

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 922 883**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17	(2006.01) A61P 31/14	(2006.01)
A61K 31/00	(2006.01) A61K 31/675	(2006.01)
A61K 38/16	(2006.01) A61P 31/20	(2006.01)
C07K 14/005	(2006.01)	
A61K 38/21	(2006.01)	
A61K 31/522	(2006.01)	
C07K 14/705	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	
A61K 31/513	(2006.01)	
A61K 31/7072	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2015** **PCT/EP2015/073173**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016** **WO16055534**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2015** **E 15775453 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2022** **EP 3204030**

54 Título: **Tratamiento combinado de la infección por VHB y VHD**

30 Prioridad:

07.10.2014 EP 14187865

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.09.2022

73 Titular/es:

MYR GMBH (100.0%)
Eiermarkt 3c
30938 Burgwedel, DE

72 Inventor/es:

ALEXANDROV, ALEXANDER

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 922 883 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento combinado de la infección por VHB y VHD

5 CAMPO

[0001] La presente descripción se refiere a composiciones novedosas para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis D (VHD), en particular, la hepatitis B y D. Las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden una combinación de un agente que actúa como un inhibidor de entrada de VHB/VHD y un análogo de nucleótido/nucleósido (NUC) o inmunomodulador como el interferón.

ANTECEDENTES

15 *Epidemiología y problema médico relacionado con el virus de la hepatitis B*

[0002] La hepatitis B es una infección hepática potencialmente mortal causada por el VHB. En todo el mundo, se estima que dos mil millones de personas estaban infectadas por el VHB, mientras que más de 350 millones de ellas tienen infecciones hepáticas crónicas (Hoja informativa de la OMS, 2008).

20 [0003] La hepatitis B crónica (CHB) es un grave problema de salud pública mundial. Hasta 1,2 millones de muertes por año son causadas por enfermedades hepáticas crónicas relacionadas con el VHB, lo que lo convierte en la décima causa de muerte en todo el mundo (Lavanchy, 2004). Sin el tratamiento adecuado, entre el 15 y el 25 % de las personas con infección crónica morirán prematuramente debido a las complicaciones graves y mortales de la enfermedad hepática crónica (CDC Fact Sheet, 2006). En realidad, solo una proporción relativamente pequeña de pacientes afectados recibe medicación.

25 *Epidemiología y problema médico relacionado con el virus de la hepatitis D*

30 [0004] Aproximadamente el 5% de los infectados crónicamente por VHB están coinfectados con VHD (Taylor, 2006). VHD es un pequeño virus de ARN, que requiere funciones auxiliares de VHB para el ensamblaje y la propagación del virión, y utiliza la envoltura del VHB para la liberación del virus y la infección de nuevas células. La inmunización contra el VHB también protege contra la infección por el VHD. La presencia de VHD se asocia con una progresión más grave y rápida de la enfermedad hepática que la infección por VHB sola. La cirrosis hepática y el cáncer ocurren 10-15 años antes en la coinfección por VHB/VHD, y la mortalidad a los 5 años de las personas coinfectadas es el doble que la de la mono infección por VHB (Guía alemana para la profilaxis, el diagnóstico y el tratamiento de la infección por VHB, 2007).

35 [0005] Las opciones terapéuticas para pacientes coinfectados con VHD son muy limitadas. Solo los interferones muestran algún grado de eficacia en una pequeña proporción de pacientes con aproximadamente un 25% de respuesta virológica y bioquímica. Los agentes antivirales activos contra el VHB no funcionan contra el VHD (Taylor, 2006).

40 *Objetivos del tratamiento*

[0006] Existen varias directrices nacionales para el tratamiento de la infección por VHB, y recientemente se ha publicado la directriz de práctica clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) (Journal of Hepatology, 2009). De acuerdo con esta guía, el objetivo del tratamiento de la hepatitis B es mejorar la calidad de vida y la supervivencia al prevenir la progresión de la enfermedad a cirrosis, enfermedad hepática terminal, CHC y muerte. El punto final ideal de la terapia es la pérdida sostenida del antígeno del virus de la hepatitis B (HBsAg) con o sin seroconversión a anti-HBs. Esto se asocia con una remisión completa y definitiva de la actividad de CHB y un mejor resultado a largo plazo. Sin embargo, este objetivo solo se puede lograr en una minoría de pacientes con las terapias disponibles. Por lo tanto, para los pacientes con antígeno e del virus de la hepatitis B (HBeAg), una seroconversión duradera de HBeAg y en pacientes con HBeAg negativo o pacientes con HBeAg positivo que no pueden lograr la seroconversión de HBeAg, un nivel de ADN indetectable mantenido es el siguiente objetivo más deseable.

55 *Virus VHB*

[0007] Los virus de la hepatitis B (VHB) son pequeños virus de ADN envueltos que replican su genoma a través de la transcripción inversa de un transcrito de ARN pregenómico en el citoplasma de los hepatocitos infectados. Se clasifican en la familia *Hepadnaviridae* y se adaptan a mamíferos (primates y roedores) y aves, donde provocan infecciones agudas y persistentes. A partir de estudios en una línea celular HepaRG susceptible al VHB y sistemas basados en hepatocitos humanos primarios (PHH) y hepatocitos primarios de *Tupaia belangeri*, quedó claro que la infectividad viral se puede asignar a diferentes subdominios en dos de las tres proteínas de la cubierta viral. Las tres proteínas de la cubierta del VHB se denominan L (grande), M (media) y S (pequeña). Forman una capa exterior proteica del virus, que está incrustada en una bicapa lipídica derivada del retículo endoplásmico (RE). Sus ARNm codificantes se originan a partir de un único marco de lectura abierto. Dado que sus tres codones de inicio están en fase, comparten el dominio S largo de 226 aminoácidos C-terminales que anclan las proteínas a través de cuatro hélices transmembrana putativas (dominios TM) en la bicapa lipídica. La proteína S impulsa la formación de partículas y, en consecuencia, cumple una función importante en

el ensamblaje de virus. Además, se ha demostrado que el dominio S participa en la entrada de virus. Enlazadas al extremo N del dominio S, las proteínas M y L tienen dos extensiones hidrofílicas, una de 55 aminoácidos y, según el genotipo, una de 108 (genotipo D), 118 (genotipos E y G) o 119 (genotipos A, B, C, F, H) aminoácidos denominados preS2 (M) y pre-S1 (L), respectivamente. Las proteínas L de todos los hepadnavirus contienen motivos de reconocimiento para la N-miristoiltransferasa y, en consecuencia, están sujetas a esta modificación. La falta de una señal de secreción clásica en L da como resultado una orientación citoplasmática inicial de sus dominios pre-S. Después de la síntesis, la miristoilación y la incorporación de las hélices TM en la membrana del RE, el dominio pre-S de L atraviesa la bicapa lipídica, lo que permite que partes del mismo se vuelvan accesibles en el exterior de la partícula. En los viriones, la relación estequiométrica de las proteínas L, M y S es de aproximadamente 1:1:4, mientras que las partículas subvirales no infecciosas (SVP) secretadas más abundantemente contienen casi exclusivamente proteína S y sólo trazas de proteína L.

[0008] Se han identificado elementos cruciales para la unión del virus, la unión del receptor específico o la fusión dentro de las proteínas L, M y S. Se encontró que la miristoilación de L era obligatoria para la infectividad del virus (6, 16). Sin embargo, el requerimiento del resto de ácido mirístico N-terminal en la actividad inhibidora es hasta cierto punto variable. La sustitución del ácido mirístico por otros restos de ácidos grasos saturados e insaturados hidrofóbicos o incluso por colesterol permite la modulación de actividades específicas según la hidrofobicidad relativa. Por lo tanto, la lipofilia *per se* y no una estructura lipídica específica parece jugar el papel clave para esta parte de la molécula.

[0009] Las deleciones sucesivas de 5 aminoácidos dentro de la secuencia pre-S1 N-terminal de los residuos 1 a 78 anularon la infectividad del VHB. Por el contrario, la mayoría de las partes del dominio pre-S2 eran prescindibles para la infección. Usando VHD, estos resultados se confirmaron, lo que indica que ambos virus comparten modos de entrada muy similares. Se encontró además que el dominio S, ya sea como parte de la proteína L del VHB o como la proteína S, siendo el constituyente principal de la envoltura viral, es necesario para la infectividad. Se identificaron dos funciones separables y distintas dentro del determinante de infectividad pre-S1 que consta de los residuos 1 a 78: una está relacionada con la actividad inhibitoria del péptido a través de la interferencia con un receptor específico de hepatocitos, y la otra, que involucra a los aminoácidos 49 a 78, aún se desconoce.

Terapias actuales contra el VHB

[0010] Los fármacos aprobados para el tratamiento de infecciones crónicas por VHB pertenecen a dos clases: antivirales e inmunomoduladores tales como interferones.

[0011] Todos los antivirales contra el VHB actualmente disponibles pertenecen a la clase de análogos de nucleósidos/nucleótidos (NUC) y actúan como inhibidores de la polimerasa. Se considera que el entecavir y el tenofovir aprobados más recientemente son superiores a otros agentes aprobados (lamivudina, adefovir y telbuvudina) debido a su mayor potencia y mayor barrera genética para la resistencia en pacientes sin tratamiento previo. Todos los medicamentos anti-VHB aprobados muestran buenos perfiles de seguridad hasta el momento.

[0012] Todos estos productos bloquean la replicación del virus y conducen a una rápida disminución del ADN viral en plasma. Los pacientes también pueden beneficiarse de las mejoras en la histología del hígado. Sin embargo, la seroconversión de HBsAg, el objetivo final del tratamiento contra el VHB, se logra en solo el 4 % de los pacientes con tenofovir después de dos años y es aún más baja para los otros medicamentos (Guía alemana para la profilaxis, el diagnóstico y el tratamiento de la infección por VHB, 2007). Además, el 70% de los pacientes tratados con lamivudina desarrollan resistencia al fármaco tras cinco años de tratamiento. Para adefovir, el desarrollo de resistencia es más lento con un 18% de los pacientes que muestran resistencia después de cuatro años. Para entecavir, esta cifra es del 1,5 % en 6 años de tratamiento en pacientes sin tratamiento previo. No obstante, en los próximos años se acumulará una población significativa de pacientes resistentes a los análogos de nucleósidos/nucleótidos, especialmente porque los pacientes tratados previamente con lamivudina desarrollan altos niveles de resistencia a entecavir. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no impiden el establecimiento de cccDNA (ADN circular covalentemente cerrado) en hepatocitos vírgenes.

[0013] El interferón-alfa (INFa) es un inmunomodulador con un modo de acción complejo y no del todo conocido, que implica la activación del sistema inmunitario para eliminar los hepatocitos infectados. Se comercializan varias formulaciones con una dosis habitual de 5 a 10 mg unidades dos o tres veces por semana. También están disponibles formas pegiladas con liberación retardada de depósitos subcutáneos, lo que permite una aplicación más fácil para el paciente solo una vez por semana. Todos los tratamientos con interferón se administran mediante autoinyección subcutánea. El principal inconveniente del tratamiento con interferón para la hepatitis B crónica es la combinación de una eficacia moderada (después de 48 semanas de tratamiento, tasas generales de seroconversión de HBsAg de aproximadamente el 3-6 %, ADN del VHB indetectable en aproximadamente el 20 %, dependiendo del genotipo del VHB: Lau et al. al., 2005; Fink et al., 2006) y efectos secundarios significativos. Estos pueden incluir el síndrome de citoquinas, la depresión severa y el suicidio y son experimentados por una parte sustancial de la población de pacientes. Los interferones son la única opción de tratamiento que muestra algunos efectos terapéuticos en la coinfección por VHB/VHD. Sin embargo, la eficacia en esta población es bastante limitada, ya que solo el 25% muestra una respuesta virológica y bioquímica sostenida (Entrevista con el Dr. H. Wedemeyer, Escuela de Medicina de Hannover, Alemania).

