



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 44223

(13) C2

(51) 6 A61K38/21

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА САРКОМУ КАПОШІ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ГЕПАТИТ С, ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА САРКОМУ КАПОШІ, ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

1

2

(21) 94119017

(22) 14 04 1993

(24) 15 02 2002

(86) PCT/US83/04471, 14 04 1993

(31) 868 918

(32) 15 04 1992

(33) US

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р

(72) Блатт Лоуренс, US, Тейлор Мілтон, US

(73) AMGEN INC, US

(56) Osmans N Ozez "A Comparison of Interferon-Conl with Natural Recombinant Interferon- α Antiviral, Antiproliferative, and Natural Killer-Inducing Activities", Journal of Interferon Research, 1992, vol 12, pages 55-59

(57) 1 Способ лечения пациентов, страдающих саркомой Капоши, отличающийся тем, что назначают IFN-con, выбранный из IFN-con 1, IFN-con 2 и IFN-con 3, в терапевтически эффективных количествах

2 Способ по п 1, отличающийся тем, что IFN-con является продуктом экспрессии экзогенной последовательности ДНК прокариотов

3 Способ по п 1, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество IFN-con назначают перорально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, интраназально или в место поражения

4 Способ по п 1, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество IFN-con составляет от 2×10^6 до 30×10^6 единиц на пациента5 Способ по п 4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество IFN-con составляет от 6×10^6 до 15×10^6 единиц на пациента

6 Способ по п 1, отличающийся тем, что дополнительно включает назначение терапевтически эффективного количества химиотерапевтического агента

7 Способ по п 1, отличающийся тем, что дополнительно включает назначение терапевтически эффективного количества стимулирующего колонии гранулоцитов фактора

8 Способ лечения пациентов, страдающих гепатитом С, отличающийся тем, что назначают IFN-con, выбранный из IFN-con 1, IFN-con 2 и IFN-con 3, в терапевтически эффективных количествах

9 Способ по п 8, отличающийся тем, что IFN-con является продуктом экспрессии экзогенной последовательности ДНК прокариотов

10 Способ по п 8, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество IFN-con назначают перорально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, интраназально или в место поражения

11 Способ по п 8, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество IFN-con составляет от 2×10^6 до 30×10^6 единиц на пациента12 Способ по п 11, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество IFN-con составляет от 6×10^6 до 15×10^6 единиц на пациента

13 Способ по п 8, отличающийся тем, что дополнительно включает назначение терапевтически эффективного количества химиотерапевтического агента

14 Способ по п 8, отличающийся тем, что дополнительно включает назначение стимулирующего колонии гранулоцитов фактора

15 Препарат для лечения пациентов, страдающих саркомой Капоши, отличающийся тем, что содержит IFN-con, выбранный из группы IFN-con 1, IFN-con 2 и IFN-con 3, в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество, носитель, консервант или солюбилизатор

16 Препарат по п 15, отличающийся тем, что IFN-con является продуктом экспрессии экзогенной последовательности ДНК прокариотов

17 Препарат по п 15, отличающийся тем, является пригодным для назначения перорально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, интраназально или в место поражения

18 Препарат по п 15, отличающийся тем, что

(13) C2

(11) 44223

(19) UA

представляет собой инъекционный раствор
 19 Препарат по п 15, **отличающийся** тем, что включает терапевтически эффективное количество стимулирующего колонии гранулоцитов фактора G-CSF, составляющее от 0,5 до 6 мкг/кг/день
 20 Препарат для лечения пациентов, страдающих вирусным гепатитом С, **отличающийся** тем, что содержит IFN-con, выбранный из группы IFN-con 1, IFN-con 2 и IFN-con 3, в терапевтически эффективном количестве и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество, носитель, консервант или солибилизатор

21 Препарат по п 20, **отличающийся** тем, что IFN-con является продуктом экспрессии экзогенной последовательности ДНК прокариотов
 22 Препарат по п 20, **отличающийся** тем, является пригодным для назначения перорально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, интраназально или в место поражения
 23 Препарат по п 20, **отличающийся** тем, что представляет собой инъекционный раствор
 24 Препарат по п 20, **отличающийся** тем, что включает терапевтически эффективное количество стимулирующего колонии гранулоцитов фактора G-CSF, составляющее от 0,5 до 6 мкг/кг/день

Интерфероны являются подклассом цитокинов, которые проявляют противовирусную и антипролиферативную активность. На основе биохимических и иммунологических свойств человеческие интерфероны подразделяются на три класса: интерферон альфа (лейкоцитарный), интерферон бета (фибробластный) и интерферон гамма (иммунный). По крайней мере для 14 интерферонов альфа (разделяемых на подтипы от А до Н) известны точные аминокислотные последовательности, установленные путем выделения и секвенирования ДНК, кодирующих эти полипептиды. Интерфероны альфа привлекают значительное внимание как потенциальные терапевтические агенты, обусловленное их противовирусной активностью и способностью ингибировать рост опухолей.

Метод очистки человеческого лейкоцитарного интерферона, выделенного из фракции светлого слоя кровяного сгустка клеток крови, описан в патенте США 4 503 035. Человеческий лейкоцитарный интерферон, приготовленный этим методом, содержит смесь человеческих лейкоцитарных интерферонов с различными аминокислотными последовательностями. Очищенный материал имел удельную активность от $0,9 \times 10^8$ до 4×10^8 ед/мг белка, когда была использована линия клеток быка MDBK, и от 2×10^6 до $7,6 \times 10^6$ ед/мг белка, когда была использована линия клеток человека Ag 1732. Метод ингибирования цитопатического эффекта, применяемый для определения противовирусной активности, раскрыт в патенте США 4 241 174. Измеренная активность интерферона была вычислена по отношению к стандарту сравнения для человеческого лейкоцитарного интерферона, предоставленному Национальным Институтом Здравоохранения.

Методы конструирования рекомбинантных ДНК плазмид, содержащих нуклеотидные последовательности, кодирующие, по крайней мере, часть человеческого лейкоцитарного интерферона, и методы экспрессии в *E coli* полипептида, имеющего иммунологическую или биологическую активность человеческого лейкоцитарного интерферона, изложены в

патенте США 4 530 901

Создание гибридных генов интерферона альфа, содержащих комбинации различных подтипов последовательностей (например, А и D, А и В, А и F), описывается в патентах США 4 414 150, 4 458 748 и 4 678 751.

Патенты США 4 695 623 и 4 897 471 описывают новые полипептиды человеческого лимфоцитарного интерферона, имеющие аминокислотные последовательности, которые содержат общие или преобладающие аминокислоты по сравнению с найденными в каждом таком положении у полипептидов природных подтипов интерферона альфа, и обозначенные как "согласованные" человеческие лимфоцитарные интерфероны (INF-con). Раскрываемые последовательности аминокислот INF-con обозначаются как INF-con1, INF-con2 и INF-con3. Описываются и препараты полученных генов, кодирующих IFN-con, и экспрессия этих генов в *E coli*.

