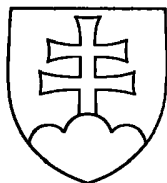


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(21) Číslo dokumentu:

1559-97

- (22) Dátum podania: 15.05.96
(31) Číslo priority: 08/444 584
(32) Dátum priority: 19.05.95
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 07.10.98
(86) Číslo PCT: PCT/US96/06552, 15.05.96

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

A 61K 31/21
A 61K 31/70

(71) Prihlasovateľ: Schering Corporation, Kenilworth, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Albrecht Janice K., Winter Park, FL, US;
Grint Paul C., Basking Ridge, NJ, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Použitie ribavirínu a interferónu alfa na terapiu hepatitídy typu C**

(57) Anotácia:
Použitie kombinácie interferón alfa s efektívnym množstvom ribavirínu ako liečiva na liečenie chronickej infekčnej hepatitídy typu C a poškodenia ľadvín, najmä chronickej choroby ľadvín alebo nepatocelulárneho poškodenia ľadvín.

Použitie ribavirínu a interferónu alfa na terapiu hepatitídy typu C

Oblasť techniky

Chronická infekcia vírusom hepatitídy typu C je zákerná a pomaly postupujúca choroba, ktorá má významný dopad na kvalitu života. Môže prípadne viesť k cirhóze pečene, ku dekompenzujúcej chorobe pečene a/alebo ku hepatocelulárnemu karcinómu.

Doterajší stav techniky

Monoterapia interferónom alfa je obyčajne používaná pri liečení chronickej infekčnej hepatitídy typu C. Terapia však nie je vždy efektívna, niekedy vedie k neznesiteľným vedľajším účinkom spojeným s dávkovaním a dĺžkou trvania terapie. Ribavirin bol navrhnutý na monoterapiu chronickej infekčnej hepatitídy typu C (Thomas et al., AASLD Abstracts, Hepatology Vol. 20, No.4, Pt. 2, Number 440, 1994). Táto terapia sa však ukázala ako relatívne neúčinná s vlastnými nežiadúcimi vedľajšími účinkami.

Bola navrhnutá kombinácia terapie interferónom alfa a ribavirínom (Lai et al., Symposium to the 9th Biennial Scientific Meeting Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 1994). Predbežné výsledky ukazujú, že kombinovaná terapia je účinnejšia než jednotlivé monoterapie. Pri navrhnutom dávkovaní však stále dochádzalo k nežiadúcim vedľajším účinkom.

Je potrebné nájsť spôsob terapie chronickej infekčnej hepatitídy typu C s kombináciou interferónu alfa a ribavirínu s podstatným vylúčením vedľajších účinkov obyčajne spojených s oboma jednotlivými látkami.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka spôsobu terapie chronickej infekčnej hepatitídy typu C u pacientov s potrebou takej terapie, ktorý zahŕňa administráciu množstva interferónu alfa v spojení s množstvom ribavirínu efektívnom pre terapiu chronickej infekčnej hepatitídy typu C, s vylúčením alebo s podstatnou redukciou vedľajších účinkov spojených s administráciou ribavirínu a interferónu alfa.

Detailný popis. Všetky odkazy tu citované sú zahrnuté do odkazu.

Termín "interferón alfa" sa tu používa na označenie rodiny vysoko homologovaných k species špecifických proteínov, ktoré inhibujú virálnu replikáciu a bunkovú proliferáciu a modulujú imunitnú odpoveď. Vhodný interferón alfa typicky obsahuje, ale nie je limitovaný na rekombinantný interferón alfa-2b ako interferon Intron-A, dostupný od Schering Corporation, Kenilworth, N.J., rekombinantný interferón alfa-2a ako interferon Roferon A, dostupný od Hoffman - La Roche, Nutley, N.J., rekombinantný interferón alfa-2c ako interferón Berofor alfa 2, dostupný od Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., interferón alfa-n1, purifikovanú zmes prirodzených interferónov alfa ako Sumiferon, dostupný od Sumitomo, Japan alebo ako interferón alfa-n1 (INS) Wellferon, dostupný od Glaxo-Wellcome Ltd., London, Great Britain, alebo koncesný alfa interferon dostupný od Amgen, Inc., Newbury Park, CA, alebo interferon alfa-n3, zmes prirodzených interferónov alfa vyrábaných Interferon Sciences a dostupných od Purdue Frederick Co., Norwalk, CT., pod obchodným názvom Alferon. Preferuje sa použitie interferónu alfa-2a a alfa-2b. Najvýhodnejší zo všetkých interferonov je interferón alfa 2b, pretože má vo svete najširšie osvedčenie na terapiu chronickej infekčnej hepatitídy typu C. Výroba interferónu alfa-2b sa popisuje v U.S. patente No. 4,530,901. Termín interferón alfa samozrejme zahŕňa jeho zrejme ekvivalenty, ako určité interferóny beta, ktoré majú podobné vlastnosti ako interferón alfa.

Ribavirín, 1- β -D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid, dostupný od INC Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, California je popísaný v Merckovom indexe, látka No. 8199, jedenáste vydanie. Jeho výroba a formulovanie sa popisuje v U.S. patente No. 4,211,711.

Človek trpiaci chronickou infekčnou hepatitídou typu C môže vykazovať jeden alebo viac nasledujúcich znakov a symptómov:

- (a) zvýšené ALT,
- (b) pozitívny test na anti-HCV protilátky,
- (c) prítomnosť HCV preukázanú pozitívnym testom na HCV-RNA,
- (d) klinické príznaky chronickej choroby pečene,
- (e) hepatocelulárne poškodenie.