[0014] Por lo tanto, las terapias actuales para la hepatitis B crónica rara vez inducen la curación serológica y, por lo tanto, normalmente se requiere un tratamiento a largo plazo con inhibidores de la polimerasa del VHB. No existe un tratamiento eficaz para la mayoría de los pacientes con hepatitis delta.

5 *Inhibidores de entrada de VHB/VHD*

[0015] Recientemente se ha descrito una nueva clase de moléculas anti-VHB y VHD, inhibidores de entrada de virus. Su mecanismo postulado de acción antiviral es la unión altamente específica y altamente estable al polipéptido cotransportador de Na⁺-taurocolato (NTCP), un cotransportador de sodio/ácido biliar (también conocido como transportador de ácidos biliares (LBAT)) ubicado en la membrana basolateral de los hepatocitos diferenciados. La unión de NTCP da como resultado la anulación de una fusión productiva de las membranas viral y celular y, por lo tanto, previene una infección de la célula. Este mecanismo de acción único permite abordar las dos necesidades médicas más importantes, a saber, la erradicación a largo plazo del VHB y la actividad antiviral contra el virus de la hepatitis D (o delta) (VHD).

[0016] Los inhibidores de entrada de virus derivan del dominio N-terminal de la proteína de superficie grande (L) del VHB, pre-S1. Un ejemplo de un inhibidor de entrada de VHB/VHD es un péptido sintetizado químicamente de 47 aminoácidos lineales (conocido bajo el nombre comercial Myrcludex B) que se deriva del dominio pre-S1 de la proteína de superficie grande (L) de VHB, compuesta de forma natural L-aminoácidos que contienen un resto miristoilo N-terminal y una carboxamida C-terminal.

Terapias de combinación

[0017] En la comunidad médica, existe un gran interés en las terapias de combinación que apuntan a la pérdida de HBsAg después de un período de tratamiento limitado. Sin embargo, los resultados de los ensayos combinados que utilizaron interferones junto con nucleósidos/nucleótidos en la infección por VHB y VHD fueron decepcionantes hasta el momento. Por lo tanto, la combinación de interferón-alfa pegilado con un análogo de nucleósido lamivudina no produjo un aumento en la eficacia (Lau et al., 2005).

[0018] En conjunto, existe una necesidad insatisfecha de terapias adicionales de infecciones por VHB y VHD y enfermedades resultantes. En particular, dichas terapias deben apuntar a la pérdida de HBsAg, con o sin seroconversión a anticuerpos anti-HBs, un resultado más cercano a la curación completa.

[0019] El documento WO 2013/159243 se refiere a composiciones y métodos para tratar o prevenir la infección por VHB y/o VHD o una enfermedad asociada con dicha infección en un mamífero a través de la modulación de la producción y/o función de la proteína y el polinucleótido NTCP, o su interacción con los virus. Nkongolo y col., J Hepatol. 2014; 60(4):723-31, caracteriza el efecto de la ciclosporina A sobre la infección por VHB/VHD. Strasser, Current Hepatitis Reports. 2012; 11: 111-118, se relaciona con fármacos en desarrollo para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Urban et al., Gastroenterology. 2014; 147(1): 48-64, se relaciona con estrategias para inhibir la entrada de VHB y VHD en los hepatocitos. El documento WO 2009/092612 se refiere a péptidos prederivados hidrofóbicos modificados del virus de la hepatitis B (VHB) que son vehículos versátiles para el suministro específico de compuestos al hígado, preferiblemente a los hepatocitos, in vitro e in vivo. El documento WO 2009/092396 se refiere a péptidos derivados de preS modificados hidrofóbicos del virus de la hepatitis B (VHB) que se derivan de una secuencia consenso de preS del VHB y son N-terminales preferiblemente acilados y opcionalmente C-terminales modificados. Di Bisceglie y col., N Engl J Med. 2008; 359(23): 2429-41, se relaciona con un ensayo aleatorizado y controlado de peginterferón alfa-2a a una dosis de 90 microg por semana durante 3,5 años, en comparación con ningún tratamiento, en 1050 pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis avanzada que no había tenido una respuesta a la terapia previa con peginterferón y ribavirina. Volz y col., J Hepatol. 2013; 58(5): 861-7, investiga la capacidad de MyrcludexB para bloquear la propagación del VHB después de la infección. Heidrich et al., Hepatology. 2014; 60(1): 87-97, se relaciona con un seguimiento prospectivo retrospectivo de 77 pacientes tratados durante 48 semanas con PEG-alfa-2a y adefovir (ADV) o con cualquiera de los fármacos solos en el ensayo Hep-Net-International-Delta-Hepatitis-Intervention-Study 1 (HIDIT-1). El documento WO 02/094866 se refiere a una composición de vacuna y adyuvante que contiene pre-S del virus de la hepatitis B y, más específicamente, a una preS recombinante modificada que puede potenciar la inmunogenicidad de un antígeno de vacuna general. Cooksley y col., J Viral Hepat. 2003; 10(4): 298-305, se refiere al peginterferón alfa-2a (40 kDa) en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

RESUMEN

[0020] La presente invención es tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier forma de realización descrita a continuación que no esté incluida en estas reivindicaciones se presenta únicamente con fines ilustrativos. La invención reivindicada se basa en el descubrimiento de que una combinación de un inhibidor de entrada pre-S 1 de VHB/VHD con un inmunomodulador como el interferón da como resultado una disminución o pérdida de ARN de VHD en la hepatitis D y/o HBsAg en la hepatitis B y D. La invención reivindicada proporciona así una nueva terapia de combinación de infección por VHB/VHD, hepatitis B o D, o hepatitis B o D crónica.

[0021] La combinación o composición puede comprender más de un ingrediente activo adicional. La composición puede comprender además un excipiente, vehículo, etc. farmacéuticamente aceptable.

[0022] El inhibidor de NTCP es un inhibidor de péptido pre-S 1, en el que el inhibidor de péptido pre-S 1 comprende un péptido pre-S 1 de un virus VHB.

[0023] El virus VHB puede ser cualquier virus VHB, por ejemplo, cepa alfa1 de VHB, cepa LSH de VHB, VHB de marmota, VHB de mono choro (WMHBV), subtipo AD, ADR, ADW, ADYW, AR o AYW de VHB, o genotipo A de VHB a H.

[0024] Los inhibidores del péptido pre-S1 pueden comprender al menos los aminoácidos 2 a 9 y/o 11 a 15 de un péptido pre-S1 de un virus VHB. Alternativamente, los inhibidores del péptido pre-S1 pueden comprender al menos los aminoácidos 9 a 15 o 11 a 15 de un péptido pre-S1 de un virus VHB. Los inhibidores del péptido pre-S1 pueden comprender o consistir en los aminoácidos 2 a 48 o 2 a 21 de un péptido preS1 de un virus VHB.

[0025] Un inhibidor de péptido pre-S1 ejemplar comprende la secuencia de aminoácidos

entre las posiciones 2 y 48 de la secuencia de consenso pre-S1 de VHB:

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

entre las posiciones 2 y 48 de la secuencia del genotipo C pre-S1 de VHB:

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

entre las posiciones 2 y 48 de la secuencia del genotipo C pre-S1 de VHB con una sustitución de aminoácido en la posición 46 (Gln (Q) --> Lys (K)):

GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG (SEQ ID NO: 13), o

entre las posiciones 2 y 48 de la secuencia del genotipo D VHB pre-S1:

GQNL STSNP LGFFP DHQLD PAFRA NTANP DWDFN PNKDT WPDAN KVG (SEQ ID NO: 5).

[0026] Los inhibidores peptídicos de Pre-S1 pueden modificarse mediante un resto hidrofóbico en el extremo N-terminal. La modificación del resto hidrofóbico puede ser por acilación, por ejemplo, acilación con miristoílo o estearoílo.

[0027] Un inhibidor peptídico pre-S1 preferido tiene la secuencia de aminoácidos de GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG (SEQ ID NO: 13), en la que el péptido está modificado en el extremo N por miristoílo.

[0028] El inhibidor peptídico pre-S1 preferido para usar en la invención es Myrcludex B que tiene la siguiente fórmula química:

N-Miristoil-glicil-L-treonil-L-asparaginil-L-leucil-L-seril-L-valil-L-prolil-L-asparaginil-L-prolil-L-leucil-glicil-L-fenilalanil-L-

fenilalanil-L-prolil-L-aspartil-L-histidil-L-glutaminil-L-leucil-L-aspartil-L-prolil-L-alanil-L-fenilalanil-glicil-L-alanil-L-

asparaginil-L-seril-L-asparaginil-L-asparaginil-L-prolil-L-aspartil-L-triptofanil-L-aspartil-L-fenilalanil-L-asparaginil-L-prolil-L-asparaginil-L-lisil-L-aspartil-L-histidil-L-triptofanil-L-prolil-L-glutamil-L-alanil-L-asparaginil-L-lisil-L-valil-glicinamida, sal de acetato.

[0029] Los inhibidores del péptido Pre-S 1 pueden modificarse en el extremo C-terminal o en cualquier otro lugar para proteger la degradación de la forma peptídica. Restos ejemplares que pueden usarse para este fin son D-aminoácidos, aminoácidos cíclicos, aminoácidos modificados, polímeros naturales o sintéticos tales como polietilenglicol (PEG).

[0030] En lo sucesivo, los inhibidores de NTCP anteriores, incluidos los inhibidores del péptido pre-S 1, pueden denominarse inhibidores. Esta designación incluye todos los inhibidores de NTCP, preferiblemente inhibidores del péptido pre-S1, de la invención.

[0031] El inmunomodulador puede ser una vacuna terapéutica, un adyuvante o un interferón como el interferón alfa (IFNa), por ejemplo, interferón alfa 2a o interferón alfa 2b. El interferón en la composición para uso de la invención está pegilado (PEG-IFN).

[0032] Si la invención reivindicada se usa con un análogo de nucleósido, los análogos de nucleósido pueden ser lamivudina, telbivudina o entecavir.

[0033] Si la invención reivindicada se usa con un análogo de nucleótido, los análogos de nucleótido pueden ser tenofovir o adefovir.

[0034] En lo sucesivo, los ingredientes activos adicionales anteriores pueden denominarse como un ingrediente activo adicional o un agente activo adicional. Esta designación incluye todos los análogos de nucleósidos, análogos de nucleótidos e inmunomoduladores de la divulgación.

[0035] Se pueden usar dos o más de los ingredientes activos adicionales anteriores en la combinación o composición.

[0036] Por consiguiente, se proporcionan, entre otros, combinaciones y composiciones que comprenden los siguientes ingredientes:

un inhibidor peptídico pre-S 1 tal como Myrcludex B e IFNa o PEG-IFNa;

un inhibidor del péptido pre-S 1 tal como Myrcludex B y lamivudina;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y telbivudina;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y entecavir;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y tenofovir; o

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y adefovir.

[0037] Una dosis unitaria de Myrcludex B en la combinación o composición es de 2 mg, 5 mg o 10 mg.

[0038] Una dosis unitaria de interferón o interferón pegilado en la combinación o composición es de 180 mg.

[0039] Una dosis unitaria de lamivudina en la combinación o composición puede estar entre 10 mg y 100 mg, por ejemplo 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o 100 mg, preferiblemente 100 mg.

[0040] Una dosis unitaria de entecavir en la combinación o composición puede estar entre 0,1 mg y 10 mg, por ejemplo 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,9 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 6,0 mg, 7,0 mg, 8,0 mg, 9,0 mg, 10,0 mg, preferiblemente 0,5 mg o 1,0 mg.