Очистка IFN-con1, продуцируемого *E coli*, описана Klein et al (J Chromatog, 1988, 454, 205 - 215). IFN-con1, очищенный таким образом, описан и имеет удельную активность 3×10^9 ед/мг белка, измеренную в опыте ингибирования цитопатического эффекта при использовании линии клеток человека T98G (Fish et al J Interferon Res, 1988, 9, 97 - 114). Очищенный INF-con1 включает три изоформы, что определено изoeлектрическим фокусированием, которые были идентифицированы как метионил-INF-con1, десметионил-INF-con1 и десметионил-INF-con1, у которого конечная аминогруппа блокирована ацетильной группой (Klein et al Arch Biochem Biophys, 1990, 276, 531 - 537).

Интерферон альфа в настоящее время разрешен в США и в других странах для лечения волосистой клеточной лейкемии, венерических бородавок, саркомы Калози (рак, обычно наблюдающийся у пациентов, страдающих СПИДом) и хронических гепатитов ни А, ни В. Два препарата интерферона альфа получили разрешение для терапевтического использования: интерферон альфа-2а, продаваемый под торговым названием Роферон А, и интерферон альфа-2b, продаваемый под торговым названием

Интрон А. Аминокислотные последовательности Роферона А и Интрона А различаются структурно лишь по единственной позиции, но в других отношениях идентичны аминокислотным последовательностям интерферона альфа подтипа 2 (подтипа А).

Кроме отмеченных показаний интерфероны альфа используют или испытывают сами по себе или в сочетании с химиотерапевтическими агентами при многих других расстройствах клеточной пролиферации, включая хроническую миелогенную лейкемию, множественные миеломы, пузычатку, рак кожи (базальная клеточная карцинома и малигнизированная миелома), карциному почек, рак яичников, лимфому с низким уровнем лимфоцитов, лимфому клеток кожи и глиому. Интерферон альфа может быть эффективен в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами для лечения плотных опухолей, которые возникают в легких, толстой и прямой кишке, и рака груди (см. Rosenberg et al "Principles and Applications of Biologic Therapy" in Cancer Principles and Practices of Oncology, 3rd ed, Devita et al, eds, pp 301 - 547, Balmer DICP, Ann Pharmacother, 1990, 24, 761 - 768).

Известно, что интерфероны альфа воздействуют на многие клеточные функции, включая репликацию ДНК и синтез белка и РНК в равной мере в нормальных и ненормальных клетках. Таким образом, цитотоксические эффекты интерферона не ограничиваются опухолевыми или инфицированными вирусами клетками, а проявляются и в нормальных, здоровых клетках. Как результат, в процессе терапии интерфероном возникают нежелательные побочные эффекты, особенно когда требуются высокие дозы интерферона. Назначение интерферона может привести к снижению уровня красных клеток крови, белых клеток крови и тромбоцитов. Высокие дозы интерферона обычно приводят к усилению гриппо-подобных эффектов (например, лихорадка, утомляемость, головная боль, озноб), к желудочно-кишечным расстройствам (например, анорексия, тошнота, понос), к головокружению и кашлю. Было бы весьма полезным снизить или устранить нежелательные побочные эффекты интерферонотерапии без снижения терапевтической эффективности такой терапии.

Поэтому, целью настоящего изобретения является лечение состояний, поддающихся лечению интерфероном, но при котором побочные эффекты, обычно обусловленные применением интерферона альфа, значительно снижены, по сравнению с практикуемыми в настоящее время методами лечения, или полностью устранены. Другой целью изобретения является достижение повышенного, по сравнению с практикуемыми в настоящее время методами, терапевтического эффекта лечения заболеваний интерфероном при реально не пропорциональном увеличении в частоте или выраженности нежелательных побочных эффектов.

Сущность изобретения

Изобретение охватывает способы лечения

различных состояний, поддающихся лечению интерфероном, и предусматривает назначение млекопитающим, преимущественно человеку, терапевтически эффективного количества "согласованного" человеческого лимфоцитарного интерферона (IFN-con). Изобретение основано на том вновь открытом факте, что IFN-con не вызывает той же степени побочных эффектов у пациентов, которые вызывают интерфероны альфа. Состояния, которые могут лечиться в соответствии с настоящим изобретением, обычно, те, которые поддаются лечению интерферонами альфа. Иными словами, IFN-con реально полезен для лечения тех состояний, которые могут лечиться интерферонами альфа, такими как Интрон А. Типичные состояния включают, но не ограничиваются, расстройствами клеточной пролиферации и вирусными заболеваниями. IFN-con эффективен при лечении расстройств клеточной пролиферации, часто обусловленных раковыми заболеваниями. Такие расстройства включают, но не ограничиваются, волосистой клеточной лейкемией и саркомой Капоши. IFN-con может быть полезен сам по себе или в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения рака и других расстройств пролиферации. В предпочтительном варианте осуществления изобретения IFN-con используют совместно с терапевтически эффективным количеством одного или более агентов, стимулирующих пролиферацию или дифференциацию клеток, таких как стимулирующий колонии гранулоцитов фактор (G-CSF), стимулирующий колонии гранулоцитов/макрофагов фактор (GM-CSF), интерлейкин-1, интерлейкин-3, интерлейкин-6, эритропоэтин и фактор стволовых клеток. G-CSF является предпочтительным агентом для совместного использования с IFN-con.

Вирусные заболевания, которые могут лечиться IFN-con, включают гепатит А, гепатит С, другие гепатиты, ни А, ни В, гепатит В, вирусный герпес (EB, CML, простой герпес), папиллому, проявления, вызванные поксвирусами, пикорнавирусами, аденовирусами, риновирусами, вирусами HTLV I и HTLV II и ротавирусами человека.

Хотя ранее было показано, что перечисленные выше состояния могли лечиться интерфероном, побочные эффекты, вызываемые таким лечением, серьезно ограничивали широкое использование этого метода лечения. В некоторых случаях, в таких как инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барра, побочные эффекты, сопровождающие лечение интерфероном альфа, фактически исключали возможность лечения. Таким образом, преимущества настоящего изобретения состоят в том, что состояния, которые можно лечить IFN-con, включают такие состояния, при которых лечение интерфероном альфа показывает такую же эффективность, но которые не могут лечиться известными интерферонами вследствие неблагоприятных побочных эффектов, которые перевешивают достоинства лечения. Теперь заявителем обнаружено и показано, что лечение

неприродным интерфероном, выбранным из "согласованных" интерферонов (IFN-con), приводит к существенному снижению или к устранению побочных эффектов, по сравнению с имеющими место при лечении интерфероном альфа. Снижение или устранение побочных эффектов может быть продемонстрировано независимо от состояний, которые подвергались лечению. Снижение или устранение побочных эффектов, открытое заявителем как свойство IFN-con, не могло быть предсказано на основе предшествующих результатов, известных в данной области знаний. В настоящее время клинические результаты, представленные в настоящей заявке, ясно показывают не только то, что IFN-con вызывает сниженные побочные эффекты или не вызывает их вообще при той же дозировке, что и интерферон альфа, но и то, что IFN-con может назначаться в больших в 3 - 5 раз дозах, не вызывая побочных эффектов, ограничивающих дозировку.

