



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92912** (13) **C2**  
(51) **МПК-2011.01**  
**A61K 31/4196**  
**A61P 1/16** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

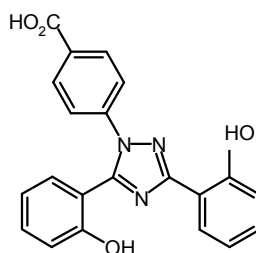
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

1

(21) a200713361  
(22) 30.05.2006  
(24) 27.12.2010  
(86) PCT/US2006/020677, 30.05.2006  
(31) 60/692,808  
(32) 22.06.2005  
(33) US  
(31) 60/685,848  
(32) 31.05.2005  
(33) US  
(31) 60/746,786  
(32) 09.05.2006  
(33) US  
(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.  
(72) АЛЬБЕРТІ ДАНІЕЛЕ, ІТ, МАРКС ПІТЕР, US,  
НІК ХАНСПЕТЕР, СН, РОЙКЯЕР ЛАЙЗЕ ГРЕЙС,  
CA/US  
(73) НОВАРТИС АГ, СН  
(56) BRITTENHAM GARY M: "Iron chelators and iron  
toxicity." ALCOHOL, vol. 30, no. 2, June 2003 (2003-  
06), pages 151-158, XP002447786  
CHITTURI S ET AL: "Interaction of iron, insulin  
resistance, and nonalcoholic steatohepatitis"  
CURRENT GASTROENTEROLOGY REPORTS,  
CURRENT SCIENCE, US, vol. 5, no. 1, 2003, pages  
18-25, XP009088454  
TELFER P T ET AL: "Combination therapy with  
interferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C  
virus infection in thalassaemic patients" BRITISH  
JOURNAL OF HAEMATOLOGY, vol. 98, no. 4, 1997,  
pages 850-855, XP002447787  
PORTER J B: "Monitoring and treatment of iron  
overload: State of the art and new approaches"  
SEMINARS IN HEMATOLOGY, PHILADELPHIA, PA,  
US, vol. 42, no. 2, suppl 1, April 2005 (2005-04),  
pages s14-s18, XP009088354  
PIGA ANTONIO ET AL: "Phase II study of ICL670, an  
oral chelator, in adult thalassaemia patients with  
transfusional iron overload: Efficacy, safety,  
pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD)  
after 18 months of therapy" BLOOD,  
W.B.SAUNDERS COMPANY, ORLANDO, FL, US,  
vol. 102, no. 11, 6 December 2003 (2003-12-06),  
page 121a, XP009088476  
(57) 1. Застосування Сполуки I формули

2



для одержання лікарського засобу для лікування  
захворювання печінки, у патогенезі якого задіяне  
залізо, причому захворювання печінки являє со-  
бою хронічний гепатит С.

2. Застосування за п. 1, у якому станом заліза, що  
досягається в результаті лікування, є стан дефіци-  
ту або майже дефіциту заліза.

3. Застосування за п. 1 або 2, у якому Сполука I  
знаходиться у формі таблетки для розсмоктуван-  
ня.

4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, у якому  
Сполука I знаходиться в поліморфній формі А.

5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, у якому  
Сполуку I вводять у денній дозі, що відповідає 50-  
4000 мг Сполуки I.

6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, у якому  
Сполуку I вводять один раз у день впродовж, як  
мінімум, двох тижнів кожні 2 або 3 місяці.

7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, у якому  
Сполуку I вводять один раз у день впродовж, як  
мінімум, 7 днів протягом місяця.

8. Застосування Сполуки I за будь-яким з пп. 1-7  
для лікування хронічного гепатиту С, у патогенезі  
якого задіяна надлишкова кількість заліза.

9. Комбінація, що містить (а) Сполуку I і (b) імуно-  
модулятор та/або нуклеозидний антиметаболіт  
для лікування захворювання печінки, у патогенезі  
якого задіяне залізо, причому захворювання печін-  
ки являє собою хронічний гепатит С.

10. Комбінація за п. 9, у якій імуномодулятор являє  
собой інтерферон.

11. Комбінація за п. 10, у якій інтерферон вибра-  
ний з групи, що містить інтерферон альфа-2а, ін-  
терферон альфа-2b, інтерферон альфакон-1, пегін-  
терферон альфа-2b або пегінтерферон альфа-  
2а.

(13) **C2**

(11) **92912**

(19) **UA**

12. Комбінація за будь-яким з пп. 9-11, у якій нуклеозидний антиметаболіт вибраний з групи, що включає рибавірин, вірамідин або валопіцитабін.

13. Комбінація за п. 12, у якій нуклеозидний антиметаболіт являє собою рибавірин.

14. Застосування комбінації за будь-яким з пп. 9-13 для одержання лікарського засобу для лікування пацієнта з хронічним гепатитом С, нечутливого до стандартних способів лікування.