[0041] Una dosis unitaria de telbivudina en la combinación o composición puede estar entre 100 mg y 1000 mg, por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, o 1000 mg, preferiblemente 500 mg, 600 mg o 700 mg.

[0042] Una dosis única de tenofovir en la combinación o composición puede estar entre 100 mg y 1000 mg, por ejemplo, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, o 1000 mg, preferiblemente 200 mg, 250 mg, 245 mg o 300 mg.

[0043] Una dosis unitaria de adefovir en la combinación o composición puede estar entre 5 mg y 20 mg, por ejemplo, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg, preferiblemente 10 mg.

[0044] En otro aspecto, se proporciona aquí una combinación o una composición como se definió anteriormente para usar en un método de tratamiento de la infección por VHB o VHD en un sujeto, hepatitis B, hepatitis B crónica, hepatitis D o hepatitis D crónica.

[0045] En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un inhibidor peptídico pre-S1 para uso en un método de tratamiento de infección por VHB o VHD, hepatitis B, hepatitis B crónica, hepatitis D o hepatitis D crónica en un sujeto, en el que el método comprende la administración de un ingrediente activo adicional, en donde el ingrediente activo adicional se selecciona de un grupo que consiste en un inmunomodulador, preferiblemente interferón; un análogo de nucleótido, preferiblemente tenofovir o adefovir; y un análogo de nucleósido, preferiblemente lamivudina, telbivudina y entecavir.

[0046] En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de infección por VHB o VHD, hepatitis B, hepatitis B crónica, hepatitis D o hepatitis D crónica en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un inhibidor del cotransporte de Na⁺-taurocolato polipéptido (NTCP), preferiblemente un inhibidor de péptido pre-S1, y otro ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en un análogo de nucleótido, un análogo de nucleósido y un inmunomodulador.

[0047] Dicho inhibidor y dicho ingrediente activo adicional se pueden proporcionar como una combinación o una composición como se define anteriormente. Se puede usar más de un ingrediente activo adicional en los métodos.

[0048] Por tanto, los métodos pueden comprender, por ejemplo, administrar:

un inhibidor peptídico pre-S1 tal como Myrcludex B e IFNa o PEG-IFNa;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y lamivudina;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y telbivudina;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y entecavir;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y tenofovir; o

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y adefovir.

[0049] El método puede comprender:

administrar un inhibidor peptídico pre-S1 en una dosis de 2 mg, 5 mg o 10 mg por día para la infección por VHD y VHB, y;

administrar interferón pegilado en una dosis de 180 µg por semana. Una dosis semanal se puede administrar una vez a la semana o varias veces a la semana, por ejemplo dos o tres veces a la semana o todos los días con dosis determinadas para sumar en dicha dosis semanal.

y opcionalmente administrar además uno o más de los siguientes ingredientes activos adicionales lamivudina en una dosis de entre 10 mg y 100 mg por día, por ejemplo 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o 100 mg al día, preferiblemente 100 mg al día;

entecavir en una dosis de entre 0,1 mg y 10 mg al día, por ejemplo 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,9 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 6,0 mg, 7,0 mg, 8,0 mg, 9,0 mg, 10,0 mg por día, preferiblemente 0,5 mg o 1,0 mg por día;

telbivudina en una dosis de entre 100 mg y 1000 mg por día, por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg por día, preferentemente 500 mg, 600 mg o 700 mg por día;

administrar tenofovir en una dosis de entre 100 mg y 1000 mg por día, por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg por día, preferiblemente 200 mg, 250 mg, 245 mg o 300 mg por día;

administrando adefovir se administra en una dosis de entre 5 mg a 20 mg por día, por ejemplo 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg por día, preferiblemente 10 mg por día.

[0050] Un inhibidor y otro ingrediente activo pueden administrarse secuencialmente. Por ejemplo, se puede administrar un inhibidor durante al menos un ciclo o un ciclo que comprende uno o más ciclos (como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 ciclos) seguido de la administración de otro ingrediente activo durante al menos un ciclo o un curso que comprende uno o más ciclos (como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 ciclos). La duración de un ciclo puede ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. La duración de un ciclo puede ser de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. La duración de un curso puede ser de 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 60 semanas, 1 año, 1,1 años, 1,2 años, 1,3 años, 1,4 años, 1,5 años, 1,6 años, 1,7 años, 1,8 años, 1,8 años, 1,9 años, o 2,0 años, o 3 años, o 4 años.

[0051] Un inhibidor y un ingrediente activo adicional pueden administrarse simultáneamente/concomitantemente. De acuerdo con este programa de administración, la administración de un inhibidor se superpone oportunamente con la administración de otro ingrediente activo. La duración de la administración de un inhibidor y otro ingrediente activo puede ser idéntica o esencialmente idéntica. Por ejemplo, tanto un inhibidor como un ingrediente activo adicional pueden administrarse durante al menos un ciclo o un curso que comprende uno o más ciclos (como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 ciclos). La duración de un ciclo puede ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. La duración de un ciclo puede ser de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. La duración de un curso puede ser de 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 60 semanas, 1 año, 1,1 años, 1,2 años, 1,3 años, 1,4 años, 1,5 años, 1,6 años, 1,7 años, 1,8 años, 1,8 años, 1,9 años, o 2,0 años, o 3 años, o 4 años. Por ejemplo, un ciclo de 24 semanas de Myrcludex B puede administrarse al mismo tiempo que un ciclo de 24 semanas de PEG-IFNa. En este esquema de administración, Myrcludex B puede administrarse diariamente, mientras que PEG-IFNa puede administrarse semanalmente. En este programa de administración, un inhibidor y otro ingrediente activo pueden administrarse simultáneamente, por ejemplo, esencialmente al mismo tiempo o en una única composición.

[0052] Un inhibidor y un ingrediente activo adicional pueden administrarse por varias vías de administración, dependiendo del tipo de ingrediente. Las vías de administración incluyen vía enteral (p. ej., por vía oral y rectal), vía parenteral (p. ej., por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal), tópica. Preferiblemente, el inhibidor del péptido pre-S1 se administra por vía subcutánea. Preferiblemente, el PEG-IFNa se administra por vía subcutánea.

[0053] El método se puede usar para el tratamiento humano.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0054] **Figura 1.** Alineación de secuencias de los genotipos A a H del VHB humano y los virus de la hepatitis B del chimpancé, el gorila y el mono lanudo. Las secuencias consenso cortas (residuos 2 a 48) y largas (residuos -11 a 48) derivadas de los genotipos A a H del VHB se representan en el medio. Los aminoácidos idénticos están marcados con recuadros de color gris oscuro. Los aminoácidos no idénticos utilizados para las secuencias de consenso están marcados con recuadros de color gris claro.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0055] La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier forma de realización descrita a continuación que no esté incluida en estas reivindicaciones se presenta únicamente con fines ilustrativos. La invención reivindicada se basa en el descubrimiento de que una combinación de un inhibidor de entrada pre-S1 de VHB/VHD con

un inmunomodulador como el interferón da como resultado una disminución o pérdida de ARN de VHD en la hepatitis D y/o HBsAg en la hepatitis B y D.

[0056] En un aspecto, la invención reivindicada se refiere a combinaciones y composiciones, preferiblemente composiciones farmacéuticas, que comprenden un inhibidor del polipéptido cotransportador de Na⁺-taurocolato (NTCP) y un inmunomodulador. Un inhibidor de NTCP puede inhibir la entrada de células VHB/VHD y también puede denominarse inhibidor de entrada.

[0057] La combinación o las composiciones pueden comprender más de un ingrediente activo adicional. Las composiciones pueden comprender además un excipiente, vehículo, etc. farmacéuticamente aceptable. La composición también puede denominarse composición farmacéutica.

[0058] En una combinación, los ingredientes activos individuales, es decir, dicho inhibidor del polipéptido cotransportador de Na⁺-taurocolato (NTCP) y dicho ingrediente activo se proporcionan en viales separados. En una composición, los ingredientes activos individuales, es decir, dicho inhibidor del polipéptido cotransportador de taurocolato Na⁺ (NTCP) y dicho ingrediente activo se proporcionan en un único vial.

[0059] El inhibidor de entrada de VHB/VHD es un compuesto capaz de inhibir la entrada viral en una célula tal como un hepatocito. En particular, un inhibidor de entrada de VHB/VHD es capaz de unirse e inhibir el receptor NTCP en la superficie celular. Por lo tanto, un inhibidor de entrada de VHB/VHD es preferiblemente un inhibidor de NTCP.

[0060] En una forma de realización, un inhibidor de entrada de VHB/VHD puede derivar del dominio N-terminal de la proteína de superficie grande (L) de VHB, pre-S1, de cualquier virus de VHB, en particular de cualquier cepa, genotipo o subtipo de VHB. Ejemplos de cepas del VHB son la cepa alfa1 del VHB, la cepa LSH del VHB (aislado de chimpancé), el VHB de la marmota, el VHB del mono lanudo (WMHBV). Ejemplos de subtipos de VHB *AD*, *ADR*, *ADW*, *ADYW*, *AR* y *AYW*. Ejemplos de genotipos de VHB son los genotipos A a H de VHB humano. De acuerdo con la nomenclatura estándar de VHB, el péptido pre-S1 tiene coordenadas de aminoácidos entre -11 y 108.

[0061] Un alineamiento de la secuencia de aminoácidos de los péptidos pre-S1 entre las posiciones -11 y 48 de varios genotipos humanos, así como las secuencias respectivas de los péptidos pre-S1 de los virus de la hepatitis B aislados de chimpancés, gorilas y monos lanudos, se proporciona en la Figura 1. La alineación de los genotipos A a H del VHB muestran que, en comparación con el genotipo D, todos los demás genotipos contienen 10 (E y G) u 11 (A, B, C, F y H) aminoácidos pre-S1 N-terminales adicionales. En consecuencia, un péptido pre-S1 viral puede tener diferentes coordenadas de aminoácidos y, por lo tanto, una longitud diferente, dependiendo de la tinción, el genotipo o el subtipo viral.

[0062] La alineación de secuencias también indica que los péptidos pre-S1 de varios genotipos comparten regiones conservadas a lo largo de la longitud del péptido. Una región altamente conservada está situada entre las posiciones de aminoácidos 9 a 21. Además, los aminoácidos individuales altamente conservados están situados entre los aminoácidos 2 y 6. Estas secuencias conservadas también están presentes en los virus de la hepatitis B aislados de chimpancés, gorilas y monos lanudos.

[0063] La evidencia experimental indica que la capacidad de los péptidos sintéticos derivados de pre-S1 del VHB para interferir con la infección por VHB depende de la presencia de algunos aminoácidos dentro de las regiones pre-S1 conservadas (Schulze et al., 2010). Así, de importancia para la actividad del péptido es una región entre las posiciones de aminoácidos 11 y 15 de pre-S1 y en particular los aminoácidos 11, 12, 13, 14 y/o 15 dentro de esta región. Además, la sustitución de algunos aminoácidos dentro de una región entre las posiciones 2 y 9 reduce la actividad inhibidora del VHB de un péptido pre-S1, por lo que el aminoácido 9 parece esencial. Otras regiones que pueden contribuir a la actividad inhibitoria de los péptidos derivados de pre-S1 del VHB son los aminoácidos 2 a 8, 16 a 20 y, en un grado menos pronunciado, 34 a 48.