Pri praktickom uskutočnení vynálezu sa interferón alfa (α -IFN) a ribavirín administrujú pacientovi vykazujúcemu jeden alebo viac vyššie uvedených znakov alebo symptómov v množste dostatočnom pre elimináciu alebo aspoň zmiernenie jedného alebo viacerých znakov alebo symptómov.

Pri predchádzajúcej monoterapii chronickej infekčnej hepatitídy typu C α -IFN, sa α -IFN administroval v dávkach 3 až 10 miliónov medzinárodných jednotiek (IU) trikrát týždenne. Alternatívne sa administrovalo 3 až 10 miliónov IU α -IFN každý druhý deň (QOD) alebo denne. Uvedené dávkovanie trvalo 12 až 24 mesiacov. Množstvo a trvanie monoterapie α -FIN zmiernilo symptómy hepatitídy typu C u niektorých pacientov, ale u niektorých pacientov spôsobovalo nežiadúce vedľajšie účinky, napr. chrípke podobné symptómy.

Výhodné dávkovanie α -IFN na uskutočňovanie kombinovanej terapie podľa vynálezu je menšie než pôvodné množstvo, teda menej než tri milióny IU, výhodnejšie 1 až 2 milióny IU administrované trikrát týždenne, QOD alebo denne. Alternatívne sa môže pôvodná dávka 3 až 10 miliónov IU administrovať trikrát týždenne, QOD, alebo denne pri kratšom trvaní, teda 6 až 12 mesiacov. V každom prípade sú očakávané redukované vedľajšie účinky α -IFN, pretože sa redukuje dávka alebo trvanie podávania.

Pri predchádzajúcej monoterapii chronickej infekčnej hepatitídy typu C ribavirínom bolo obvyklé dávkovanie 1000 až 1200 mg administrované denne. Toto množstvo ribavirínu sa ukázalo byť marginálne účinným pri zmiernovaní symptómov u malého percenta pacientov, ale spôsobovalo nežiadúcu anémiu ako vedľajší účinok.

Preferované dávkovanie ribavirínu pri uskutočňovaní tohto vynálezu je 400 až 1000 mg denne, výhodnejšie 500 až 800 mg. Denná dávka môže byť administrovaná jeden raz za deň v jednej dávke, alebo v rozdelených dávkach.

Ribavirín sa administruje pacientovi spoločne s α -IFN, teda dávka α -IFN sa administruje behom rovnakej doby, kedy pacient prijíma dávky ribavirínu. V súčasnosti nie sú α -IFN formulácie pri orálnej administrácii účinné, preto je výhodnejšia parenterálna administrácia, výhodne podkožne, IV alebo IM injekciou. Ribavirín sa administruje orálne vo forme kapsule alebo tablety v spojení s parenterálnou administráciou α -IFN. Iné dostupné typy administrácie oboch liečív sú tiež zvažované, ako napríklad nazálnym sprejom, transdermálne, čípkom, formou podporného uvoľňovania dávok atď. Účinná bude akákoľvek forma administrácie, pokiaľ budú náležité dávky dodávané bez porušenia aktívnej zložky.

Účinnosť terapie sa určuje kontrolovanými klinickými testami kombinovanej terapie versus monoterapie. Účinnosť kombinovanej terapie pri zmiernovaní znakov a symptómov chronickej infekčnej hepatitídy typu C a množstvo a vážnosť vedľajších účinkov sa porovnáva s predchádzajúcou monoterapiou α -IFN a ribavirínom. Vyhodnocujú sa tri populácie trpiace chronickou infekčnou hepatitídou typu C:

1. Pacienti bez predchádzajúcej terapie.
2. Pacienti s predchádzajúcou terapiou interferonom alebo ribavirínom, u ktorých nasledovala recidíva.
3. Pacienti u ktorých nezabrala predchádzajúca terapia interferonom alebo ribavirínom.

Účinnosť kombinovanej terapie sa určuje podľa rozsahu zmiernenia vopred popísaných znakov a symptómov chronickej hepatitídy a podľa rozsahu eliminácie alebo podstatnej redukcie

normálnych vedľajších účinkov α -IFN a ribavirínu. Redukcia alebo eliminácia vedľajších účinkov sa dosiahne redukovanými dávkami alebo redukovanou dobou terapie alebo ich spojením v porovnaní s predchádzajúcimi monoterapiami.

Normálne vedľajšie účinky pre α -IFN sú uvedené v zozname na letáčiku balenia INTRON-A interferón alfa-2b, rekombinant, vydaným 10/94 Shering Corporation, Kenilworth NJ. Primárne ide o chrípke podobné symptómy ako horúčka, bolesti hlavy, mrazenie, svalová bolesť, únava.

Normálnym vedľajším účinkom ribavirínu je hemolytická anémia.

Priemyselná využiteľnosť

Vynález poskytuje kombinovanú terapiu chronickej hepatitídy typu C u potrebných pacientov, ktorá zahŕňa administráciu efektívneho množstva interferónu alfa v spojení s efektívnym množstvom ribavirínu s vylúčením alebo s podstatnou redukciou vedľajších účinkov spojených s obvyklou administráciou ribavirínu a interferónu alfa.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie kombinácie interferónu alfa s efektívnym množstvom ribavirínu ako liečiva na liečenie chronickej infekčnej hepatitídy typu C a poškodenia ľadvín, najmä chronickej choroby ľadvín alebo hepatocelulárneho poškodenia ľadvín.
2. Použitie kombinácie podľa nároku 1, kde týždenné množstvo interferónu alfa vo forme dávkovej jednotky je menšie ako 3 milióny medzinárodnej jednotky.
3. Použitie podľa nároku 1, kde denné množstvo ribavirínu vo forme dávkovej jednotky je 400 až 1000 mg.
4. Použitie podľa nároku 1, kde interferónom alfa je interferón alfa-2b.