Винахід відноситься до застосування комплексів заліза, таких, як деферипрон (L1), деферитрин і 4-[3,5-біс-(2-гідроксифеніл)-[1,2,4]-тріазол-1-іл]бензойна кислота (у даній заявці називається "Сполука I") або їх фармацевтично прийнятних солей для одержання фармацевтичних композицій для профілактики і/або лікування захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо, наприклад, у людей, включаючи вірусні захворювання, такі, як гепатит В, С, D, G, E, вірусну інфекцію хронічного гепатиту С, цитомегаловірусну інфекцію, ВІЛ-інфекцію і невірусні захворювання, такі, як веалкогольний стеатогепатит і неалкогольне жирове захворювання печінки, і рак печінки, такий, як аденокарцинома печінки, наприклад, гепатоцелюлярний рак, також відомий за назвою печінково-клітинний рак, і для профілактики розвитку зазначених захворювань.

Захворювання печінки входять у першу десятку причин смертності в Сполучених Штатах, щорічно через них відбувається більше 30000 смертей, див., наприклад, Vong S, et al. *Hepatology*; 2004, 39:476-483.

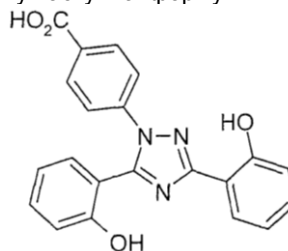
Хронічне інфікування гепатитом С є основною причиною захворювань печінки і головною причиною фіброзу та цирозу печінки. Воно також пов'язане з розвитком гепатоцелюлярного раку в частині інфікованих особин. Існуючі на даний момент стандарти лікування інтерфероном і рибавірином приводять до вірусних ремісій тільки у половині хворих, що отримують лікування.

Неалкогольний стеатогепатит являє собою метаболічний синдром, пов'язаний з фіброзом печінки і подальшим розвитком цирозу, приблизно, в 20% випадків, див., наприклад, Ong et al. *Am. J. Gastroenterol* 2003, 98:1915-1917. Існуючі на даний момент способи лікування, контролю метаболічних параметрів і втрати ваги ефективні для меншої частини пацієнтів. Неалкогольний стеатогепатит, або NASH, є розповсюдженим. Часто "безсимптомним" захворюванням печінки. Він подібний до алкогольних захворювань печінки, але зустрічається як у людей, що вживають мало алкогольних напоїв, так і в тих, хто не вживає алкоголь. Основною ознакою NASH є наявність жиру в печінці, поряд з запаленням і ураженням. Більшість людей з NASH почувають себе добре і не знають про те, що в них проблеми з печінкою. Проте, NASH може бути важким захворюванням, що може призвести до цирозу, і в якому печінка постійно піддається ураженню та рубцюванню і більше не може функціонувати належним чином. NASH зустрічається у 2-5 відсотків жителів Америки.

Неалкогольне жирове захворювання печінки (NAFLD) є розповсюдженою причиною підвищених

печіночних проб, що відмічається гістологічно по депонуванню жиру, у першу чергу, макровезикулярного, у гепатоцитах. Незважаючи на те, що порушення є доброякісним, у більшості випадків, аж до 20% пацієнтів з NAFLD хворіють неалкогольним стеатогепатитом (NASH), і порушення може розвинути в цироз, печінкову недостатність і печінково-клітинний рак. Були ідентифіковані кілька факторів ризику захворювання NAFLD, що включають підвищений індекс маси тіла (BMI), цукровий діабет 2 типу, літній вік і гіпертригліцеридемію. Вважається, що патофізіологічною основою NAFLD є резистентність до інсуліну. Більшість експертів розглядають NAFLD як печіночний прояв метаболічного синдрому, що зустрічається в особах з певною комбінацією резистентності до інсуліну, ожиріння, підвищеного тиску і дислипідемії. У пацієнтів з NAFLD розвивається резистентність до інсуліну.

Сполука I являє собою 4-[3,5-біс-(2-гідроксифеніл)-[1,2,4]-тріазол-1-іл]бензойну кислоту наступної формули



Сполука I у формі вільної кислоти, її солі і кристалічні форми описані в патенті США №6,465,504 B1. Сполука I відповідає активній групі.

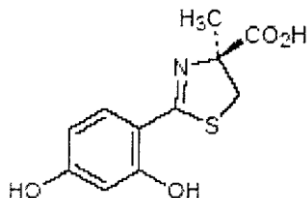
Сполука I є комплексом заліза, ефективність якого була показана при селективних вилученнях заліза в модельних системах і у людей, див., наприклад, Hershko C, et al. *Blood*. 2001, 97:1115-1122; Nisbet Brown E et al. *Lancet*. 2003, 361:1597-1602.

Однак, ефективність Сполуки I при лікуванні захворювань печінки, перерахованих вище, невідома. Зокрема, існує необхідність пошуку альтернативного лікування захворювань печінки, наприклад, таких, у яких задіяне залізо, наприклад, захворювань печінки, викликаних вірусними інфекціями, наприклад, хронічного гепатиту С. Крім того, існує необхідність пошуку лікування захворювань печінки, наприклад, хронічного гепатиту С, які несприйнятливі, не піддаються або не можуть бути виліковані в достатньому ступені, або не можуть контролюватися стандартними способами лікування, наприклад, лікуванням інтерфероном або рибавірином.

У даній заявці "Сполука I", якщо не зазначено інше, означає Сполуку I у формі вільної кислоти, її

фармацевтично прийнятні солі і її кристалічні форми.

Деферитрин формули (4S)-2-(2,4-дигідроксифеніл)-метил-4,5-дигідро-1,3-тріазол-4-карбонова кислота



і спосіб його одержання описані в заявці WO 00/12493, що опублікована 9 березня 2000 року.