[0064] Por lo tanto, los inhibidores de entrada de VHB/VHD derivados de péptido pre-S1 (en lo sucesivo denominados inhibidores peptídicos pre-S1) pueden abarcar los aminoácidos -11 a 108 de VHB pre-S1 (todo el VHB pre-S1) o cualquier porción dentro de esta región. De aquí en adelante se hará referencia a la numeración estándar de aminoácidos de VHB. En particular, el inhibidor del péptido pre-S1 puede abarcar los aminoácidos -11 a 78. En algunos genotipos, los primeros 10 (genotipos E y G) u 11 (genotipos A, B, C, F y H) aminoácidos están ausentes. En consecuencia, el inhibidor del péptido pre-S1 puede abarcar los aminoácidos 1 a 78 de VHB. Uno o más aminoácidos más allá del aminoácido 48, es decir, desde el aminoácido 49 al 108 pueden estar ausentes. En consecuencia, el inhibidor del péptido pre-S1 puede abarcar los aminoácidos -11 a 48. Dentro del rango de -11 a 48, los primeros 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 aminoácidos puede prescindirse. En consecuencia, el inhibidor del péptido pre-S1 puede abarcar los aminoácidos 1 a 48. El aminoácido 1 (Met) puede estar ausente. El inhibidor del péptido pre-S1 respectivo puede abarcar los aminoácidos 2 a 48 y opcionalmente comprender más aminoácidos en el extremo C-terminal. Dentro de la región de 2 a 48, los aminoácidos 2 a 21 y 34 a 48 son más importantes para la función inhibidora del péptido pre-S1 que los aminoácidos 21 a 33. Los aminoácidos 9 a 15, en particular 11 a 15, son los más importantes. Por consiguiente, el inhibidor del péptido pre-S1 puede consistir en los aminoácidos 2 a 48 o una porción truncada de los mismos. Alternativamente, el inhibidor del péptido pre-S1 puede comprender los aminoácidos 2 a 48 o una porción truncada de los mismos.

[0065] Se puede obtener una porción truncada mediante delecciones de aminoácidos de cualquiera de los extremos del péptido pre-S1 y tener una longitud de entre 46 y 5 aminoácidos. En particular, una porción truncada puede tener una longitud de 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 o 5 aminoácidos.

[0066] Una porción truncada comprende preferentemente los aminoácidos 9 a 15, 10 a 15 o 11 a 15. Una porción truncada consta preferentemente de los aminoácidos 11 a 15. Una porción truncada puede extenderse gradualmente mediante la adición de aminoácidos que flanquean a los ácidos 11 a 15. Por ejemplo, una porción truncada puede constar de los aminoácidos 2 a 15, 3 a 15, 4 a 15, 5 a 15, 6 a 15, 7 a 15, 8 a 15, 9 a 15 o 10 a 15. Cualquiera de los aminoácidos 16 a 48 puede usarse en este ejemplo para proporcionar porciones truncadas adicionales.

[0067] En otro ejemplo, una porción truncada puede constar de los aminoácidos 2 a 15, 2 a 16, 2 a 17, 2 a 18, 2 a 19, 2 a 20, 2 a 21, 2 a 22, 2 a 23, 2 a 24, 2 a 25, 2 a 26, 2 a 27, 2 a 28, 2 a 29, 2 a 30, 2 a 31, 2 a 32, 2 a 33, 2 a 34, 2 a 35, 2 a 36, 2 a 37, 2 a 38, 2 a 39, 2 a 40, 2 a 41, 2 a 42, 2 a 43, 2 a 44, 2 a 45, 2 a 46, 2 a 47 o 2 a 48. Cualquiera de los aminoácidos 3 a 11 puede usarse en este ejemplo para proporcionar porciones truncadas adicionales.

[0068] Otros ejemplos de porciones truncadas son los aminoácidos 9 a 15, 2 a 21, 5 a 21, 2 a 15, 2 a 20, 2 a 25, 2 a 30, 2 a 35, 2 a 40.

[0069] Una porción truncada del péptido pre-S1 puede ser un fragmento funcional del péptido pre-S1 que conserva la función del péptido pre-S1 para inhibir la entrada, unión y/o inhibición de la NTCT, un receptor esencial del VHB, en las células del VHB.

[0070] Los inhibidores de péptidos pre-S1 se derivan de péptidos pre-S1 de varios virus VHB, por ejemplo, varios genotipos, cepas o subtipos. En particular, los inhibidores peptídicos pre-S1 pueden derivar de pre-S1 de los genotipos A, B, C, D, E, F, G o H, o de los subtipos *AD*, *ADR*, *ADW*, *ADYW*, *AR* y *AYW*. Los péptidos pre-S1 de varios virus VHB normalmente serán homólogos. Los homólogos de varias especies tienen similitudes estructurales y funcionales y, por lo general, comparten un ancestro evolutivo común. Se prevé que los homólogos pre-S1 de genotipos, cepas o subtipos adicionales que se identificarán en el futuro serán igualmente adecuados como inhibidores peptídicos pre-S1.

[0071] Los inhibidores peptídicos pre-S1 pueden derivar de una secuencia consenso pre-S1 (Figura 1).

[0072] A continuación se proporcionan ejemplos de secuencias pre-S1 de VHB entre los aminoácidos -11 o -10 o 1 (dependiendo del genotipo) y 48 de varios genotipos y la secuencia consecutiva:

Secuencia consenso de VHB pre-S1 (posiciones (-11) a 48) (-11)-M GGWSS TPRKG MGTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFRA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG-48 (SEQ. ID NO: 1)

Secuencia de VHB preS1 genotipo A (posiciones (-11) a 48)
(-11)-M GGWSS KPRKG MGTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PVKDD WPAAN QVG-48 (SEQ ID NO: 2)

Secuencia de VHB preS1 genotipo B (posiciones (-11) a 48)
(-11)-M GGWSS KPRKG MGTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFKA NSENP DWDLN PHKDN WPDAN KVG-48 (SEQ ID NO: 3)

Secuencia de VHB preS1 genotipo C (posiciones (-11) a 48)
(-11)-M GGWSS KPRQG MGTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN QVG-48 (SEQ ID NO: 4)

Secuencia de VHB preS1 genotipo D (posiciones 1 a 48)
1-MGQNL STSNP LGFFP DHQLD PAFRA NTANP DWDFN PNKDT WPDAN KVG-48 (SEQ ID NO: 5)

Secuencia de VHB preS1 genotipo E (posiciones (-10) a 48)
(-10)-MGLSW TVPLE WGKNI STTNP LGFFP DHQLD PAFRA NTRNP DWDHN PNKDH WTEAN KVG-48 SEQ ID NO: 6)

Secuencia de VHB preS1 genotipo F (posiciones (-11) a 48)
(-11)-M GAPLS TTRRG MGQNL SVPNP LGFFP DHQLD PLFRA NSSSP DWDFN TNKDS WPMAN KVG-48 (SEQ ID NO: 7)

Secuencia de VHB preS1 genotipo G (posiciones (-10) a 48)
(-10)-MGLS W TVPLE WGKNL SASNP LGFLP DHQLD PAFRA NTNNP DWDFN PKKDP WPEAN KVG-48 (SEQ ID NO: 8)

Secuencia de VHB preS1 genotipo H (posiciones (-11) a 48)
(-11)-M GAPLS TARRG MGQNL SVPNP LGFFP DHQLD PLFRA NSSSP DWDFN TNKDN WPMAN KVG-48 (SEQ ID NO: 9)

[0073] La secuencia pre-S1 entre los aminoácidos 1 y 48 de monos lanudos WMHBV se proporciona a continuación: 1-MGLNQ STFNP LGFFP SHQLD PLFKA NAGSA DWDKN PNKDP WPQAH DTA (SEQ ID NO: 10)

[0074] Los inhibidores del péptido pre-S1 pueden contener una o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) sustituciones de aminoácidos que no reducen sustancialmente su actividad inhibidora del VHB. Preferiblemente, la actividad inhibidora de

VHB no debe reducirse en más de dos órdenes de magnitud. En particular, reducción por 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17, 18, 19 o 20 veces se tolera. La actividad inhibidora de VHB se puede medir en términos de CI_{50} o CI_{90} . Las sustituciones de aminoácidos pueden ser conservativas o no conservativas. Las sustituciones de aminoácidos preferiblemente no afectan a los aminoácidos importantes para la actividad inhibidora del VHB de los inhibidores del péptido pre-S1. Los aminoácidos individuales ubicados dentro de una parte altamente conservada de pre-S1 que abarca los aminoácidos 2 a 21 son más importantes para la actividad que los aminoácidos fuera de esta región. Dentro de esta región, los aminoácidos 9 a 15 son aún más importantes. Entre estos, los aminoácidos 9, 11, 12 y 13 son los más importantes. En consecuencia, las sustituciones de aminoácidos se ubican preferiblemente fuera de los aminoácidos 11 a 15, 9 a 15, 5 a 15 o 2 a 15. Las sustituciones de aminoácidos también se pueden ubicar fuera de los aminoácidos 2 a 8, 16 a 20 o 34 a 48. Las sustituciones de aminoácidos pueden ubicarse dentro de los aminoácidos 20 a 23, 26 a 32.

[0075] Un ejemplo de una secuencia pre-S1 derivada de la secuencia pre-S1 del genotipo C y que contiene una sustitución de aminoácido en la posición 46 (Gln (Q) --> Lys (K)) se proporciona a continuación:
 (-11)-M GGWSS KPRQG MGTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG-48 (SEQ ID NO: 11).

[0076] Un inhibidor peptídico preferido se basa en el péptido pre-S1 entre las posiciones 2 y 48 (según la nomenclatura estándar de VHB) de la secuencia de aminoácidos de la secuencia de consenso pre-S1 de VHB: GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFRA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG (SEQ ID NO: 12).

[0077] Otro inhibidor peptídico preferido se basa en el péptido pre-S1 entre las posiciones 2 y 48 (según la nomenclatura estándar de VHB) de la secuencia de aminoácidos del VHB preS1 Genotipo C: GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN QVG (SEQ ID NO: 14).

[0078] El inhibidor peptídico más preferido se basa en el péptido pre-S1 entre las posiciones 2 y 48 (de acuerdo con la nomenclatura estándar de VHB) de la secuencia de aminoácidos del genotipo C con una sustitución de aminoácido en la posición 46 (Gln (Q) --> Lys (K)) GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG (SEQ ID NO: 13).

[0079] Un inhibidor de péptido pre-S1 puede ser una porción truncada en el extremo N o C de los inhibidores anteriores de pre-S1 de al menos 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 o 46 aminoácidos. La porción conserva su funcionalidad como inhibidor de NTCP, proteína de unión a NTCP o inhibidor de entrada de VHB/VHD.

[0080] Los inhibidores del péptido pre-S1 pueden tener actividad inhibidora que abarca el genotipo, es decir, pueden inhibir de forma cruzada genotipos distintos del genotipo auténtico del que se deriva el péptido pre-S1.

[0081] Los inhibidores peptídicos Pre-S1 son preferiblemente hidrofóbicos. Pueden estar modificados como un resto hidrofóbico. Se prefiere la modificación hidrofóbica por acilación. La acilación puede ser acilación con ácidos carboxílicos, ácidos grasos o aminoácidos con cadenas laterales lipófilas. Alternativamente, los inhibidores peptídicos pre-S1 pueden ser modificados por colesterol, derivados de colesterol, fosfolípidos, glicolípidos, ésteres de glicerol, esteroides, ceramidas, derivados de isopreno, adamantina, farnesol, grupos alifáticos o compuestos poliaromáticos. Los ácidos grasos pueden ser ácidos grasos saturados o insaturados, ácidos grasos ramificados o no ramificados, preferiblemente con 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de ácidos grasos adecuados para la acilación son ácido mirístico (D14), ácido esteárico (C18), ácido palmítico (C16). La variación del resto hidrofóbico permite la modulación de actividades específicas del péptido pre-S1.

