatitidou C může vykazovat jeden nebo více následujících znaků a symptomů:

- (a) zvýšené ALT,
- (b) pozitivní test na anti-HCV protilátky,
- (c) přítomnost HCV prokázanou pozitivním testem na HCV-RNA,
- (d) klinická stigmata chronické choroby jater,
- (e) hepatocelulární poškození.

Při praktickém provedení vynálezu se interferon alfa (α -IFN) a ribavirin administrují pacientu vykazujícímu jeden nebo více výše uvedených znaků nebo symptomů v množství dostatečném pro eliminaci nebo alespoň zmírnění jednoho nebo více znaků nebo symptomů.

Při předchozí monoterapii chronické infekční hepatitidy C α -IFN, se α -IFN administroval v dávkách 3 až 10 milionů mezinárodních jednotek (IU) třikrát týdně. Alternativně se administrovalo 3 až 10 milionů IU α -IFN každý druhý den (QOD) nebo denně. Uvedené dávkování trvalo 12 až 24 měsíců. Množství a trvání monoterapie α -IFN zmírnilo symptomy

hepatitidy C u některých pacientů, ale u některých pacientů způsobovalo nežádoucí vedlejší účinky, např. chřipce-podobné symptomy.

Výhodné dávkování α -IFN pro provádění kombinované terapie podle vynálezu je menší než původní množství, tedy méně než 3 miliony IU, výhodněji 1 až 2 miliony IU administrované třikrát týdně, QOD nebo denně. Alternativně se může původní dávka 3 až 10 milionů IU administrovat třikrát týdně, QOD, nebo denně při kratším trvání, tedy 6 až 12 měsíců. V každém případě jsou očekávány redukované vedlejší účinky α -IFN, protože se redukuje dávka nebo trvání podávání.

Při předchozí monoterapii chronické infekční hepatitidy C ribavirinem bylo obvyklé dávkování 1000 až 1200 mg administrováno denně. Toto množství ribavirinu se ukázalo být marginálně účinným při zmírňování symptomů u malého procenta pacientů, ale způsobovalo nežádoucí anemii jako vedlejší účinek.

Preferované dávkování ribavirinu při provádění tohoto vynálezu je 400 až 1000 mg denně, výhodněji 500 až 800 mg. Denní dávka může být administrována jednou za den v jedné dávce, nebo v rozdělených dávkách.

Ribavirin se administruje pacientovi společně s α -IFN, tedy dávka α -IFN se administruje během stejné doby, kdy pacient přijímá dávky ribavirinu. V současnosti nejsou α -IFN formulace při orální administraci účinné, proto je výhodnější parenterální administrace, výhodně podkožně, IV nebo IM injekcí. Ribavirin se administruje orálně ve formě kapsule nebo tablety ve spojení s parenterální administrací α -IFN. Jiné dostupné typy administrace obou léčiv jsou také uvažovány, jako na příklad nazální sprejem, transdermálně, čípkem, formou podpůrného uvolňování dávek atd. Účinná bude jakákoli forma administrace, pokud budou náležité dávky dodávány bez porušení aktivní složky.

Účinnost terapie se určuje kontrolovanými klinickými testy kombinované terapie versus monoterapie. Účinnost kombinované terapie při zmírňování znaků a symptomů chronické infekční hepatitidy C a četnost a vážnost vedlejších účinků se porovnává s předchozí monoterapií α -IFN a ribavirinem. Vyhodnocují se tři populace trpící chronickou infekční hepatitidou C:

1. Pacienti bez předchozí terapie.
2. Pacienti s předchozí terapií interferonem nebo ribavirinem, u kterých následovala recidiva.
3. Pacienti, u kterých nezabrala předchozí terapie interferonem nebo ribavirinem.

Účinnost kombinované terapie se určuje podle rozsahu zmírnění předem popsanych znaků

15.04.99

a symptomů chronické hepatitidy a podle rozsahu eliminace nebo podstatné redukce normálních vedlejších účinků α -IFN a ribavirinu. Redukce nebo eliminace vedlejších účinků se dosáhne redukovánými dávkami nebo redukovanou dobou terapie nebo jejich spojením ve srovnání s předchozími monoterapiemi.

Normální vedlejší účinky pro α -IFN jsou uvedeny v seznamu na letáčku balení INTRON-A interferon alfa-2b, rekombinant, vydaným 10/94 Shering Corporation, Kenilworth NJ. Primárně se jedná o chřipce-podobné symptomy jako horečka, bolest hlavy, mrazení, myalgie, únava atd. a symptomy centrálního nervového systému jako deprese, paresthesie, poruchy koncentrace atd.

Normálním vedlejším účinkem ribavirinu je hemolytická anemie.

Průmyslová využitelnost

Vynález kombinované léčivo pro terapii chronické infekční hepatitidy C u potřebných pacientů, která umožňuje administraci efektivního množství interferonu alfa ve spojení s efektivním množstvím ribavirinu s vyloučením nebo s podstatnou redukcí vedlejších účinků spojených s obvyklou administrací ribavirinu a interferonu alfa.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití interferonu alfa v kombinaci s ribavirinem pro přípravu léčiva pro léčení chronické hepatitidy C .

2. Použití interferonu alfa, kterým je interferon alfa-2b v kombinaci s ribavirinem pro přípravu léčiva pro léčení chronické hepatitidy C.