Деферипрон формули 3-гідрокси-1,2-диметил-4-(1,4)піридинон і його фармацевтично прийнятні препарати описані в EP093498 B1.

Винахідники показали, що Сполука I може бути застосована для вилучення заліза з організму і припустили, що вилучення заліза, наприклад, до станів майже дефіциту або дефіциту, буде корисним для лікування певних захворювань печінки, наприклад, вірусних захворювань печінки, таких, як гепатит В, С, D, G, E, вірусна інфекція хронічного гепатиту С, цитомегаловірусна інфекція, ВІЛ-інфекція, неалкогольний стеатогепатит і неалкогольне жирове захворювання печінки, корисний ефект складається з профілактики або зменшення фіброзу і/або цирозу печінки, але не обмежується цим.

Винахідники показали, що Сполука I може бути застосована для вилучення заліза з організму, наприклад, з печінки, і припустили, що вилучення заліза, наприклад, до станів майже дефіциту або дефіциту, у сполученні з наступним або супутнім введенням противірусних агентів, таких, як імунотимомодулятори, наприклад, цитокін, наприклад, інтерферон, наприклад, альфа-інтерферон і/або нуклеозидний анти-метаболіт, наприклад, рибарівін, але не обмежуючись ними, буде корисним для лікування певних захворювань печінки, наприклад, вірусних захворювань печінки, таких, як гепатит В, С, D, G, E, вірусна інфекція хронічним гепатитом С, цитомегаловірусна інфекція, ВІЛ-інфекція, неалкогольний стеатогепатит і неалкогольне жирове захворювання печінки, ефект полягає в профілактиці або зменшенні фіброзу і/або цирозу печінки, але не обмежується цим.

Стан майже дефіциту або дефіциту заліза означає, що вміст заліза в печінці становить менше нормального значення, особливо менше 0,5мг заліза на грам сухої маси печінки. Під нормальним значенням мається на увазі вміст заліза від 0,5 до 1,5мг заліза на грам сухої маси печінки. Наприклад, вміст заліза в печінці, що становить 0,4мг/г сухої маси печінки, відповідає стану дефіциту або майже дефіциту заліза відповідно до даного винаходу. Стан дефіциту або майже дефіциту заліза можна також контролювати шляхом виміру рівня феритину. Концентрації феритину в крові, що становлять, приблизно, від 10 до 30нг на мл крові, відповідають нормальним рівням феритину. Наприклад, концентрація феритину в крові, що скла-

дає 5нг на мл крові, вважається станом дефіциту або майже дефіциту заліза.

Імунотимомодулятори, також відомі за назвою цитокіни, містять групу продуктів, які змінюють імунний захист, підвищуючи, контролюючи або відновлюючи здатність організму боротися з захворюванням. Сюди включені такі імунотимомодулятори, як, наприклад:

Колонієстимулюючі фактори (гранулоцит-колонієстимулюючі фактори) - -G-CSFs,

Гранулоцит макрофаг колонієстимулюючі фактори - -GM-CSFs,

Фактори росту стовбурових клітин (SCGF), Еритропоетини, інтерферони, інтерлейкіни (ILs),

Інгібітори фактора некрозу пухлин (TNF) і

Пептид тимозин альфа 1, також відомий за назвою тималсафін, ZADAXIN®.

Відповідно до даного винаходу, імунотимомодулятором є, переважно, інтерферон.

Під "нуклеозидним антиметаболітом" мається на увазі нуклеозидний антиметаболітний лікарський засіб, що перешкоджає дуплікації вірусного генетичного матеріалу. "Нуклеозидні антиметаболіти" відповідно до даного винаходу не обмежуються, наприклад, рибавірином формули 1-(β-D-рибофуранозил)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід або вірамідом, тобто, ICN3142, формули 1-[(2R,3R,4S,5S)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1,2,4-тріазол-3-карбоксимідамід (також, звичайно, відомим за назвою 1-(β-D-рибофуранозил)-1,2,4-тріазол-3-карбоксимід) від Valeant Pharmaceuticals International, або валопіцитабіном, тобто, NM283, (Indenix Pharmaceutical, Inc.).

Винахід відноситься до застосування Сполуки I або деферетрину, або деферипрону для лікування захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо, наприклад, для лікування захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо, які приводять до фіброзу і/або цирозу, і/або розвитку раку печінки, такого, як аденокарцинома печінки, наприклад, печінково-клітинний рак.

Даний винахід додатково відноситься до застосування Сполуки I або деферетрину, або деферипрону для одержання лікарського засобу для лікування захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо, які приведуть до фіброзу і/або цирозу і/або гепатиту, наприклад, вірусного захворювання печінки, такого, як гепатит В, С, D, G, E, вірусна інфекція хронічним гепатитом С, наприклад, хронічна гепатитна інфекція генотипів 1, 2, 3, 4 або 5, цитомегаловірусна інфекція, ВІЛ-інфекція.

Даний винахід додатково відноситься до застосування Сполуки I або деферетрину, або деферипрону для одержання лікарського засобу для лікування захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо, які приведуть до фіброзу і/або цирозу і/або гепатиту, наприклад, не вірусних захворювань печінки, таких, як неалкогольний стеатогепатит і неалкогольне жирове захворювання печінки.