[0082] Preferiblemente, se une un resto hidrofóbico al extremo N-terminal del inhibidor del péptido pre-S1. Por lo tanto, un resto hidrofóbico se puede unir al aminoácido N-terminal del inhibidor del péptido pre-S1, o a un aminoácido muy próximo al extremo N, por ejemplo, los aminoácidos -5, -4, -3, -2, -1, 1, 2, 3, 4 ó 5. Se puede usar más de un resto hidrofóbico para la modificación del inhibidor del péptido pre-S1. Los restos hidrofóbicos pueden ser idénticos o diferentes. La unión de los restos hidrofóbicos se realiza preferentemente mediante unión covalente, que se puede lograr a través de carbamato, amida, éter, disulfuro o cualquier otro enlace que esté dentro de los conocimientos del experto en la materia.

[0083] Un inhibidor peptídico preferido es un péptido pre-S1 de secuencia de aminoácidos GTNL SVPNP LGFFP DHQLD PAFGA NSNNP DWDFN PNKDH WPEAN KVG (SEQ ID NO: 13), que está modificado en el extremo N por miristoilo o estearoilo.

[0084] El nombre químico del inhibidor del péptido pre-S1 Myrcludex B es
 N-Miristoil-glicil-L-treonil-L-asparaginil-L-leucil-L-seril-L-valil-L-prolil-L-asparaginil-L-prolil-L-leucil-glicil-L-fenilalanil-L-fenilalanil-L-prolil-L-aspartil-L-histidil-L-glutaminil-L-leucil-L-aspartil-L-prolil-L-alanil-L-fenilalanil-glicil-L-alanil-L-asparaginil-L-seril-L-asparaginil-L-asparaginil-L-prolil-L-aspartil-L-triptofanil-L-aspartil-L-fenilalanil-L-asparaginil-L-prolil-L-asparaginil-L-lisil-L-aspartil-L-histidil-L-triptofanil-L-prolil-L-glutamil-L-alanil-L-asparaginil-L-lisil-L-valil-glicinamida, sal de acetato.

[0085] Un nombre químico abreviado de Myrcludex B es Miristoíl-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, sal de acetato.

[0086] Los inhibidores peptídicos de Pre-S1 pueden modificarse adicionalmente de forma convencional para mejorar la estabilidad peptídica, por ejemplo, la estabilidad frente a la degradación. Dicha modificación puede incluir una modificación con amida, D-aminoácido, aminoácido modificado, aminoácido cíclico, polímero natural, polímero sintético o glicina.

[0087] El ingrediente activo adicional es un inmunomodulador.

[0088] En una forma de realización adicional, un inhibidor de entrada de VHB/VHD puede ser una molécula pequeña.

[0089] Los análogos de nucleósidos son nucleósidos que contienen un análogo de ácido nucleico y un azúcar. Ejemplos de análogos de nucleósidos utilizados en el tratamiento de VHB o VHD son lamivudina, telbivudina y entecavir. Se pueden usar otros análogos de nucleósidos en la práctica de la invención.

[0090] Los análogos de nucleótidos son nucleótidos que contienen un análogo de ácido nucleico, un azúcar y de uno a tres grupos fosfato. Ejemplos de análogos de nucleótidos usados en el tratamiento de VHB o VHD son tenofovir y adefovir. Se pueden usar otros análogos de nucleótidos en la práctica de la invención.

[0091] Ejemplo de inmunomoduladores, es decir, ingredientes activos que tienen la capacidad de modular la actividad del sistema inmunitario de un sujeto, son el interferón, la vacuna terapéutica y el adyuvante.

[0092] El interferón puede ser interferón alfa, por ejemplo, interferón alfa 2a o interferón alfa 2b. La actividad del interferón alfa 2a y el interferón alfa 2b puede ser similar en la infección por VHB y VHD.

[0093] El interferón está pegilado, es decir, unido a un resto de polietilenglicol (PEG). La pegilación puede mejorar la farmacocinética y la comodidad para el paciente, pero no influye en el mecanismo de acción del interferón. Además, la actividad del interferón alfa 2a y 2b es muy similar en la infección por VHB y VHD.

[0094] Por consiguiente, se proporcionan, entre otros, combinaciones y composiciones que comprenden los siguientes ingredientes:

un inhibidor peptídico pre-S1 tal como Myrcludex B e IFNa o PEG-IFNa;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y lamivudina;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y telbivudina;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y entecavir;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y tenofovir; o

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y adefovir.

[0095] Una dosis unitaria de un inhibidor peptídico pre-S1 tal como Myrcludex B en la combinación o composición es de 2 mg, 5 mg o 10 mg.

[0096] Una dosis unitaria de interferón o interferón pegilado en la combinación o composición es de 180 µg.

[0097] Una dosis unitaria de lamivudina en la combinación o composición puede estar entre 10 mg y 100 mg, por ejemplo 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o 100 mg, preferiblemente 50 mg o 100 mg.

[0098] Una dosis unitaria de entecavir en la combinación o composición puede estar entre 0,1 mg y 10 mg, por ejemplo 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,9 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 6,0 mg, 7,0 mg, 8,0 mg, 9,0 mg o 10,0 mg, preferiblemente 0,5 mg o 1,0 mg.

[0099] Una dosis unitaria de telbivudina en la combinación o composición puede estar entre 100 mg y 1000 mg, por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, o 1000 mg, preferiblemente 500 mg, 600 mg o 700 mg.

[0100] Una dosis unitaria de tenofovir en la combinación o composición puede estar entre 100 mg y 1000 mg, por ejemplo, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, o 1000 mg, preferiblemente 200 mg, 250 mg, 245 mg o 300 mg.

[0101] Una dosis unitaria de adefovir en la combinación o composición puede estar entre 5 mg y 20 mg, por ejemplo, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg, preferiblemente 10 mg.

5 **[0102]** Una composición o combinación ejemplar comprende:

- 10 1. 2 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 180 µg de interferón como interferón alfa pegilado (PEG-IFNa). La cantidad de interferón también puede variar entre 10 µg y 300 µg y ser por ejemplo 10 µg, 30 µg, 50 µg, 70 µg, 90 µg, 100 µg, 120 µg, 130 µg, 140 µg, 150 µg, 160 µg, 170 µg, 180 µg, 190 µg, 200 µg, 210 µg, 220 µg, 230 µg, 240 µg, 250 µg, 260 µg, 270 µg, 280 µg, 290 µg o 300 µg.
- 15 2. 5 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 180 µg de interferón como el interferón alfa pegilado (PEG-IFNa). La cantidad de interferón también puede variar entre 10 µg y 300 µg y ser por ejemplo 10 µg, 30 µg, 50 µg, 70 µg, 90 µg, 100 µg, 120 µg, 130 µg, 140 µg, 150 µg, 160 µg, 170 µg, 180 µg, 190 µg, 200 µg, 210 µg, 220 µg, 230 µg, 240 µg, 250 µg, 260 µg, 270 µg, 280 µg, 290 µg o 300 µg.
- 20 3. 10 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 180 µg de interferón como el interferón alfa pegilado (PEG-IFNa). La cantidad de interferón también puede variar entre 10 µg y 300 µg y ser por ejemplo 10 µg, 30 µg, 50 µg, 70 µg, 90 µg, 100 µg, 120 µg, 130 µg, 140 µg, 150 µg, 160 µg, 170 µg, 180 µg, 190 µg, 200 µg, 210 µg, 220 µg, 230 µg, 240 µg, 250 µg, 260 µg, 270 µg, 280 µg, 290 µg o 300 µg.
- 25 4. 2 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 100 mg de lamivudina. La cantidad de lamivudina también puede variar entre 10 y 100 mg, y ser por ejemplo 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o 100 mg.
- 30 5. 5 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 100 mg de lamivudina. La cantidad de lamivudina también puede variar entre 10 y 100 mg, y ser por ejemplo 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o 100 mg.
- 35 6. 10 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 100 mg de lamivudina. La cantidad de lamivudina también puede variar entre 10 y 100 mg, y ser por ejemplo 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o 100 mg.
- 40 7. 2 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 0,5 mg o 1,0 mg de entecavir. La cantidad de entecavir también puede variar entre 0,1 y 10 mg y ser por ejemplo 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,9 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 6,0 mg, 7,0 mg, 8,0 mg, 9,0 mg o 10,0 mg.
- 45 8. 5 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 0,5 mg o 1,0 mg de entecavir. La cantidad de entecavir también puede variar entre 0,1 y 10 mg y ser por ejemplo 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,9 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 6,0 mg, 7,0 mg, 8,0 mg, 9,0 mg o 10,0 mg.
- 50 9. 10 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 0,5 mg o 1,0 mg de entecavir. La cantidad de entecavir también puede variar entre 0,1 y 10 mg y ser por ejemplo 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,9 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 6,0 mg, 7,0 mg, 8,0 mg, 9,0 mg o 10,0 mg.
- 55 10. 2 mg de inhibidor peptídico pre-S1 tal como Myrcludex B y 600 mg de telbivudina. La cantidad de telbivudina también puede variar entre 100 y 1000 mg, y ser por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg.
- 60 11. 5 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 600 mg de telbivudina. La cantidad de telbivudina también puede variar entre 100 y 1000 mg, y ser por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg.
- 65 12. 10 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 600 mg de telbivudina. La cantidad de telbivudina también puede variar entre 100 y 1000 mg, y ser por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg.
13. 2 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 200 mg, 245 mg o 300 mg de tenofovir. La cantidad de tenofovir también puede variar entre 100 y 1000 mg, y ser por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg.
14. 5 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 200 mg, 245 mg o 300 mg de tenofovir. La cantidad de tenofovir también puede variar entre 100 y 1000 mg, y ser por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg.

15. 10 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 200 mg, 245 mg o 300 mg de tenofovir. La cantidad de tenofovir también puede variar entre 100 y 1000 mg, y ser por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg.

16. 2 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 100 mg de adefovir. La cantidad de adefovir también puede variar entre 5 a 20 mg, y ser por ejemplo 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg.

17. 5 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 100 mg de adefovir. La cantidad de adefovir también puede variar entre 5 a 20 mg, y ser por ejemplo 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg.

18. 10 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 100 mg de adefovir. La cantidad de adefovir también puede variar entre 5 a 20 mg, y ser, por ejemplo, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg.

[0103] Las combinaciones y composiciones anteriores pueden usarse en los métodos de tratamiento de infección por VHB o VHD, hepatitis B o hepatitis D.

[0104] En otro aspecto, la invención reivindicada se relaciona con el tratamiento de infecciones por VHB/VHD, hepatitis B y D, y hepatitis crónica B y D mediante una combinación de un inhibidor de NTCP/inhibidor de entrada de VHB/VHD y un inmunomodulador. Esta terapia de combinación conduce a una disminución del ARN viral que eventualmente resulta en una disminución de los niveles de HBsAg o pérdida de HBsAg, lo que es un signo de curación completa y, por lo tanto, el objetivo final de la terapia VHB/VHD.

[0105] Dicho inhibidor y dicho ingrediente activo adicional se proporcionan como una combinación o una composición como se define anteriormente. Se puede usar más de un ingrediente activo adicional en el método.

[0106] Por lo tanto, el método puede, por ejemplo, comprender administrar a un individuo que necesita terapia de VHB/VHD:

un inhibidor de péptido pre-S1 tal como Myrcludex B e IFNa o PEG-IFNa;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y lamivudina;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y telbivudina;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y entecavir;

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y tenofovir; o

un inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y adefovir.