Дополнительно далее показано, что IFN-con имеет одинаковую или более высокую активность, чем Интрон А в описанных выше показателях. В частности, IFN-con проявляет более высокую антипролиферативную активность, чем Интрон А. Следовательно, лечение расстройств клеточной пролиферации при использовании IFN-con обеспечивает повышенную эффективность и безопасность, по сравнению с другими используемыми в настоящее время методами лечения интерфероном. Назначение терапевтических эффективных количеств IFN-con приводит к более быстрому лечению или к расширению круга заболеваний, поддающихся лечению, по сравнению с применяемыми в настоящее время методами, в то время как не наблюдается соответствующего увеличения частоты или выраженности сопутствующих нежелательных побочных эффектов. Кроме того, терапевтически эффективные количества IFN-con могут быть меньшими, чем количества интерферона, используемые в настоящее время в принятых схемах лечения. Как результат, в некоторых случаях сниженные дозы IFN-con дают те же терапевтические результаты, что и более высокие дозы других интерферонов, но при уменьшенных или устраненных нежелательных побочных эффектах, сопутствующих используемому в настоящее время методам интерферонотерапии.

IFN-con является неприродным полипептидом, обладающим антипролиферативной активностью. Предпочтителен вариант, когда IFN-con является полипептидом, имеющим аминокислотную последовательность IFN-con1, IFN-con2 или IFN-con3. Наиболее предпочтительно, когда IFN-con имеет аминокислотную последовательность IFN-con1.

Изобретение также связано с фармацевтическими препаратами, включающими терапевтически эффективные количества IFN-con вместе с подходящими разбавителями, вспомогательными веществами, носителями, консервантами и/или солюбилизаторами.

Краткое описание изобретения

На Фигурах 1 - 7 показана сравнительная антипролиферативная активность IFN-con1 и Интрона А при использовании линии клеток Eskol (линии волосистых лейкозных клеток), когда интерфероны добавлялись к суспензии клеток Eskol в количестве 0,1 - 0,5 - 1 - 5 - 10 - 50 - 100 нг/мл, соответственно.

На Фигуре 8 показаны начальные и текущие средние величины максимально переносимой дозы (МПД), достигнутые у пациентов с саркомой Капоши, подвергнутых лечению Интроном А, IFN-con1 или IFN-con1 совместно с g-metGCSF.

Подробное описание изобретения

Использованный "согласованный" человеческий лимфоцитарный интерферон (IFN-con) - неприродный полипептид, который преобладающе включает те аминокислотные остатки, которые являются общими для всех последовательностей природных подтипов человеческого лимфоцитарного интерферона, и который включает в одной или более позициях, где нет аминокислот общих для всех подтипов, аминокислоты, которые преобладающе наблюдаются в этих позициях, и, во всяком случае, не включает каких-либо аминокислотных остатков, которые не встречаются в этих позициях, по крайней мере, у одного природного подтипа IFN-con охватывает, но не ограничивается аминокислотными последовательностями, обозначаемыми IFN-con1, IFN-con2 и IFN-con3, которые в общем раскрыты патентами США 4 695 111 и 4 897 471. Последовательности ДНК, кодирующие IFN-con, могут быть синтезированы как описано в ранее указанных патентах или другими стандартными методами.

Полипептиды IFN-con являются преобладающими продуктами экспрессии созданной последовательности ДНК, трансформированной или трансфицируемой в клетку-хозяин, особенно в E coli. Таким образом, IFN-con является рекомбинантным IFN-con. IFN-con, предпочтительно продуцируемый в E coli, очищают процедурами, известными специалисту в данной области, и в общем описанными Klein et al (см. выше, Klein et al, 1988) для IFN-con1. Очищенный IFN-con может включать смесь изоформ, например, очищенный IFN-con1 включает смесь метионил-IFN-con1, десметионил-IFN-con1 и десметионил-IFN-con1 с блокированной терминальной аминогруппой (Klein et al, 1990). Однако IFN-con может включать и изолированные индивидуальные изоформы. Изоформы IFN-con разделяют такими методами, как изоэлектрическое фокусирование и другими, известными специалистам в данной области.

Предмет изобретения включает способ лечения состояний, излечиваемых интерфероном альфа, при этом снижение или устранение одного или более побочных эффектов, связанных с лечением интерфероном альфа, предусматривает назначение пациенту терапевтически эффективных количеств IFN-con. Преимущественный вариант осуществления изобретения - это метод лечения, включающий

назначение терапевтически эффективных количеств IFN-con1, IFN-con2 и IFN-con3. Наиболее предпочтительно назначение терапевтически эффективных количеств IFN-con1.

Понятие "снижение или устранение одного или более побочных эффектов, сопутствующих назначению интерферона" должно быть ясным и понятным специалисту в данной области. Для определения этих показателей можно использовать некоторые из множества методов измерений частоты и степени выраженности побочных эффектов, сопутствующих интерферонотерапии, или сравнивать профили побочных эффектов разных интерферонов. Одним из подходящих интерферонов для целей сравнения с "согласованным" интерфероном является Интрон А (интерферон альфа-2b), выпускаемый фирмой Schering-Plough.

Традиционный путь оценки выраженности побочных эффектов - использование стандартной шкалы, такой как принята ВОЗ (Всемирной Организацией Здравоохранения). Шкала, которая в настоящее время широко используется клиницистами, предусматривает следующие степени (уровни) побочных эффектов: степень I, слабая; степень II, средняя; степень III, сильная; степень IV, угрожающая жизни. Хотя некоторая субъективность присутствует в этой классификации, когда отдельные клиницисты формируют группы, сравнение профилей побочных эффектов, даваемых двумя лекарствами, может быть достоверным и приемлемым для врачей. Проводя сравнение, врачи обычно будут видеть, приводит или нет назначение лекарства в данной дозе к достижению дозы, ограничиваемой токсичностью. Доза, ограничиваемая токсичностью, наблюдается, когда пациент судит о побочном эффекте как о непереносимом. Когда этот факт имеет место, врач может или снизить дозировку (обычно 3 млн единиц для Интрона А или "согласованного" интерферона) или на время отменить лекарство с последующим возобновлением назначения в той же или в более низкой дозе. В некоторых случаях, когда дозировка достигает дозы, ограничиваемой токсичностью, результатом может быть субоптимальный режим лечения с менее, чем оптимальной эффективностью. Таким образом, другой путь доказательства снижения побочных эффектов - это факт снижения числа случаев достижения дозы, ограничиваемой токсичностью. Сравнение доз, ограничиваемых токсичностью, для Интрона А и "согласованного" интерферона представлено в Примере 3. Хотя могут быть выполнены другие измерения профилей побочных эффектов, результат одинаков по сравнению с другими интерферонами, особенно с интерферонами альфа, такими как Интрон А и Роферон (фирмы Haffman La Roche), использование "согласованного" интерферона приводит к достижению меньшего числа доз, ограничиваемых токсичностью, и в общем пациенты чувствуют себя лучше при всех дозировках лекарств, которые использовались для лечения.

Подходящие состояния для лечения IFN-con

включают многочисленные расстройства клеточной пролиферации, особенно различные формы рака. Эти состояния включают, но не ограничиваются, волосистой клеточной лейкемией, саркомой Капоши, хронической миелогенной лейкемией, множественными миеломами, пузырчаткой, раком кожи (базальной клеточной карциномой и малигнизированной миеломой), карциномой почек, раком яичников, лимфомой с низким уровнем лимфоцитов, лимфомой Т клеток кожи и глиомой.