Даний винахід додатково відноситься до застосування Сполуки I або деферетрину, або деферипрону для одержання лікарського засобу для

лікування захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо, які приведуть до фіброзу і/або цирозу і/або гепатиту, наприклад, вірусного захворювання печінки, такого, як гепатит В, С, D, G, E, вірусна інфекція гепатиту С, цитомегаловірусна інфекція, ВІЛ-інфекція в сполученні з наступним або супутнім введенням протівірусних агентів, наприклад, такого, як імуномодулятор, такий, як інтерферон, наприклад, IFN, і пегільований інтерферон, і/або нуклеозидний антиметаболіт, наприклад, рибавірин.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути отримані способом, відомим *per se*, вони придатні для ентерального, наприклад, перорального та парентерального введення теплокровним тваринам, включаючи людей, і містять терапевтично ефективну кількість, як мінімум, одного фармакологічно активного інгредієнта, окремо або у сполученні з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, особливо придатними для ентерального або парентерального застосування. Переважним маршрутом введення форм дозувань відповідно до даного винаходу є пероральний. Склади для перорального введення Сполуки I описані в публікаціях міжнародних патентних заявок WO 97/49395 і WO 2004/035026.

Винахід відноситься до способу лікування теплокровних тварин, наприклад, людей, з захворюваннями печінки, у патогенезі яких задіяне залізо. Спосіб включає введення зазначеній тварині, що має потребу в такому лікуванні, Сполуки I або деферетрину, або деферипрону, у кількості, що є терапевтично ефективною для вилучення заліза, з наступним або супутнім введенням протівірусних агентів у випадку гепатиту С, наприклад, хронічного гепатиту С, з одночасним застосуванням інших терапій у випадку неалкогольного стеатогепатиту, або без такого застосування.

Винахід відноситься до способу введення людині, що страждає від захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо, Сполуки I або деферетрину, або деферипрону.

В одному втіленні винаходу, Сполука I перебуває у формі таблетки для розсмоктування.

В одному втіленні винаходу, Сполука I перебуває в поліморфній формі А.

В одному втіленні винаходу, Сполука I перебуває в поліморфній формі А у формі таблетки для розсмоктування.

Винахід відноситься до застосування Сполуки I, або деферетрину, або деферипрону, для одержання лікарського засобу для лікування захворювання печінки, такого, як вірусне захворювання печінки, наприклад, хронічний гепатит С, які несприйнятливі, не піддаються або не можуть бути вилікувані в достатньому ступені, або не можуть контролюватися стандартними способами лікування імуномодуляторами, наприклад, лікуванням IFN, наприклад, лікуванням IFN альфа, або комбінацією імуномодулятора, наприклад, IFN, і нуклеозидного антиметаболіту, наприклад, рибавірину.

Даний винахід відноситься до товарної упаковки, що містить Сполуку I разом з інструкціями з введення зазначеної сполуки пацієнтам з захво-

рюваннями печінки, наприклад, вірусним захворюванням печінки, наприклад, хронічним гепатитом С.

Даний винахід також відноситься до комбінації, такої, як комбінований препарат або фармацевтична композиція, що містить (a) комплексон заліза та (b) імуномодулятор і/або нуклеозидний антиметаболіт.

Даний винахід також відноситься до комбінації, такої, як комбінований препарат або фармацевтична композиція, що містить (a) комплексон заліза, обраний з групи, що складається із Сполуки I, деферетрину та деферипрону, і (b) імуномодулятора і/або нуклеозидного антиметаболіту.

Даний винахід додатково відноситься до комбінації, такої, як комбінований препарат або фармацевтична композиція, що містить (a) комплексон заліза - Сполуки I або деферитрин і (b) імуномодулятор і/або нуклеозидний антиметаболіт.

В одному втіленні, даний винахід відноситься до комбінації, що містить (a) Сполуку I і (b) імуномодулятор і/або нуклеозидний антиметаболіт.

У додатковому втіленні, даний винахід відноситься до комбінації, що містить (a) Сполуку I і (b) інтерферон, обраний з групи, що включає інтерферон альфа-2a, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфакон-1, пегінтерферон альфа-2b або пегінтерферон альфа-2a і/або нуклеозидний антиметаболіт, обраний з групи, що включає рибавірин, вірамідин або валопіцитабін.

Термін "комбінований препарат", як вживається в даній заявці, означає, головним чином, "набір частин" у тому розумінні, що компоненти (a) і (b) комбінації, як визначено вище, можуть бути дозовані незалежно або шляхом використання різних постійних комбінацій з різними кількостями компонентів комбінації (a) і (b), тобто, одночасно або в різні моменти часу. У такому випадку компоненти набору частин можна, наприклад, вводити одночасно або в хронологічному порядку, тобто, щоб кожну компоненту набору частин вводили в різні моменти часу і через однакові або різні часові інтервали. Співвідношення загальної кількості компоненти (a) комбінації і компоненти (b) комбінації, які повинні бути введені в складі комбінованого препарату, може змінюватися, наприклад, для того, щоб задовольнити потреби багатьох пацієнтів, яким необхідне лікування, або одного з них.