[0107] El método puede comprender:

administrar un inhibidor peptídico pre-S1 en una dosis de 2 mg, 5 mg o 10 mg por día para infección por VHD y VHB e:

interferón como el interferón alfa pegilado (PEG-IGNa) a la dosis de 180 mg por semana. Una dosis semanal se puede administrar una vez a la semana o varias veces a la semana, por ejemplo dos o tres veces a la semana o todos los días con dosis determinadas para sumar en dicha dosis semanal,

y opcionalmente administrar además uno o más de los siguientes ingredientes activos adicionales:

lamivudina a una dosis de entre 10 mg y 100 mg por día, por ejemplo 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o 100 mg por día, preferiblemente 100 mg por día;

entecavir a una dosis de entre 0,1 mg y 10 mg al día, por ejemplo 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,9 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 6,0 mg, 7,0 mg, 8,0 mg, 9,0 mg, 10,0 mg por día, preferiblemente 0,5 mg o 1,0 mg por día;

telbivudina a una dosis de entre 100 y 1000 mg al día, por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg al día, preferiblemente 500 mg, 600 mg o 700 mg por día;

tenofovir a una dosis de entre 100 mg y 1000 mg por día, por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg por día, preferiblemente 200 mg, 250 mg, 245 mg o 300 mg por día;

adefovir a una dosis de entre 5 mg a 20 mg por día, por ejemplo 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg por día, preferiblemente 10 mg por día; y/o

5 **[0108]** El método puede comprender administrar:

10 1. 2 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 180 µg de interferón como interferón alfa pegilado (PEG-IFNa). La cantidad de interferón también puede variar entre 10 µg y 300 µg y ser por ejemplo 10 µg, 30 µg, 50 µg, 70 µg, 90 µg, 100 µg, 120 µg, 130 µg, 140 µg, 150 µg, 160 µg, 170 µg, 180 µg, 190 µg, 200 µg, 210 µg, 220 µg, 230 µg, 240 µg, 250 µg, 260 µg, 270 µg, 280 µg, 290 µg o 300 µg. El inhibidor del péptido pre-S1 y el interferón pueden administrarse simultáneamente. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

15 2. 5 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 180 µg de interferón como el interferón alfa pegilado (PEG-IFNa). La cantidad de interferón también puede variar entre 10 µg y 300 µg y ser por ejemplo 10 µg, 30 µg, 50 µg, 70 µg, 90 µg, 100 µg, 120 µg, 130 µg, 140 µg, 150 µg, 160 µg, 170 µg, 180 µg, 190 µg, 200 µg, 210 µg, 220 µg, 230 µg, 240 µg, 250 µg, 260 µg, 270 µg, 280 µg, 290 µg o 300 µg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

20 3. 10 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 180 µg de interferón como el interferón alfa pegilado (PEG-IFNa). La cantidad de interferón también puede variar entre 10 µg y 300 µg y ser por ejemplo 10 µg, 30 µg, 50 µg, 70 µg, 90 µg, 100 µg, 120 µg, 130 µg, 140 µg, 150 µg, 160 µg, 170 µg, 180 µg, 190 µg, 200 µg, 210 µg, 220 µg, 230 µg, 240 µg, 250 µg, 260 µg, 270 µg, 280 µg, 290 µg o 300 µg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

30 4. 2 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 100 mg de lamivudina. La cantidad de lamivudina también puede variar entre 10 y 100 mg, y ser por ejemplo 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o 100 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

35 5. 5 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 100 mg de lamivudina. La cantidad de lamivudina también puede variar entre 10 y 100 mg, y ser por ejemplo 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o 100 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

40 6. 10 mg de inhibidor peptídico pre-S1 tal como Myrcludex B y 100 mg de lamivudina. La cantidad de lamivudina también puede variar entre 10 y 100 mg, y ser por ejemplo 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o 100 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

45 7. 2 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 0,5 mg o 1,0 mg de entecavir. La cantidad de entecavir también puede variar entre 0,1 y 10 mg y ser por ejemplo 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,9 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 6,0 mg, 7,0 mg, 8,0 mg, 9,0 mg o 10,0 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

50 8. 5 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 0,5 mg o 1,0 mg de entecavir. La cantidad de entecavir también puede variar entre 0,1 y 10 mg y ser por ejemplo 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,9 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 6,0 mg, 7,0 mg, 8,0 mg, 9,0 mg o 10,0 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

55 9. 10 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 0,5 mg o 1,0 mg de entecavir. La cantidad de entecavir también puede variar entre 0,1 y 10 mg y ser por ejemplo 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,9 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 6,0 mg, 7,0 mg, 8,0 mg, 9,0 mg o 10,0 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

60 10. 2 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 600 mg de telbivudina. La cantidad de telbivudina también puede variar entre 100 y 1000 mg, y ser por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

65

11. 5 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 600 mg de telbivudina. La cantidad de telbivudina también puede variar entre 100 y 1000 mg, y ser por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

12. 10 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 600 mg de telbivudina. La cantidad de telbivudina también puede variar entre 100 y 1000 mg, y ser por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

13. 2 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 200 mg, 245 mg o 300 mg de tenofovir. La cantidad de tenofovir también puede variar entre 100 y 1000 mg, y ser por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

14. 5 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 200 mg, 245 mg o 300 mg de tenofovir. La cantidad de tenofovir también puede variar entre 100 y 1000 mg, y ser por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

15. 10 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 200 mg, 245 mg o 300 mg de tenofovir. La cantidad de tenofovir también puede variar entre 100 y 1000 mg, y ser por ejemplo 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

16. 2 mg de inhibidor peptídico pre-S1 como Myrcludex B y 100 mg de adefovir. La cantidad de adefovir también puede variar entre 5 a 20 mg, y ser por ejemplo 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

17. 5 mg de inhibidor peptídico pre-S1 tal como Myrcludex B y 100 mg de adefovir. La cantidad de adefovir también puede variar entre 5 a 20 mg, y ser por ejemplo 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

18. 10 mg de inhibidor del péptido pre-S1 como Myrcludex B y 100 mg de adefovir. La cantidad de adefovir también puede variar entre 5 a 20 mg, y ser por ejemplo 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg o 20 mg. La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, según la progresión del tratamiento y los resultados del tratamiento.

[0109] La duración de la administración puede ser de 24 semanas o 48 semanas o más, dependiendo de la progresión del tratamiento y los efectos secundarios.

[0110] Un inhibidor y un ingrediente activo adicional pueden administrarse secuencialmente. Por ejemplo, se puede administrar un inhibidor durante al menos un ciclo o un ciclo que comprende uno o más ciclos (como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 ciclos) seguido de la administración de otro ingrediente activo durante al menos un ciclo o un curso que comprende uno o más ciclos (como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 ciclos). La duración de un ciclo puede ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. La duración de un ciclo puede ser de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. La duración de un curso puede ser de 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 60 semanas, 1 año, 1,1 años, 1,2 años, 1,3 años, 1,4 años, 1,5 años, 1,6 años, 1,7 años, 1,8 años, 1,9 años, 2,0 años, 3 años, 4 años o más.

[0111] Un inhibidor y un ingrediente activo adicional pueden administrarse concomitantemente/concurrentemente. De acuerdo con este programa de administración, la administración de un inhibidor se superpone oportunamente con la administración de otro ingrediente activo. La duración de la administración de un inhibidor y otro ingrediente activo puede ser idéntica o esencialmente idéntica. Por ejemplo, tanto un inhibidor como un ingrediente activo adicional pueden administrarse durante al menos un ciclo o un curso que comprende uno o más ciclos (como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 ciclos). La duración de un ciclo puede ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. La duración de un ciclo puede ser de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. La duración de un curso puede ser de 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 60 semanas, 1 año, 1,1 años, 1,2 años, 1,3 años, 1,4 años, 1,5 años, 1,6 años, 1,7 años, 1,8 años, 1,8 años, 1,9 años, o 2,0 años, o 3 años, o 4 años. Por ejemplo, un ciclo de 24 semanas de Myrcludex B puede administrarse al mismo tiempo que un ciclo de 24 semanas de PEG-IFNa. En este esquema de administración, Myrcludex B puede administrarse diariamente, mientras que PEG-IFNa puede administrarse semanalmente. En este programa de administración, un inhibidor y otro ingrediente activo pueden administrarse simultáneamente, por ejemplo, esencialmente al mismo tiempo o en una única composición.

[0112] Un inhibidor y un ingrediente activo adicional pueden administrarse por varias vías de administración, dependiendo del tipo de ingrediente. Las vías de administración incluyen la vía enteral (p. ej., por vía oral y rectal), vía parenteral (p. ej., por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal) y tópica. Preferiblemente, el inhibidor del péptido pre-S1 se administra por vía subcutánea. Preferiblemente, el PEG-IFNa se administra por vía subcutánea.

[0113] Diversas combinaciones de ingredientes activos como se describe anteriormente administrados en varias dosis, programas de tratamiento y vías de administración como se describe anteriormente. Por ejemplo, en este documento se proporcionan los siguientes regímenes de tratamiento: 2 mg de Myrcludes B administrados diariamente durante 24 semanas en combinación con 180 µg de interferón alfa pegilado (PEG-IFNa) administrados una vez a la semana. El curso puede continuar con la administración de 2 mg diarios de Myrcludex B solo durante otras 24 semanas. Ambos ingredientes activos pueden administrarse por vía subcutánea. En este ejemplo, la dosis diaria de Myrcludex B también puede ser de 5 mg o 10 mg.

[0114] 2 mg de Myrcludes B administrados diariamente en combinación con una dosis semanal de 180 µg de interferón alfa pegilado (PEGIFNa) para. El tratamiento puede durar 48 semanas. En este ejemplo, la dosis diaria de Myrcludex B también puede ser de 5 mg o 10 mg.

[0115] 2 mg de Myrcludes B administrados diariamente en combinación con 245 mg de tenofovir administrados diariamente. El tratamiento puede durar 2 años o más (indefinidamente). En este ejemplo, la dosis diaria de Myrcludex B también puede ser de 5 mg o 10 mg.

[0116] Se pueden administrar 2 mg de Myrcludes B diariamente en combinación con 245 mg de tenofovir administrados diariamente. El tratamiento puede durar al menos 48 semanas. En este ejemplo, la dosis diaria de Myrcludex B puede ser de 5 mg o 10 mg.

[0117] 2 mg de Myrcludes B administrados diariamente en combinación con 1,0 mg de entecavir administrados diariamente. El tratamiento puede durar 2 años o más (indefinidamente). En este ejemplo, la dosis diaria de Myrcludex B también puede ser de 5 mg o 10 mg.

[0118] Se pueden administrar 2 mg de Myrcludes B diariamente en combinación con 1,0 mg de entecavir administrados diariamente. El tratamiento puede durar al menos 48 semanas. En este ejemplo, la dosis diaria de Myrcludex B puede ser de 5 mg o 10 mg.

[0119] La dosis de cada ingrediente activo se puede ajustar de acuerdo con la progresión del tratamiento y/o los efectos secundarios que el paciente desarrolla durante el tratamiento.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Ensayo clínico de fase 2 sobre Mycludex B en infección crónica por VHB

Objetivo:

[0120] El objetivo del ensayo clínico es la evaluación de la seguridad y tolerabilidad, así como la eficacia antiviral de Myrcludex B en pacientes HBsAg positivos con hepatitis activa.

Metodología:

[0121] Cohorte A: 40 pacientes crónicamente infectados por VHB, HBeAg negativos (todos los ADN de VHB >2000 UI/ml mediana de ADN de VHB 4,7 lógicos₁₀ UI/ml; sin cirrosis) fueron tratados durante 12 semanas con una vez al día sc 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg o 10 mg de Myrcludex B durante 12 semanas (8 pacientes por dosis). El tratamiento se extendió a 24 semanas en pacientes que recibieron 10 mg.