Другие состояния, подходящие для лечения IFN-con, включают различные вирусные заболевания. Эти заболевания включают, но не ограничиваются, гепатитом А, гепатитом В, гепатитом С, гепатитом ни А, ни В (иным, чем гепатит В или С), заболеваниями, вызванными вирусом Эпштейна-Барра, вирусом HIV, вирусом герпеса (EB, CML, простым герпесом), поксвирусами, пикорнавирусами, аденовирусами, риновирусами, вирусом HTLV I, вирусом HTLV II, ротавирусами человека. IFN-con может быть использован как таковой или в комбинации с другими лекарствами для лечения указанных заболеваний. Например, IFN-con может назначаться совместно с терапевтически эффективными количествами одного или нескольких химиотерапевтических средств, таких как бусульфан, 5-фторурацил, зидовудин (азатимидин, AZT), лейковорин, мельфалан, преднизон, циклофосфамид, дакарбазин, цисплатин и дипиридамоп. IFN-con может также назначаться совместно с цитокинами, такими как интерлейкин-2.

Терапевтически эффективные количества IFN-con могут назначаться в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких факторов, которые стимулируют дифференциацию миелоидных клеток с тем чтобы преодолеть эффекты миелосупрессии, наблюдающиеся в процессе лечения интерфероном. Такие агенты включают, но не ограничиваются, фактором, стимулирующим колонии гранулоцитов (G-CSF), фактором, стимулирующим колонии гранулоцитов/макрофагов (GM-CSF), интерлейкином-1, интерлейкином-3, интерлейкином-6, эритропоэтином и фактором стволовых клеток. Фактор стволовых клеток стимулирует пролиферацию молодых гематopoэтических клеток и это было описано в американской Заявке 573 616. Предпочтительным агентом является G-CSF.

В Примерах 1 - 3, приводимых ниже, показано, что IFN-con1 является эффективным антипролиферативным агентом в отношении волосистой клеточной лейкемии и сопутствующей синдрому приобретенного иммунодефицита человеку саркомы Капоши.

Антипролиферативная активность IFN-con1 и Интрона А, испытанная на клетках Eskol (линии волосистых лейкемических клеток), показана в Примере 1. Показано, что IFN-con1 имеет более высокую антипролиферативную активность, чем Интрон А, в широком диапазоне концентраций. Похожие результаты были получены, когда IFN-

con1 был сравнен с Рофероном А. Эти результаты показывают, что IFN-con1 имеет более высокую терапевтическую активность, когда назначается при тех же концентрациях, что и Интрон А. С другой стороны, чтобы обеспечить терапевтическую эффективность, эквивалентную таковой Интрона А, требуются более низкие концентрации IFN-con1.

Пример 2 описывает результаты сравнительного изучения IFN-con1 и Интрона А при лечении сопутствующей СПИДу саркомы Капоши. Было показано, что пациенты, получающие IFN-con1, переносят более высокую дозу лекарства, чем пациенты, получающие Интрон А. Кроме того, пациенты, получающие одновременно IFN-con1 и G-CSF, переносят более высокие дозы IFN-con1, чем пациенты, получающие только IFN-con1 (см. Фиг. 8). В этом изучении все пациенты получали азатимидин (AZT) как часть лечения инфекции, вызванной вирусом HIV. Азатимидин, назначаемый как таковой, не эффективен в отношении саркомы Капоши.

IFN-con1 показал большую безопасность, чем Интрон А, о чем можно было судить по снижению частоты проявлений токсичности степени 3 при назначении IFN-con1. Лечение IFN-con1 показало снижение темпов падения числа нейтрофилов и числа нарушений функции печени, по сравнению с результатами, достигаемыми при лечении Интроном А, в то время, как лечение IFN-con1 и g-metGCSR полностью устраняет проявления токсичности степени 3 (см. Таблицу 2).

Пример 3 представляет данные, полученные в результате клинических испытаний на пациентах, страдающих вирусным гепатитом.

Предполагается, что фармацевтические препараты включают фармацевтически эффективные количества IFN-con1 совместно с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами, разбавителями, консервантами и/или солюбилизаторами. Фармацевтические композиции IFN-con1 включают как разбавители различные буферные растворы (например, ТРИС, ацетатный, фосфатный буфера) с определенным значением pH и ионной силы, носители (например, человеческий сывороточный альбумин), солюбилизаторы (например, твин, полисорбат) и консерванты (тимерозол, бензиловый спирт).

В общем, компоненты фармацевтических препаратов могут быть выбраны из обычно используемых для этих целей с интерферонами и с другими антипролиферативными или противовирусными агентами, которые известны специалистам в этой области. Фармацевтические препараты IFN-con1 выпускаются в виде инъекционных растворов или лиофилизированных порошков, которые растворяются перед употреблением.

Терапевтически эффективное количество IFN-con1 может быть определено каждым специалистом в этой области, принимая во внимание такие обстоятельства, как время полужизни препаратов IFN-con1, путь введения и диагноз. В общем, терапевтически эффективное

количество IFN-con1 для лечения расстройств клеточной пролиферации может составлять от 2×10^6 до 60×10^6 единиц на пациента при назначении несколько раз в неделю. Более низкие дозы эффективны при лечении волосистой клеточной лейкемии, в то время, как более высокие дозы приемлемы для лечения саркомы Капоши. Терапевтически эффективные количества IFN-con1 обеспечивают 20 - 80%-ное уменьшение опухоли, зависящее от типа опухоли, в течение 6 месяцев. В общем, терапевтически эффективное количество IFN-con1 для лечения вирусных заболеваний будет лежать в пределах от 3×10^6 до 30×10^6 единиц, предпочтительно от 6×10^6 до 15×10^6 единиц на пациента, назначаемое несколько раз (например, 2 - 7, предпочтительно 3 раза) в неделю.

Предпочтительный путь введения - введение в кровь млекопитающего, когда инъекции могут быть внутривенными, внутримышечными, подкожными или в место поражения. Введение может быть также осуществлено перорально или интраназально. Соответствие назначаемого фармацевтического препарата избранному пути его введения определяется специалистом в этой области.

Следующие Примеры более полно иллюстрируют изобретение, но они не должны истолковываться как ограничивающие сферу его действия.