Даний винахід додатково відноситься до застосування зазначеної комбінації для одержання лікарського засобу для лікування захворювань, у патогенезі яких задіяне залізо, які приведуть до фіброзу і/або цирозу і/або гепатиту, наприклад, вірусних захворювань печінки, таких, як гепатит В, С, D, G, E, вірусна інфекція хронічного гепатиту С, цитомегаловірусна інфекція, ВІЛ-інфекція, переважно, хронічний гепатит С.

Даний винахід відноситься до товарної упаковки, що містить Сполуку I разом з протівірусним агентом, обраним з групи, що складається з імуномодулятора, наприклад, інтерферону, наприклад, інтерферону альфа, і нуклеозидного антиметаболіту, наприклад, рибавірину.

Даний винахід відноситься до товарної упаковки, що містить Сполуку I разом з інструкціями по

введенню Сполуки I разом з, як мінімум, одним противірусним агентом, обраним з групи, що складається з імуномодулятора, наприклад, інтерферону, наприклад, інтерферону альфа, і нуклеозидного антиметаболіту, наприклад, рибавіріну.

Даний винахід відноситься до застосування деферетрину для лікування захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо, наприклад, лікування захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо, які приведуть до фіброзу і/або цирозу, і/або розвитку раку печінки, такого, як аденокарцинома печінки, наприклад, печінково-клітинного раку.

Даний винахід відноситься до застосування деферетрину для лікування вірусного захворювання печінки, наприклад, хронічного гепатиту С.

Фахівець у даній галузі має повну можливість вибрати придатні моделі аналізів для підтвердження технічних результатів, описаних у даній заявці, що відносяться до вилучення надлишку заліза при захворюваннях печінки. Фармакологічна активність такої сполуки може бути показана, наприклад, у прикладах, які наведені в даній заявці, та допомогою проведення аналізів *in vitro* і *in vivo* або за допомогою прийнятих клінічних досліджень. Останніми є, наприклад, відкриті нерандомізовані дослідження з підвищенням дозувань по вилученню заліза у пацієнтів з захворюваннями печінки, а також рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження з вилученням заліза у пацієнтів з захворюваннями печінки.

Ефективні дози Сполуки I можуть варіюватися залежно від фармацевтичної композиції, що застосовують, режиму введення, кількості надлишку заліза в організмі пацієнта, виду захворювання печінки, яке лікують, і тяжкості захворювання печінки. Схему дозування вибирають, з огляду на різноманітні додаткові фактори, включаючи ниркову і печіночну функції пацієнта. Терапевт, клініцист або ветеринар, що є фахівцями в даній області, можуть з легкістю визначити і виписати ефективну дозу сполуки, необхідну для одержання стану дефіциту або майже дефіциту заліза і, таким чином, одержати лікувальний ефект.

Залежно від віку, стану пацієнта, режиму введення і клінічної картини в цілому, ефективні дози, наприклад, щоденні дози Сполуки I, що становлять від 100 до 3000мг активної групи, вводять теплокровним тваринам, наприклад, людині, на, приблизно, 70кг маси тіла, наприклад, від 5 до 40мг/кг маси тіла/день. Переважно, теплокровною твариною є людина. Сполука I можна вводити в дозуванні від 5 до 40мг/кг/день. Для дітей дозування становить, переважно, від 5 до 40мг/кг маси тіла/день. Денні дози Сполуки I становлять, наприклад, від 100 до 3000мг у день активної групи, які вводять теплокровним тваринам, наприклад, людині. Для пацієнтів, у яких щоденні дози викликають неадекватну реакцію, підвищення дози необхідно проводити обережно, а лікування таких пацієнтів проводити, поки є ефект від лікування і при відсутності токсичних ефектів, що обмежують лікування.

Рибавірін, що продається, наприклад, під торговельними марками, наприклад, Coregus<sup>®</sup>; RebetoI<sup>®</sup>; Ribasphere<sup>®</sup>; Vilona<sup>®</sup>; Virazole<sup>®</sup>, можна вводити відповідно до інструкцій виробника, або, наприклад, у дозуванні, що становить, приблизно, від 200мг аж до, приблизно, 1200мг у день. Рибавірін є лікарським препаратом для перорального застосування.

Рибавірін можна приймати двічі в день у капсулах по 200мг, загальна денна доза залежить від маси тіла. Стандартна доза рибавіріна може становити, наприклад, 1000мг для пацієнтів з масою тіла, менше 75 кілограм (165 фунтів) і, наприклад, 1200мг для пацієнтів, маса тіла яких перевищує 75 кілограм. У деяких випадках може бути рекомендована доза в 800мг (по 400мг двічі в день).

Інтерфероном є, наприклад, інтерферон альфа-2а (Роферон-А; Hoffmann-La Roche), інтерферон альфа-2b (Intron-A; Schering-Plough) і інтерферон альфакон-1 (Infergen; Intermune), і пегінтерферон альфа, що іноді називають пегільованим інтерфероном, такий, як, наприклад, пегінтерферон альфа-2b (Peg-Intron; Schering-Plough) і пегінтерферон альфа-2а (Pegasys; Hoffmann-La Roche), інтерферон Омега (Intarcia), Мультиферон (Viragen), інтерферон Медуза (Flamel Technologies) і Альбуферон (Human genome Sciences). Пегінтерферон альфа-2а можна вводити, наприклад, підшкірно, наприклад, у фіксованій дозі, наприклад, 180 мікрограм (мкг) у тиждень. Пегінтерферон альфа-2b можна вводити, наприклад, підшкірно щотижня, доза буде залежати від маси тіла, наприклад, 1,5мкг на кілограм у тиждень, наприклад, у діапазоні від 75 до 150мкг у тиждень.