Resultados:

[0122] Myrcludex B fue muy bien tolerado, se produjo dermatitis en el lado de la inyección en 3 pacientes que recibieron 10 mg de Myrcludex B, retrocedió con el tratamiento. Se observó una disminución de más de 1log₁₀ del ADN del VHB en la semana 12 en 6/8 (75 %) de los pacientes que recibieron 10 mg de Myrcludex B, mientras que esto ocurrió con menos frecuencia en los grupos de dosis restantes (7/40; 17 %). La alanina transaminasa (ALT) se normalizó en 22/40 (55 %) pacientes y los valores medios de ALT disminuyeron de 76 U/l antes del tratamiento a 36 U/l en la semana 12 (p<0,001). No se hicieron evidentes cambios significativos en los niveles de HBsAg.

Conclusión:

[0123] Myrcludex B es un fármaco candidato para el tratamiento de la hepatitis B crónica (CHB) y la hepatitis delta crónica (CHD). Myrcludex B fue bien tolerado. Sin embargo, Myrcludex B no influyó en los niveles de HBsAg.

Ejemplo de referencia 2: Estudio *in vitro* de una combinación de Myrcludex B y entecavir en células infectadas por VHB/VHD

[0124] Un análogo de nucleósido entecavir no mejoró la inhibición del receptor de VHB por Myrcludex B *in vitro* (medido por evaluación inmunoquímica del número de HepaRG células infectadas con suero que contiene VHB/VHD):

Tabla 1: Número de células positivas para HBcAg el día 6 después de la infección según lo determinado por IF específico de HBcAg después de la infección de células HepaRG con un suero HDV positivo (suero 1) utilizando concentraciones crecientes de Myrcludex B en ausencia de entecavir y en presencia de entecavir 20 µM.

Concentración de Myrcludex B (nM)	Sin entecavir Valor medio (% infección no comp.)	Entecavir 20 µM Valor medio (% infección no comp.)
0	100	100
0,025	44,7	36,7
0,625	16,5	28,1
10	0,2	0,2
100	0	0,2

[0125] Se esperan resultados similares para una combinación de Myrcludex B con cualquier nucleósido y análogo de nucleótido porque todos tienen esencialmente el mismo mecanismo de acción, es decir, inhibición de la polimerasa de VHB.

Ejemplo 3: Estudio *in vitro* de una combinación de Myrcludex B e IFNa en células infectadas por VHB

[0126] Cultivos celulares: hepatocitos humanos primarios (PHH), línea celular HepaRG sensible a VHB, líneas celulares transfectadas o transducidas con receptor NTCP de VHB.

[0127] Los cultivos celulares se infectarán con VHB. Se investigará la adición de diferentes concentraciones de Myrcludex e interferón para "curar" el cultivo celular de la infección.

Ejemplo 4: Ensayo clínico piloto con terapia combinada de Mycludex B e IFNa pegilado en infección crónica por VHD

[0128] Myrcludex B no demostró un impacto en los niveles de HBsAg *en vivo* (ensayos clínicos con Myrcludex B como monoterapia). El efecto del interferón sobre la pérdida de HBsAg en la práctica clínica es muy modesto, aproximadamente el 3 % de los pacientes pierden HBsAg después de la terapia estándar de 48 semanas. Por lo tanto, no es obvio que el interferón mejore el impacto de Myrcludex B en la infección por VHB o VHD en términos de reducción de los niveles de HBsAg y finalmente lograr la pérdida de HBsAg, es decir, el objetivo final de la terapia contra el VHB.

Objetivo:

[0129] El objetivo del ensayo clínico es la evaluación de la seguridad y tolerabilidad, así como la eficacia antiviral de Myrcludex B en combinación con interferón alfa pegilado (PEG-IFNa) en pacientes con hepatitis D. En particular, se investigan los efectos sobre los parámetros virológicos, incluida la disminución y pérdida de HBsAg.

Metodología:

[0130] Cohorte B: 24 pacientes con hepatitis D (enfermedad hepática compensada; 12,5% cirrosis).

[0131] Grupo B1 ("monoterapia con Myrcludex B"): 8 pacientes programados para una terapia de 24 semanas de 2 mg diarios de Myrcludex B, administrados por vía subcutánea.

[0132] Grupo B2: ("monoterapia con PEG-IFNa"): 8 pacientes programados para una terapia de 24 semanas de 180 µg semanales de interferón alfa pegilado (PEG-IFNa), administrados por vía subcutánea.

[0133] Grupo B3 ("terapia combinada"): 8 pacientes programados para 24 semanas de terapia de 2 mg de Myrcludex B diarios, administrados por vía subcutánea en combinación con 180 µg de interferón alfa pegilado (PEG-IFNa) semanalmente, administrados por vía subcutánea.

[0134] También se considerará el tratamiento previo con Myrcludex B antes del inicio del tratamiento con interferón y/o el tratamiento posterior con Myrcludex B después de finalizar el tratamiento con interferón.

Resultados:

[0135] Myrcludex B fue muy bien tolerado. Se produjo una exacerbación de la psoriasis en un paciente VHD (B3) que condujo a la suspensión. En los grupos B1 y B3 cada uno, un paciente suspendió el tratamiento por diversas razones.

[0136] Seis de los siete pacientes experimentaron una disminución de $>1\log_{10}$ VHD ARN en la semana 24 durante la monoterapia con Myrcludex B (grupo B1, monoterapia con Myrcludex B) mientras que esta respuesta se observó en 7/7 pacientes del grupo B2 (monoterapia con PEG-IFNa) y el grupo B3 (terapia combinada).

[0137] El ARN de VHD se volvió negativo en 2/7 pacientes de los grupos B1 (monoterapia con Myrcludex B) y B2 (monoterapia con PEG-IFNa). Por el contrario, el ARN del VHD se negativizó en 5/7 pacientes (71 %) del grupo B3 (terapia combinada).

[0138] Los valores de ALT disminuyeron en la semana 24 en 6/7 pacientes (grupo B1) y 4/7 pacientes (grupo B3) y en la semana 12 en 3/7 pacientes (grupo B2).

[0139] Un paciente (grupo B3) y 3 pacientes (grupo B2) experimentaron una disminución de $>0,5 \log_{10}$ HBsAg en la semana 24.

Conclusión:

[0140] Myrcludex B es seguro y bien tolerado en pacientes positivos por HBsAg con o sin coinfección por VHD. La inhibición de la entrada del VHB está asociada con la disminución del ADN del VHB y el ARN del VHD y la mejora de la actividad bioquímica de la enfermedad. El efecto se ve potenciado por la terapia de combinación Myrcludex B/PEG-IFNa, en la que se observó la erradicación completa del ARN del VHD en más del 70 % de los pacientes. La reducción del ARN del VHD en suero es una indicación de la reducción del número de células productoras de virus cuando se trata con un inhibidor de entrada de células pre-S1, sin ningún efecto directo sobre la replicación viral. En este estudio, se demostró un efecto sinérgico del inhibidor del péptido pre-S1 con interferón en los niveles de ARN de VHD. Este efecto se traducirá en una supresión viral a largo plazo, también para el VHB, y, eventualmente, conducirá a la erradicación viral. Por lo tanto, la disminución observada del ARN del VHD y, por lo tanto, la erradicación del virus, puede tomarse como un marcador de un tratamiento eficaz de la hepatitis D que se espera proyecte una disminución del HBsAg y un tratamiento eficaz de la hepatitis B con una duración prolongada del tratamiento.

Ejemplo 5: Ensayo clínico de fase 2 con combinación terapia de Mycludex B e IFNa pegilado en la infección crónica por VHB

Objetivo:

[0141] El objetivo del ensayo clínico es la evaluación de la seguridad y la tolerabilidad, así como la eficacia antiviral de Myrcludex B en combinación con interferón alfa pegilado (PEG-IFNa) en pacientes con infección crónica por VHB. En particular, se investigan los efectos sobre los parámetros virológicos, incluida la disminución y pérdida de HBsAg.

Metodología:

[0142]

Grupo 1: interferón pegilado

Grupo 2: interferón pegilado con 2 mg de Myrcludex B

Grupo 3: interferón pegilado en combinación con 5 mg de Myrcludex B

Grupo 4: interferón pegilado en combinación con 10 mg de Myrcludex B

[0143] El tratamiento con se buscará una combinación de Myrcludex B e interferón pegilado durante 24 semanas, seguida de 24 semanas de monoterapia con Myrcludex B. La combinación permitirá aumentar la eficacia del interferón y reducir la duración del tratamiento (48 semanas son estándar en el tratamiento con interferón).

Ejemplo de referencia 6: ensayo clínico de fase 2 con terapia combinada de Mycludex B y análogos de nucleósido/nucleótido en infección crónica por VHB

[0144] Myrcludex B no influyó en los niveles de HbsAg *in vivo* (ensayos clínicos con Myrcludex B como monoterapia). El tratamiento con análogos de nucleósidos/nucleótidos resultó en la seroconversión de HBsAg en una proporción muy pequeña de pacientes (4% de los pacientes con tenofovir después de dos años de tratamiento y es aún menor para los otros medicamentos). Por lo tanto, no es obvio que los análogos de nucleósidos/nucleótidos mejoren el impacto de Myrcludex B en la infección por VHB o VHD en términos de reducción de los niveles de HBsAg y finalmente lograr la pérdida de HBsAg, es decir, el objetivo final de la terapia contra el VHB.

Objetivo:

[0145] El objetivo del ensayo clínico es la evaluación de la seguridad y tolerabilidad, así como la eficacia antiviral de

Myrcludex B en combinación con un análogo de nucleósido (entecavir) o un análogo de nucleótido (tenofovir) en pacientes con infección crónica por VHB. En particular, se investigan los efectos sobre los parámetros virológicos, incluida la disminución y pérdida de HBsAg.

5 *Metodología:*

[0146]

Grupo 1: Nucleósido o análogo de nucleótido

Grupo 2: Nucleósido o análogo de nucleótido en combinación con 2 mg de Myrcludex B

Grupo 3: Nucleósido o análogo de nucleótido en combinación con 5 mg de Myrcludex B

Grupo 4: Nucleósido o análogo de nucleótido en combinación con 10 mg de Myrcludex B

[0147] La administración de los ingredientes activos en las combinaciones anteriores es concurrente.

[0148] Se podrían realizar ensayos separados en pacientes sin tratamiento previo y en pacientes que ya reciben nucleósido o análogo de nucleótido.

[0149] Se considerará el pretratamiento con Myrcludex B antes del inicio del tratamiento con análogos de nucleósidos o nucleótidos, y/o el tratamiento posterior con Myrcludex B después de finalizar el tratamiento con análogos de nucleósidos o nucleótidos.

Ejemplo 7: Ensayo clínico de fase 2 con terapia combinada de Myrcludex B e IFNa pegilado en infección crónica por VHD

Objetivo:

[0150] El objetivo del ensayo clínico es la evaluación de la seguridad y tolerabilidad, así como la eficacia antiviral de Myrcludex B en combinación con interferón alfa pegilado (PEG-IFNa) en pacientes con infección crónica por VHD. En particular, se investigan los efectos sobre los parámetros virológicos, incluida la pérdida de ARN de VHD, la disminución y la pérdida de HBsAg.

Metodología:

[0151]

Grupo 1: interferón pegilado

Grupo 2: interferón pegilado con 2 mg de Myrcludex B

Grupo 3: interferón pegilado en combinación con 5 mg de Myrcludex B

Grupo 4: interferón pegilado en combinación con 10 mg de Myrcludex B

[0152] Se continuará el tratamiento con una combinación de Myrcludex B e interferón pegilado durante 24 semanas, seguido de 24 semanas de monoterapia con Myrcludex B. La combinación permitirá el aumento de la eficacia del interferón y la reducción de la duración del tratamiento (48 semanas son estándar en el tratamiento con interferones).