Пример 1

Антипролиферативная активность IFN-con1 и Интрона А

Антипролиферативная активность IFN-con1 и Интрона А были определены на линии клеток Eskol - волосистых клетках линии лейкозных клеток, выделенной Dr. E. Sroug из Медицинской школы Индианского университета. 3 мл культуры клеток Eskol инкубировали в среде RPMI (фирма Gibco), содержащей 10 % эмбриональной сыворотки теленка и 5% углекислого газа при температуре 37 градусов в течение 12 часов при посевной дозе 1×10^5 клеток/мл IFN-con1 или Интрона А (интерферон альфа-2b фирмы Sobeing Corp.) были добавлены до конечной концентрации белка от 0,1 до 100 нг/мл в 100 мкл среды. Концентрация белка IFN-con1 была определена методом Бредфорда (Bradford, Anal. Biochem., 1976, 72, 248 - 254), в то время, как концентрация Интрона А была вычислена, исходя из его удельной активности (2×10^6 межд. ед./мг белка) и содержание белка корректировалось в процессе опыта. Число живых клеток подсчитывалось через каждые 24 часа при удалении трипанового голубого (фирма Sigma). 100 мкл IFN-con1 или Интрона А добавлялось до указанной конечной концентрации с 24 часовыми интервалами. Подсчитанное число живых клеток было средним из 4 независимых экспериментов, причем каждый эксперимент осуществлялся в двух повторностях. Колебания в числе клеток лежали в пределах от приблизительно 5% в 24 - 48-часовых опытах до приблизительно 2% при более длительных опытах. Результаты, показанные на Фиг. 1 - 7, представляют собою отношения числа живых клеток в присутствии или в отсутствие

интерферона в разные временные интервалы и эти отношения выражены в процентах

Число живых клеток было подтверждено измерением включения Н-тимидина в клетки Eskol, инкубированные в присутствии IFN-con1 или Интрона А. После 120 часов инкубирования было отобрано 200мкл суспензии клеток и она была инкубирована при температуре 37 градусов в течение 3 часов в присутствии 5мкCi/мл³ Н-тимидина (фирмы Amersham). Клетки были собраны, используя сепаратор (фирмы Cambridge Technology), промыты 7 раз дистиллированной водой и 2 раза 95%-ным этанолом и количество включенного меченого тимидина было определено с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика. Наблюдаемое потребление меченого тимидина клетками Eskol, инкубированными в течение 120 часов в присутствии IFN-con1 или Интрона А, было пропорционально числу живых клеток.

Пример 2

Безопасность, толерантность и эффективность IFN-con1, назначаемого пациентам, страдающим саркомой Капоши

Было предпринято изучение степени опасности и переносимости IFN-con1 и Интрона А для определения их максимально переносимой дозы (МПД). И IFN-con1 и Интрон А назначались в комбинации с зидовудином (азатимидином, AZT) пациентам с саркомой Капоши, сопутствующей СПИДу. Кроме того, безопасность, переносимость и максимально переносимая доза IFN-con1 определялись при его назначении в комбинации с AZT и с продуцируемым E.coli рекомбинантным фактором, стимулирующим колонии гранулоцитов, который имеет остаток метионина на конце полипептида (r-metGCSF). Изучались три группы пациентов, которые, соответственно, получали

1 Интрон А и AZT

2 IFN-con1 и AZT

3 IFN-con1, AZT и r-metGCSF

В каждую лечебную группу включалось, по крайней мере, 12 пациентов

А. Описание продуктов

IFN-con1 продуцировался E.coli при использовании метода, описанного в патентах США 4 695 623 и 4 897 471. IFN-con1 был очищен общим процессом, описанным Klein et al (см. выше, Klein et al, 1988). Для подкожного назначения в данном опыте IFN-con1 был приготовлен в виде стерильного белкового раствора в натрий-фосфатном буфере. Если требуется, разведение осуществляли стерильным солевым раствором.

Зидовудин (AZT) был получен от фирмы Burroughs-Wellcome Co и использован как указано на вкладыше в упаковку.

Интрон А был получен от фирма Schering Corp в виде стерильной лиофилизированной формы, которая была суспендирована в разбавителе, как указано на вкладыше в упаковку.

r-metGCSF был биосинтезирован E.coli, при использовании метода в общем описанного в патенте США 4 810 643. r-metGCSF был приготовлен как стерильный белковый раствор в 10мл раствора ацетата натрия, 5% маннита и

0,004% твина 80 с pH 4,0 и с конечной концентрацией 0,3мг/мл. Если требуется, проводилось разведение стерильным 5%-ным раствором глюкозы в воде.

В. Дозировка и схема назначения

AZT. AZT назначался всем пациентам в фиксированной дозе 100мг перорально каждые 4 часа и в это время у пациента прерывался сон для получения суммарно пяти доз или 500мг ежедневно.

r-metGCSF. Для лечения группы пациентов, получающих r-metGCSF, дозировка r-metGCSF была 1мкг/кг веса тела в день и назначалась подкожно как единичная инъекция. Если было необходимо, эта доза увеличивалась выше 1мкг/кг/день (не превышая 6мкг/кг/день) или уменьшалась до дозы 0,5мкг/кг/день или меньшей для того, чтобы обеспечить абсолютное содержание нейтрофилов в пределах от 5 000 до 15 000 в куб. мм.

Интерферон. Пациенты получали или IFN-con1 или Интрон А в соответствии с увеличивающейся дозировкой по принятой схеме. Принятая дозировка предусматривала назначение равного числа единиц активности сравниваемых интерферонов. Однако, поскольку удельные активности двух использованных интерферонов различались (2×10^8 межд.ед./мг у Интрона А и по крайней мере, 1×10^9 межд.ед./мг у IFN-con1, что было определено по противовирусной цитотоксической пробе, описанной в патенте США 4 695 623 весовые количества белка (в мг) при принятых дозировках должны были отличаться и Интрона А и IFN-con1. Используемая схема лечения с увеличением дозировок представлена в помещенной далее Таблице 1. Дозировка, выраженная в мг белка, соответствовала уровню дозировки, выраженной в международных единицах, для каждого интерферона, что вытекает из данных Таблицы 1.

Таблица 1

Схема увеличения дозировок Интрона А и IFN-con1

Уровень дозировки	Доза $\times 10^6$ межд.ед.	Доза в мг белка	
		Интрон А	IFN-con1
1	3	0,015	0,003
2	9	0,045	0,009
3	12	0,060	0,012
4	15	0,075	0,015
5	18	0,090	0,018
6	21	0,105	0,021
7	24	0,120	0,024
8	27	0,135	0,027
9	30	0,150	0,030

Пациентам каждой из трех лечебных групп, названных ранее, назначал и IFN-con1 или Интрон А при начальном первом уровне дозировки ежедневно в течение недели до перехода к следующему, более высокому уровню дозировки. Увеличение дозы происходило на 8 – 15 – 22 – 29 – 36 – 43 – 50 – 57 дни. Увеличение дозировок

продолжалось до тех пор, пока каждый пациент достигал максимально переносимой дозы или достигалась максимальная суточная доза в 30×10^6 межд ед интерферона. Максимально переносимая доза для отдельного пациента определялась как уровень дозировки ниже, чем доза, ограничиваемая токсичностью. Токсичность ранжировалось по шкале от 0 (отсутствие токсичности) до 4 (острая токсичность) при использовании критериев, установленных Всемирной Организацией Здравоохранения и описанных Miller et al (Cancer, 1981, 47, 210 - 211). Доза, ограничиваемая токсичностью, была определена как 3 или 4 степень токсичности, которая может быть рассмотрена как, по крайней мере, возможно связанная с применением интерферона. Лихорадка и озноб, продолжающиеся менее 24 часов, утомляемость, головная боль или степень токсичности 2 и меньшая не принимались во внимание для установления максимально переносимой дозы, если они не были оценены как непереносимые для отдельных пациентов.

После завершения цикла увеличения дозировок пациентам назначалась поддерживающая терапия, состоящая в ежедневном назначении лекарств пациентам, достигшим максимально переносимой дозы и получавшим максимальную дозу 30×10^6 межд ед, если она была достигнута. Поддерживающая терапия продолжалась до тех пор, пока болезнь прогрессировала или пока не возникли какие-либо обстоятельства, служащие основанием для исключения пациента из опыта.