Інтерферон можна вводити в дозах від 1 до 10 мільйонних одиниць на день, наприклад, залежно від маси тіла. Інтерферон можна вводити, наприклад, один раз на день протягом 2 тижнів, а потім 3 рази на тиждень, або, наприклад, 3 рази на тиждень. Пегінтерферон альфа можна вводити, наприклад, раз на тиждень.

Винахід відноситься до способу введення людині, що страждає від захворювань печінки, які виникають, наприклад, через хронічну інфекцію гепатитом С або неалкогольного стеатогепатиту, фармацевтично ефективною кількості Сполуки I один раз на день.

Винахід відноситься до способу введення людині, що страждає від захворювань печінки, які виникають, наприклад, через хронічну інфекцію гепатитом С або неалкогольного стеатогепатиту, фармацевтично ефективною кількості Сполуки I і імуномодулятора, наприклад, інтерферону, наприклад, обраного з групи, що включає Інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфакон-1, пегінтерферон альфа-2b або пегінтерферон альфа-2а і/або нуклеозидний антиметаболіт, наприклад, обраний з групи, що включає рибавірін, вірамідин або валопіцитабін.

Винахід відноситься, особливо, до такого способу, при якому денну дозу, що становить від 50 до 4000мг Сполуки I, вводять дорослій людині або дитині. У випадку інфекції гепатиту С, одночасно з введенням Сполуки I або після нього можна вво-

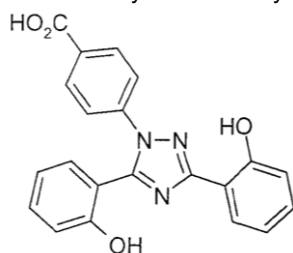
дити протівірусні агенти, такі, як імуномодулятор, наприклад, інтерферон, наприклад, альфа-інтерферон і/або нуклеозидний антиметаболіт, наприклад, вірамідин, валопіцитабін або рибавірин.

Винахід може бути особливо важливим для вилучення заліза у пацієнтів з захворюваннями печінки. Корисний ефект винаходу полягає у вилученні заліза у пацієнтів, яких не можна лікувати способом флеботомії через супутню такому лікуванню анемію або інші протипоказання. Додатково, винахід може бути надзвичайно важливим для пацієнтів з гепатитом С, що не піддається стандартному протівірусному лікуванню.

Винахід також відноситься до способу введення людині, що страждає від захворювання печінки, фармацевтично ефективної дози Сполуки I один раз на день щодня або з перервами, переважно, по чотирнадцять днів або два тижні кожний другий або третій місяць, або сім днів щомісяця. Винахід відноситься, особливо, до такого способу, при якому денну дозу від 50 до 4000мг, переважно, 1000мг, Сполуки I, вводять дорослому або дитині.

Винахід відноситься до:

- застосування Сполуки I формули



для одержання лікарського засобу для лікування захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо,

- застосування Сполуки I для одержання лікарського засобу для лікування захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо, де захворюванням печінки є хронічний гепатит С або неалкогольний стеатогепатит,

- застосування Сполуки I для одержання лікарського засобу для лікування захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо, наприклад, хронічного гепатиту С або неалкогольного стеатогепатиту, де стан заліза, що досягається в результаті лікування, є станом дефіциту або майже дефіциту заліза.

- застосування Сполуки I, відповідно, для одержання лікарського засобу для лікування захворювань печінки, у патогенезі яких задіяне залізо.

- застосування, відповідно до опису даної заявки, де Сполуку I вводять у щоденній дозі, що відповідає від 50мг до 4000мг Сполуки I.

- способу лікування ссавця, що страждає від захворювання печінки, у патогенезі якого задіяне залізо, що включає введення зазначеному ссавцеві, який має потребу в такому лікуванні, дози Сполуки I, ефективною для вилучення надлишку заліза.

- комбінації, що містить Сполуку I і імуномодулятор, наприклад, інтерферон, наприклад, обраний з групи, що містить інтерферон альфа-2а, інтерферон-2b, інтерферон альфакон-1,

пегінтерферон-2b або пегінтерферон альфа-2а, і/або нуклеозидний антиметаболіт.

- комбінації, що містить Сполуку I і імуномодулятор, наприклад, інтерферон, наприклад, обраний з групи, що містить інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфакон-1, пегінтерферон альфа-2b або пегінтерферон альфа-2а, і/або нуклеозидний антиметаболіт, наприклад, обраний з групи, що містить рибавірин, вірамідин або валопіцитабін.

- комбінації, що містить Сполуку I і імуномодулятор, наприклад, інтерферон, наприклад, обраний з групи, що складається з інтерферону альфа-2а, інтерферону альфа-2b, інтерферону альфакон-1, пегінтерферону альфа-2b і пегінтерферону альфа-2а, і/або нуклеозидного антиметаболіту, наприклад, обраного з групи, що складається з рибавіріну, вірамідину і валопіцитабіну.