LISTA DE SECUENCIAS

[0153]

<110> MYR GmbH (Burgwedel)

<120> TERAPIA COMBINADA DE INFECCIÓN POR VHB Y VHD

<130> 103648PC

<150> EP14187865.2

<151> 2014-10-07

<160> 14

<170> PatentIn versión 3,5

<210> 1

<211> 59

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> Secuencia consenso preS1 del VHB (posiciones (-11) a 48)

<400> 1

Met Gly Gly Trp Ser Ser Thr Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
20 25 30

Ala Phe Arg Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn
35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Lys Val Gly
50 55

<210> 2

<211> 59

<212> **PRT**

<213> Virus de la hepatitis B

<400> 2

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Val
35 40 45

Lys Asp Asp Trp Pro Ala Ala Asn Gln Val Gly
50 55

<210> 3

<211> 59

<212> **PRT**

<213> Virus de la hepatitis B

<400> 3

ES 2 922 883 T3

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu
1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
20 25 30

Ala Phe Lys Ala Asn Ser Glu Asn Pro Asp Trp Asp Leu Asn Pro His
35 40 45

Lys Asp Asn Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly
50 55

<210> 4

<211> 59

<212> PRT

<213> Virus de la hepatitis B

<400> 4

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu
1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn
35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Gln Val Gly
50 55

<210> 5

<211> 48

<212> PRT

<213> Virus de la hepatitis B

<400> 5

Met Gly Gln Asn Leu Ser Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp
1 5 10 15

His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Arg Ala Asn Thr Ala Asn Pro Asp Trp
20 25 30

Asp Phe Asn Pro Asn Lys Asp Thr Trp Pro Asp Ala Asn Lys Val Gly

<210> 6

<211> 58

<212> PRT

<213> Virus de la hepatitis B

<400> 6

Met Gly Leu Ser Trp Thr Val Pro Leu Glu Trp Gly Lys Asn Ile Ser
1 5 10 15

5 Thr Thr Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala
20 25 30

10 Phe Arg Ala Asn Thr Arg Asn Pro Asp Trp Asp His Asn Pro Asn Lys
35 40 45

15 Asp His Trp Thr Glu Ala Asn Lys Val Gly
50 55

<210> 7
<211> 59
<212> **PRT**
20 <213> Virus de la hepatitis B

<400> 7

25 Met Gly Ala Pro Leu Ser Thr Thr Arg Arg Gly Met Gly Gln Asn Leu
1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
20 25 30

30 Leu Phe Arg Ala Asn Ser Ser Ser Pro Asp Trp Asp Phe Asn Thr Asn
35 40 45

35 Lys Asp Ser Trp Pro Met Ala Asn Lys Val Gly
50 55

<210> 8
40 <211> 58
<212> **PRT**
<213> Virus de la hepatitis B

<400> 8

45 Met Gly Leu Ser Trp Thr Val Pro Leu Glu Trp Gly Lys Asn Leu Ser
1 5 10 15

50 Ala Ser Asn Pro Leu Gly Phe Leu Pro Asp His Gln Leu Asp Pro Ala
20 25 30

Phe Arg Ala Asn Thr Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Lys Lys
35 40 45

55 Asp Pro Trp Pro Glu Ala Asn Lys Val Gly
50 55

60 <210> 9
<211> 59
<212> **PRT**
<213> Virus de la hepatitis B

65 <400> 9

ES 2 922 883 T3

Met Gly Ala Pro Leu Ser Thr Ala Arg Arg Gly Met Gly Gln Asn Leu
1 5 10 15

5 Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
20 25 30

10 Leu Phe Arg Ala Asn Ser Ser Ser Pro Asp Trp Asp Phe Asn Thr Asn
35 40 45

15 Lys Asp Asn Trp Pro Met Ala Asn Lys Val Gly
50 55

<210> 10
<211> 48
<212> PRT
<213> Virus de la hepatitis B del mono choro

20 <400> 10

25 Met Gly Leu Asn Gln Ser Thr Phe Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Ser
1 5 10 15

His Gln Leu Asp Pro Leu Phe Lys Ala Asn Ala Gly Ser Ala Asp Trp
20 25 30

30 Asp Lys Asn Pro Asn Lys Asp Pro Trp Pro Gln Ala His Asp Thr Ala
35 40 45

35 <210> 11
<211> 59
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> VHB preS1 Genotipo C (posiciones (-11) a 48) con sustitución de aminoácidos en la posición 46 (Gln/Q -> Lys/K)

45 <400> 11

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Gln Gly Met Gly Thr Asn Leu
1 5 10 15

50 Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro
20 25 30

55 Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Asn
35 40 45

60 Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Lys Val Gly
50 55

<210> 12
<211> 47
<212> PRT
<213> Artificial

65

ES 2 922 883 T3

<220>

<223> Secuencia consenso VHB preS1 (posiciones 2 a 48)

<400> 12

5

Gly Thr Asn Leu Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His
1 5 10 15

10

Gln Leu Asp Pro Ala Phe Arg Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp
20 25 30

15

Phe Asn Pro Asn Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Lys Val Gly
35 40 45

<210> 13

<211> 47

<212> PRT

20

<213> Artificial

<220>

<223> VHB preS1 Genotipo C (posiciones 2 a 48) con sustitución de aminoácidos en la posición 46 (Gln/Q -> Lys/ K)

25

<400> 13

30

Gly Thr Asn Leu Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His
1 5 10 15

Gln Leu Asp Pro Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp
20 25 30

35

Phe Asn Pro Asn Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Lys Val Gly
35 40 45

40

<210> 14

<211> 47

<212> **PRT**

<213> Virus de la hepatitis B

45

<400> 14

Gly Thr Asn Leu Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His
1 5 10 15

50

Gln Leu Asp Pro Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp
20 25 30

55

Phe Asn Pro Asn Lys Asp His Trp Pro Glu Ala Asn Gln Val Gly
35 40 45

REIVINDICACIONES

1. Una composición o combinación que comprende como primer constituyente un inhibidor del cotransporte de Na⁺-taurocolato polipéptido (NTCP) y como segundo constituyente un inmunomodulador para uso en un método de tratamiento de infección por VHB o VHD, hepatitis B, hepatitis B crónica, hepatitis D o hepatitis D crónica en un sujeto, en el que el inmunomodulador es un interferón alfa pegilado, y donde el inhibidor de NTCP es un inhibidor de péptido pre-S1, donde el inhibidor de péptido pre-S1 comprende un péptido pre-S1 de un virus VHB, y donde una dosis unitaria de inhibidor de péptido pre-S1 es 2 mg, 5 mg, o 10 mg y una dosis unitaria de interferón es de 180 mg; en el que el inhibidor del péptido pre-S1 es NMiristoil-glicil-L-treonil-L-asparaginil-L-leucil-L-seril-L-valil-L-prolil-L-asparaginil-L-prolil-L-leucil-glicil-L-fenilalanil-L-fenilalanil-L-prolil-L-aspartil-L-histidil-L-glutaminil-L-leucil-L-aspartil-L-prolil-L-alanil-L-fenilalanil-glicil-L-alanil-L-asparaginil-L-seril-L-asparaginil-L-asparaginil-L-prolil-L-aspartil-L-triptofanil-L-aspartil-L-fenilalanil-L-asparaginil-L-prolil-L-asparaginil-L-lisil-L-aspartil-L-histidil-L-triptofanil-L-prolil-L-glutamil-L-alanil-L-asparaginil-L-lisil-L-valil-glicinamida, sal de acetato.
2. La composición o combinación para el uso de la reivindicación 1, en la que el interferón es interferón alfa 2a pegilado o interferón alfa 2b pegilado.
3. La composición o combinación para uso de las reivindicaciones 1-2, donde el método comprende administrar el inhibidor de NTCP y/o el interferón durante 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 60 semanas, 1 año, 1,1 años, 1,2 años, 1,3 años, 1,4 años, 1,5 años, 1,6 años, 1,7 años, 1,8 años, 1,9 años o 2,0 años, o 3 años, o 4 años o más.
4. La composición o combinación para uso de las reivindicaciones 1-3, en donde el método comprende administrar el inhibidor de NTCP y/o el interferón por vía parenteral, preferiblemente por vía intravenosa o por vía subcutánea.
5. La composición o combinación para uso de las reivindicaciones 1-4, donde el sujeto es un ser humano.

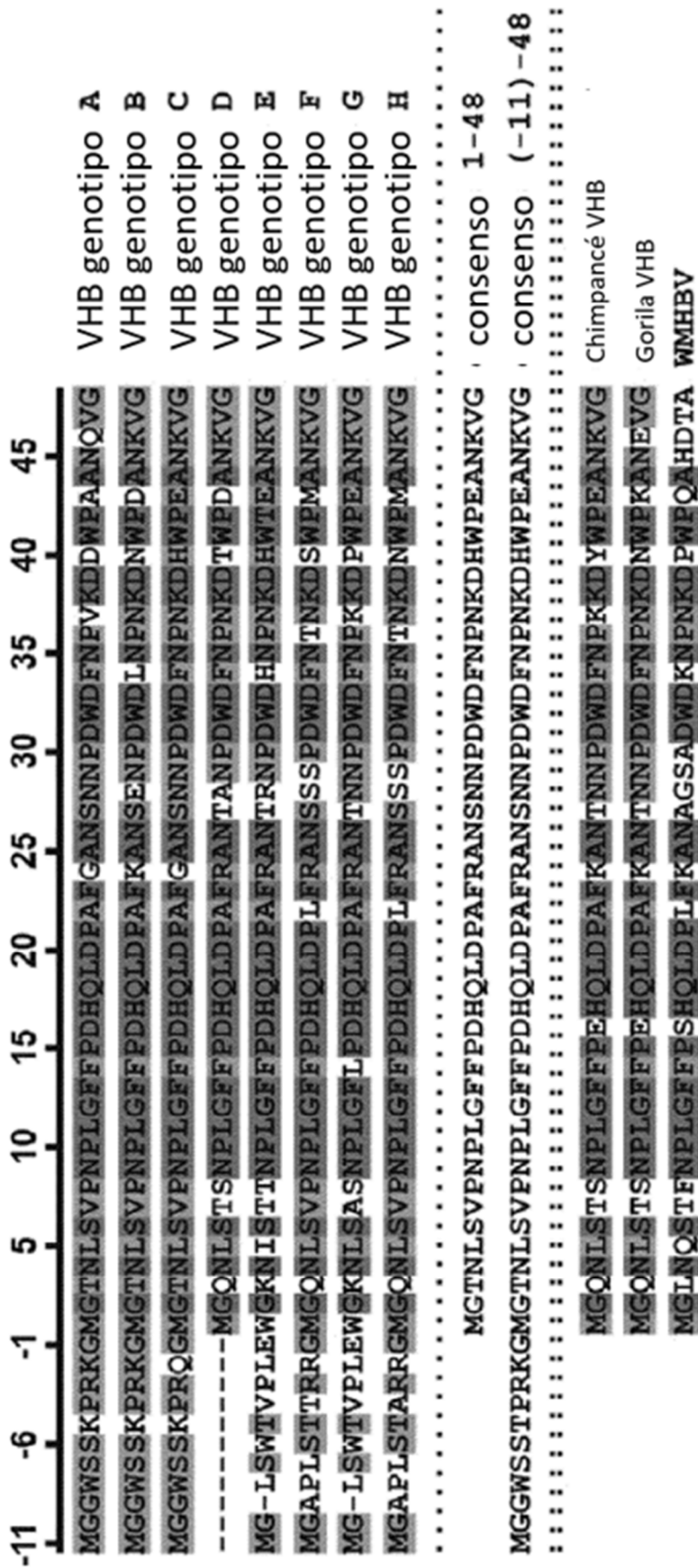


Fig. 1