В процессе поддерживающей терапии допускалось дважды снижать дозировку интерферона вследствие проявления токсичности. После двукратного снижения дозировок в дальнейшем не допускалось изменений в дозировках интерферона и пациенты, нуждающиеся в дальнейших уменьшениях доз, выводились из исследования. Исключения из этого порядка допускались тогда, когда проявлением ограничивающей дозу токсичности являлась нейтропения (абсолютное число нейтрофилов много меньше 1000 в куб мм и падение их числа наблюдалось за 2 дня приблизительно в течение недели). В этом случае допускалось оставление пациента в исследовании без дальнейшего снижения дозировки интерферона, но при этом пациентам, не получавшим ранее г-metGCSF, начиналась терапия г-metGCSF в дозе 1мкг/кг веса в день, вводимой подкожно. Для пациентов, уже получавших г-metGCSF, назначаемая доза г-metGCSF была увеличена до следующего, более высокого уровня (увеличение дозы 1мкг/кг/день).

С Отбор пациентов

В изучение было вовлечено 49 пациентов. Отдельные пациенты отбирались для опыта лишь после их согласия и при соответствии критериям отбора. Значимые критерии для отбора в опыт - это серологически подтвержденная HIV инфекция, гисто-патологически доказанная саркома Капоши с умеренными кожными или стоматическими поражениями, приемлемый иммунологический

статус (что характеризуется уровнем CD 4 лимфоцитов) и лечение азатимидином менее года.

Среди аргументов в пользу исключения пациентов из опыта - повторный случай проявления токсичности степени 3 или более высокой в период увеличения дозировок, третий случай достижения дозы, ограничиваемой токсичностью, после того, как у конкретного пациента определена максимально переносимая доза и пациент находился на поддерживающем лечении, прогрессивное развитие саркомы Капоши.

D Определение максимально переносимой дозы IFN-con1 и Интрона А

Используя схему увеличения дозы, описанную выше, в течение 1 - 9 недель, последующую поддерживающую терапию и снижение дозы, были определены соответствующие первая и текущая средние максимально переносимые дозы для пациентов всех лечебных групп, которые представлены на Фиг 8.

Каждая группа состояла из 15 пациентов. У пациентов группы 1 (Интрон А и AZT) первая максимально переносимая доза достигалась в процессе увеличения дозировок и составляла 9×10^6 межд ед, а текущая максимально переносимая доза составляла 6×10^6 межд ед, у пациентов группы 2 (IFN-con1 и AZT) первая максимально переносимая доза равнялась 15×10^6 межд ед, у пациентов группы 3 первая и текущая максимально переносимые дозы были равны, соответственно, 24×10^6 межд ед и 21×10^6 межд ед.

Е Оценка безопасности печения Интроном А и IFN-con1

Безопасность лечения Интроном А и IFN-con1 определялась по наличию или отсутствию резко выраженных неблагоприятных эффектов, что требовало снижения дозировки интерферона. Результаты суммированы в Таблице 2.

Таблица 2
Токсичность, обуславливающая снижение дозировок в трех лечебных группах

	Частота случаев (%)		
	Интрон А	IFN-con1*	IFN-con1 + г-metGCSF*
Степень 2			
Непереносимость (гриппо-подобные синдромы)	20	70	65
Степень 3			
Нейтропения	40	10	0
Степень 3			
Функция печени	30	10	0

* Сумма процентов в случае лечения IFN-con1 и IFN-con1 + г-metGCSF не достигает 100 %, поскольку некоторые пациенты достигали максимально переносимой дозы 30×10^6 межд ед без проявления у них неблагоприятных эффектов.

С того момента, когда опыт был начат, пациенты не исключались из опыта по причине проявления токсичности, очевидно связанной с назначением Интрона А или IFN-con1

F. Определение эффективности лечения IFN-con1 и Интроном А

Противоопухолевая реакция
Противоопухолевая реакция оценивалась после четырех месяцев лечения, используя критерии, применяемые Исследовательской клинической группой Онкологического комитета по изучению СПИДа (Krown et al J Clin Oncol, 1989, 7, 1201 - 1207)

Иммунные функции Подсчет CD 4 лимфоцитов осуществляли в процессе опыта ежемесячно в течение шести месяцев для иммунного ответа у пациентов на HIV инфекцию

Во всех трех лечебных группах у пораженных саркомой Капоши противоопухолевая реакция и уровень CD 4 лимфоцитов были эквивалентными

Пример 3

Безопасность, переносимость и эффективность IFN-con1, назначаемого пациентам, страдающим гепатитом С (HCV)

Повышение переносимой дозы Лечение интерферонами типа 1 вызывает отдельные побочные эффекты, которые могли ограничить абсолютные дозы, назначаемые для лечения специфических заболеваний. Эти побочные эффекты включают гриппо-подобные симптомы, понос, миелосупрессию, признаки повышенной функции печени и изменения психического статуса. Эти токсические проявления классифицировались в соответствии со шкалой Всемирной Организации Здравоохранения как степень I (слабая), степень II (умеренная), степень III (сильная) и степень IV (угрожающая жизни). Токсические проявления при лечении интерфероном типа 1 могут ранжироваться от степени I до степени IV. Если токсичность интерферона типа 1 в процессе лечения оценивается пациентом или врачом как непереносимая, то должна быть снижена дозировка или изменена схема назначения. Изменения дозировок могут привести к субоптимальному режиму лечения, который обеспечивает результаты меньшие, чем оптимально эффективные. "Согласованный" интерферон позволяет достигнуть оптимальной дозировки и сохранять ее в процессе лечения без проявления какой-либо токсичности, связанной с принятой дозировкой.

Клинические испытания "согласованного" интерферона для лечения хронического инфекционного гепатита С были начаты с изучения эффекта различных доз лекарства. Сведения о пациентах, подвергавшихся лечению "согласованным" интерфероном были сравнены со сведениями о пациентах с тем же заболеванием и с такими же демографическими характеристиками, подвергавшихся лечению интерфероном альфа-2а (Рофероном) или интерфероном альфа-2b (Интроном А) одним и тем же руководителем исследований.

План исследований Изучение было осуществлено по крайней мере на 30 пациентах,

инфицированных вирусом гепатита С и проявляющих повышенный (по крайней мере, в 1,5 раза выше границ нормы) уровень аламинотрансферазы (аламинотрансфераза - фермент печени), при этом превышением границ нормы в данном исследовании считалась величина 35 миллиединиц/мл.

Кроме того, эффективность IFN-con1 оценивалась измерением противовирусной активности, выполненным PCR анализом, и определением содержания аламинотрансферазы в процессе лечения. Затем литературные данные о клиническом изучении вирусного гепатита при использовании других рекомбинантных интерферонов альфа, особенно интерферона альфа-2а (Роферона) и интерферона альфа-2b (Интрона А) были сравнены с результатами настоящего исследования в отношении безопасности и изменений уровня аламинотрансферазы.

Подходящие пациенты были зачислены в одну из групп, получающих разные дозы IFN-con1, указанные в Таблице 3.