- комбінації, що містить Сполуку I і імуномодулятор, наприклад, інтерферон, наприклад, обраний з групи, що включає інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфакон-1, пегінтерферон альфа-2b або пегінтерферон альфа-2а, і/або нуклеозидний антиметаболіт, наприклад, обраний з групи, що включає рибавірин.

- застосування комбінації, що містить Сполуку I і імуномодулятор, наприклад, інтерферон, наприклад, обраний з групи, що містить інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфакон-1, пегінтерферон альфа-2b або пегінтерферон альфа-2а, і/або нуклеозидний антиметаболіт, наприклад, обраний з групи, що включає рибавірин, вірамідин або валопіцитабін для одержання лікарського засобу для лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів, не чутливих до стандартних способів лікування.

- застосування комбінації, що містить Сполуку I і імуномодулятор, наприклад, інтерферон, наприклад, обраний з групи, що складається з інтерферону альфа-2а, інтерферону альфа-2b, інтерферону альфакон-1, пегінтерферону альфа-2b і пегінтерферону альфа-2а, і/або нуклеозидного антиметаболіту, наприклад, обраного з групи, що складається з рибавіріну, вірамідину і валопіцитабіну, для одержання лікарського засобу для лікування хронічного гепатиту С у пацієнтів, не чутливих до стандартних способів лікування.

Для ілюстрації даного винаходу наведені наступні Приклади. Однак, повинно бути зрозуміло, що даний винахід не обмежується конкретними умовами або даними, описаними у даних Прикладах.

Приклади

Приклад 1: Клінічні дослідження, що демонструють ефективність хелатування заліза Сполукою I

Рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване плацебо випробування Сполуки I з підвищенням доз у 24 дорослих пацієнтів з β-таласемією, у якому оцінювали безпеку, переносимість, РК і кумулятивний баланс заліза Сполуки I за 12 днів (10мг/кг (n=5), 20мг/кг (n=6), 40мг/кг (n=7), і плацебо (n=6)).

Сполука I швидко поглинається і зберігається в крові протягом усього періоду введення. Вплив ( $C_{max}$  і AUC) Сполуки I не набагато зростає зверх

пропорційно після введення однократної дози Сполуки I, але, приблизно, є пропорційним протягом стабільної фази. При фармакокінетичному стані  $C_{\max}$  вище, приблизно, на 25%-40%, а вплив Сполуки I в 1,8-2,2 разів вище, ніж після введення однократної дози при всіх рівнях дозувань. Середнє значення періоду елімінаційного періоду напіввиведення іш як Сполуки I, так і її комплексу заліза, має тенденцію до збільшення в стабільній фазі, а не після введення однократної дози. У цілому, при стабільному стані,  $t_{1/2}$  Сполука I становить, приблизно, від 12 до 13 годин, а  $t_{1/2}$  комплексу заліза, як правило, більше (від 12 до 21 години). Виділення Сполуки I і комплексу заліза з сечею відбувається дуже повільно при всіх інтервалах взяття проб (від 0,04% до 0,15% дози Сполуки I).

Дослідження балансу заліза у даному випробуванні продемонстрували залежне від дози зростання виведення заліза з організму, практично повністю з екскрементами. Ефективність комплексоутворення (хелатування) заснована на середньому щоденному виведенні чистого заліза, її розраховували як співвідношення між кількістю заліза, що, теоретично, могло бути хелатовано, і кількістю заліза, фактично виведеного з організму, стосовно маси тіла. Теоретична кількість заліза отримана з врахуванням того, що для хелатування одного атома заліза необхідні дві молекули Сполуки I. Молекулярна маса Сполуки I становить 373,4, а молекулярна маса заліза становить 55,85. Отже, ефективність розраховували як:

$$\text{Ефективність} = \frac{(\text{Fe}_{\text{виведене}} \times 2 \times 373,4)}{(\text{Доза}_{\text{Сполука}} \times 55,85) \times 100\%}$$

Дозасполука і  $\text{Fe}_{\text{виведене}}$  наведені в мг/кг від маси тіла.

При всіх 3 дозах активних ліків був досягнутий негативний баланс заліза, середнє значення якого становило, приблизно, 0,127мг/кг/день при дозі 10мг/кг, 0,343мг/кг/день при дозі 20мг/кг, і 0,564мг/кг/день при дозі 40мг/кг. Значна варіабельність спостерігалася при групі дозувань 40мг/кг. Спостережувана ефективність хелатування становила 16% (група дозувань 10мг/кг), 22% (20мг/кг) і 15% (40мг/кг), див., наприклад, Nisbet-Brown et al., Lancet. 361:1597-1602.

Приклад 2: Клінічне дослідження, що демонструє безпеку та ефективність лікування, спрямованого на зменшення кількості заліза, за допомогою Сполуки I

Клінічні дослідження являють собою випробування, що складаються з двох частин, у яких вивчають можливість зменшення рівнів феритину в сироватці, маркера депонування заліза в організмі, до менше, ніж 100мг/л, шляхом введення щоденних доз Сполуки I, що становлять від 5 до 40мг/кг. У першій частині випробувань вибирали безпечну оптимальну та ефективну дозу, а в другій частині випробувань таку дозу Сполуки I у мг/кг вводили щодня, і приблизно аналогічну дозу вводили в мг щодня, порівнюючи безпеку та ефективність флєботомії для лікування, спрямованого на зменшення кількості заліза.