Таблица 3

Доза IFN-con1 в миллионных единиц (млн.ед.)	Недельная доза*	Число пациентов
3	3	5
6	3	5
9	3	5
12	3	5
15	3	5

* Прием доз разделялся по крайней мере 48 часами

Дозировки в одной группе менялись после изменения дозировок в другой группе с интервалом в две недели. Пять пациентов были включены в первую группу и их состояние оценивалось как безопасное, если в течение двух недель проявлений токсичности III или более высокой степени, приписываемых IFN-con1, не наблюдалось, пять пациентов были включены в следующую группу (6 млн ед.). Однако, если у какого-либо пациента наблюдались проявления токсичности III или более высокой степени, приписываемые IFN-con1, три дополнительных пациента включались в первую группу и их состояние оценивалось в течение двух недель. Если у дополнительно включенных в исследование пациентов не наблюдалось проявлений токсичности III или более высокой степени, приписываемых IFN-con1, пациенты затем включались в следующую группу (6 млн ед.), но если у какого-либо из дополнительно включенных в исследование пациентов наблюдались проявления токсичности III или более высокой степени, приписываемые IFN-con1, пациенты не включались в следующую группу,

характеризующуюся назначением более высокой дозы лекарства (6млн ед.) Увеличение дозировок в группах до 9 – 12 – 15 – 18 – 24млн ед происходило в соответствии с правилами, описанными выше. Кроме того, если два или более пациентов испытывали проявления токсичности III или более высокой степени, приписываемые IFN-con1, при каком-либо уровне дозировки, дополнительные пациенты не включались в эту группу, для пациентов уже находящихся на стадии исследования в этой группе или в группе с более высокой дозировкой лекарства, дозировка снижалась до уровня, ниже такого, при котором у двух или более пациентов наблюдались проявления токсичности III или более высокой степени. Однако, могло быть продолжено введение в эксперимент дополнительных пациентов (до общего числа 10 дополнительных пациентов) при уровне дозировки ниже той, при которой два или более проявления токсичности III или более высокой степени имели место.

Если пациент в какой-либо группе достигал проявлений токсичности III или более высокой степени, приписываемых IFN-con1, в процессе или в течение двух недель после начальной оценки, назначение IFN-con1 отменяется до снижения проявлений токсичности до II или более низкой степени. Лечение затем возобновляют при следующем, более низком уровне дозировки лекарства. Если пациент получал дозу лекарства в 3млн ед в то время, как возникли проявления токсичности III степени, лечение могло быть продолжено при дозировке 2млн ед. Если у какого-либо пациента возникли проявления токсичности IV степени, связанные с IFN-con1, пациент исключался из эксперимента. Допускалось три раза снижать у пациентов дозировку в процессе лечения (но при снижении дозировки не ниже 2млн ед.) Для некоторых пациентов требуется четыре раза снижать уровень дозировок для того, чтобы проявления токсичности были исключены в процессе исследования. Лихорадка и озноб, продолжающиеся менее 34 часов, утомляемость, головная боль или проявления токсичности II или более низкой степени токсичности не считались проявлениями ограничивающей дозу токсичности, если они не признавались непереносимыми для отдельных пациентов. Лекарство вводилось в домашних условиях самим пациентом или с посторонней помощью (после успешного завершения обучения).

Состояние пациентов оценивалось на третий месяц по тесту, основанному на изменениях уровня аланинтрансферазы.

Результаты. Пациенты включались в опыт и распределялись в описанные ранее группы. Доза, ограничиваемая токсичностью, не наблюдалась у каких-либо пациентов в течение первых двух недель при дозах 3 – 6 – 9 – 12млн ед. Одна доза, ограничиваемая токсичностью, проявилась у одного пациента, получавшего 15млн ед в течение первых двух недель лечения. Наблюдаемая токсичность была II степени непереносимости с гриппо-подобными

симптомами. Этому пациенту дозировка была снижена до 12млн ед.

Доза интерферона альфа-2, ограничиваемая токсичностью для периода в 12 недель лечения для каждой группы пациентов, и состояние пациентов были следующими.

Таблица 4

Доза IFN-con1 (млн.ед.)	% доз,ограничиваемых токсичностью	Токсичность
n=4 3	0	-
n=5 6	0	-
n=5 9	0	-
n=5 12	20	Гриппо-подобная
n=5 15	20	Гриппо-подобная
n=19 3 млн ед. интерфе- рона альфа-2	32	Гриппо-подобная

Как видно из приведенной Таблицы 4, пациенты, получавшие IFN-con1 в дозах от 3 до 15млн ед 3 раза в неделю, достигали дозы, ограничиваемой токсичностью, реже, чем пациенты, получавшие интерферон альфа-2. Поскольку альфа-2 исследовался лишь при уровне дозировки 3млн ед в принятых в данном случае единицах, невозможно провести клиническое сравнение при более высоких уровнях дозировок интерферона альфа-2. Однако, можно полагать, что число доз, ограничиваемых токсичностью, будет существенно выше для интерферона альфа-2 при более высоких дозировках.

Таблица 5

Реакция после 12 недель лечения

Доза IFN-con1 (млн.ед.)	Норма реакции*
n=4 3	25 %
n=5 6	60 %
n=5 9	80 %
n=5 12	60 %
n=4 15	75 %
n=19 3 млн.ед. интерферона альфа-2	47 %

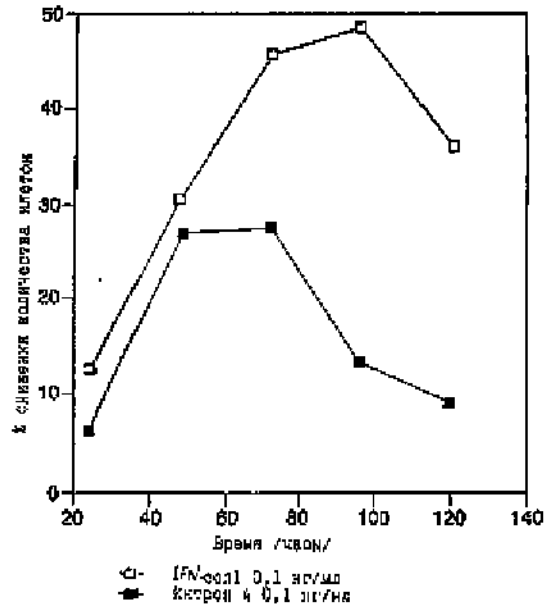
* Полная и частичная реакции

Как видно из приведенной Таблицы 5, у пациентов, получавших IFN-con1 в дозах от 3 до 15млн ед 3 раза в неделю, норма реакции аланинтрансферазы была, по крайней мере, так же благоприятна, как наблюдалось при использовании интерферона альфа-2.

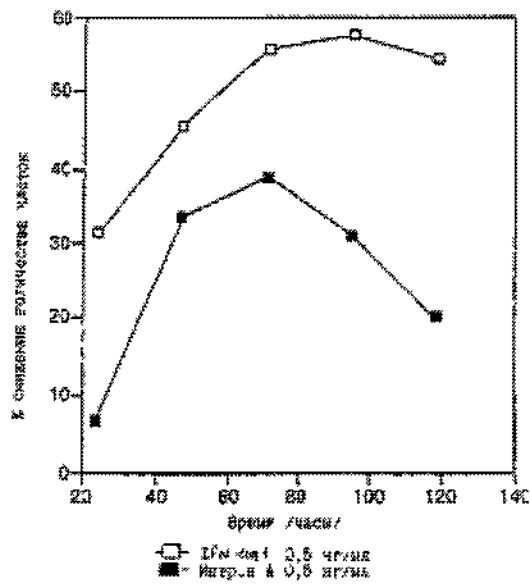
Выше было показано, что лечение IFN-con1

приводит к благоприятным результатам при более высокой переносимости лекарства, по сравнению с лечением интерфероном альфа-2

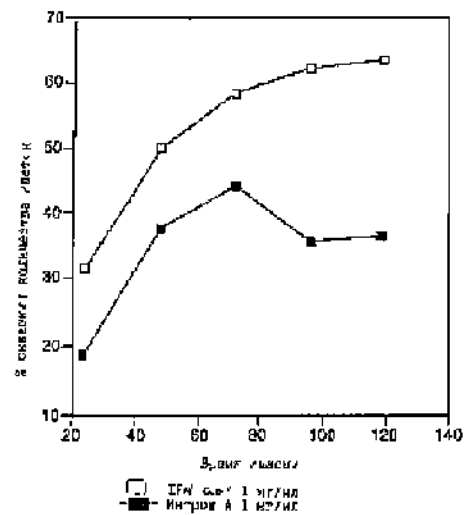
Поскольку настоящее изобретение было описано в границах предпочтительного варианта воплощения, допускается, что при его использовании специалистами будут иметь место варианты и модификации идеи изобретения. Поэтому имеется в виду, что приводимая формула изобретения охватывает все такие равноценные варианты, которые включаются в объем заявленного изобретения



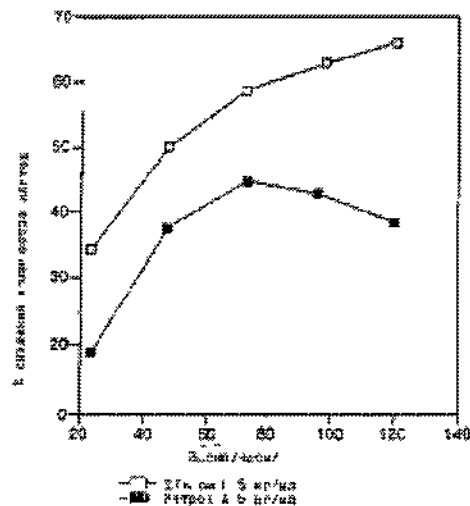
Фиг. 1



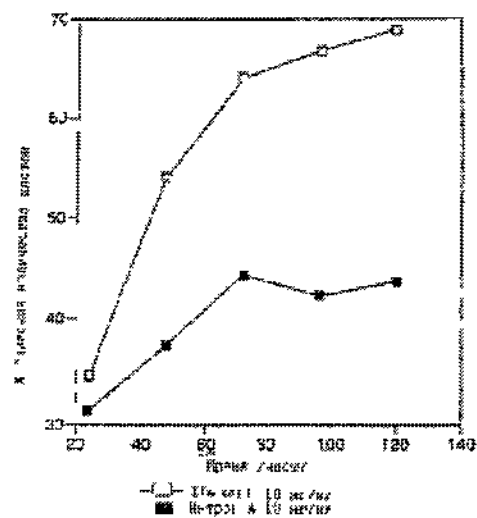
Фиг. 2



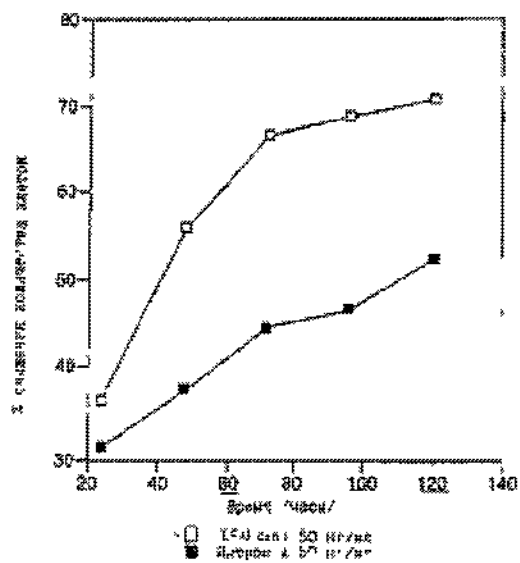
Фиг. 3



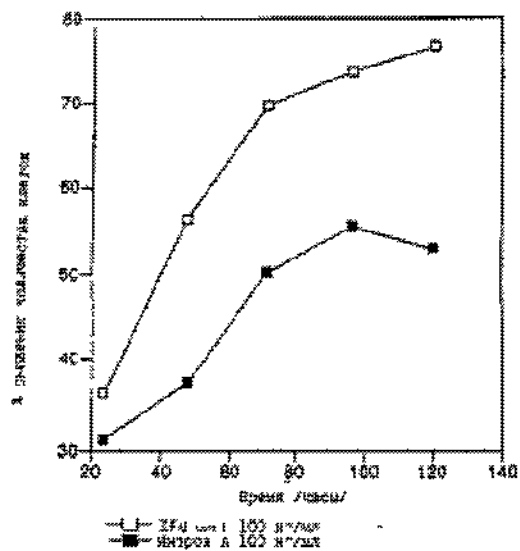
Фиг. 4



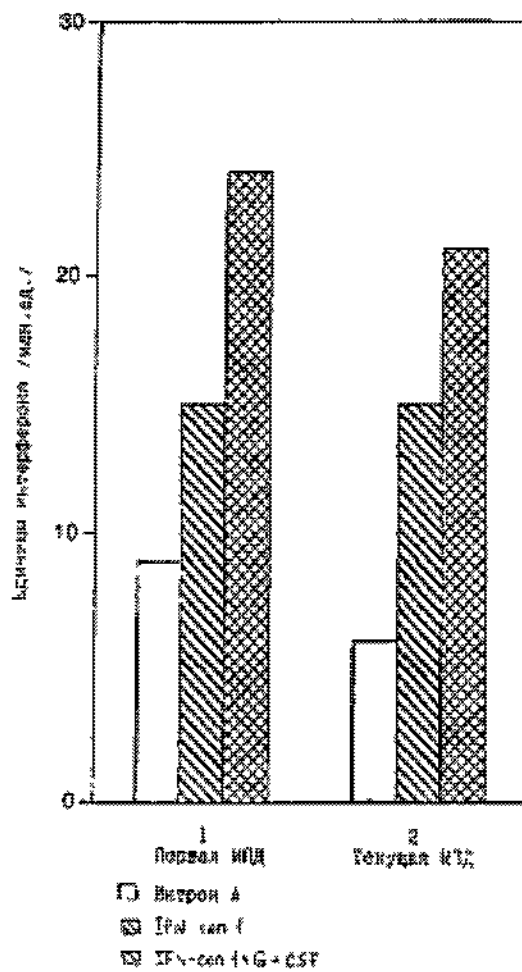
Фиг. 5



Фіг 6



Фіг 7



Фіг 8