Приклад 3: Сполука I полегшує спонтанний гепатит у пацієнтів LEC,

Світло-коричневий пацюк Лонга-Еванса (LEC) пацюк являє собою мутантну лінію, у якій проявляється спадкоємний гепатит і спонтанний рак печінки. Сполуку I аналізували на ефективність у моделі гострого гепатиту у пацієнтів LEC.

Способи: Сполуку I вводили перорально пацюкам LEC чоловічої статі за допомогою зонда в дозах 0, 14 і 28мг/кг/день, починаючи у віці 6 тижнів і закінчуючи у віці 18 тижнів. Кожного четвертого пацюка умертвлювали у віці 9, 12, 14, 16 і 18 тижнів у групах, які лікували Сполукою I і в контрольній групі.

Після умертвіння, периферичну кров збирали з метою моніторингу біохімічних маркерів, включаючи сироваткову аланін трансаміназу (ALT). Печіночну тканину аналізували гістологічно.

Результати: У групі пацієнтів, яку не лікували (контрольна група), ріст сироваткової ALT почався у віці 16 тижнів і досяг 250 UI/л до віку 18 тижнів. Середній рівень сироваткової ALT $\pm$ SD (стандартне відхилення) у віці 18 тижнів у групах, які лікували Сполукою I, був значно нижче, ніж такий рівень у контрольній групі. Нагромадження заліза в печінці, що оцінювали по фарбуванню берлінської лазур'ю, було значно знижене в групах, яких лікували Сполукою I у порівнянні з контрольною групою. Сполука I є ефективною для полегшення гострого гепатиту у пацієнтів LEC, що викликаний наявністю заліза.

Приклад 4: Випробування в шурячій моделі гепатиту

Світло-коричневий пацюк Лонга-Еванса (LEC) являє собою мутантну лінію, у якій проявляється спадкоємний гепатит і спонтанний рак печінки. Аналізували, чи має Сполука I сприятливий вплив на розвиток гепатиту в моделі пацієнтів LEC.

Способи і матеріали:

1) Види і кількості тварин:

Світло-коричневі пацюки Лонга-Еванса (LEC) (n=45/група). Кожні шість тварин умертвлювали на 12, 13, 14, 16, 20, 24-й тиждень.

2) Спосіб введення: пероральний

3) Дозування і тривалість введення: 14 і 28мг/кг протягом, максимум, 24 тижнів

Приклад 5: Сполука I підвищує рівні ALT у печінці людини

ALT - (аланін аміотрансфераза, також відома за назвою SGPT, тобто, сироваткова глутамінопіровиноградна трансаміназа) - являє собою специфічний маркер уражень печінки. ALT є ферментом, що продукується в клітинах печінки, тобто, гепатоцитах; ALT є більш специфічним маркером захворювань печінки, ніж деякі інші ферменти. Його рівень звичайно зростає у випадках уражень печінки, наприклад, гепатиту, наприклад, ушкодження клітинних мембран. У звичайних пацієнтів, в яких ураження печінки відсутні, значення ALT становить, приблизно, нуль.

У пацієнтів з надлишком заліза, розвивалися ураження печінки, які приводили до підвищення значень ALT. Результати, наведені в даній заявці, демонструють, що Сполука I є корисною для повернення рівня ALT до вихідного рівня у пацієнтів з підвищеними рівнями ALT.

Пацієнтами були пацієнти з надлишком заліза, яких лікували різними дозами Сполуки І протягом одного року.

ALT вимірювали у відповідності зі стандартними біомедичними медичними методиками, наприклад, з використанням способу, рекомендованого International Federation of Clinical Chemistry, описаного в Brinkmann T, Dreier J, Diekmann J, Gotting C, Klauke R, Schumann G, Kleesiek K. Alanine aminotransferase cut-off values for blood donor screening using the new International Federation of Clinical Chemistry reference method at 37 degrees C. Vox Sang. 2003 85(3): 159-64.

Результати, наведені в даній заявці, демонструють, що відповідне дозування Сполуки І призводить до того, що у пацієнтів параметри ALT зберігаються на рівні вихідних значень ALT, тобто, при значеннях ALT, відмінних від вихідного значення ALT.

Вихідне значення ALT визначали як значення ALT пацієнта, визначене для останнього на стадії початку клінічних випробувань, тобто, вихідне значення ALT являло собою значення ALT у пацієнта перед початком лікування Сполукою І.

Пацієнтам вводили дози Сполуки І, вміст заліза в їхніх організмах зменшувалося при введенні відповідних доз Сполуки І (див. нижче, значення ALT для доз 20 і 30мг/кг маси тіла/день). Значення ALT перебували поблизу значення фонові лінії або поліпшувалися, приймаючи значення нижче вихідних.

Таблиця 1

Сполука І	Кількість пацієнтів	Середнє значення ALT (одиниць/літр)
5мг/кг/день	2	35,25
10мг/кг/день	8	26,62
20мг/кг/день	21	3,17
30мг/кг/день	52	-23,56

Таблиця 1: Значення ALT у пацієнтів з таласемією через рік після початку лікування різними дозами І ("окреме випробування у порівнянні з результатами, наведеними в Таблиці 1).

Таблиця 2

Сполука І	Кількість пацієнтів	Середнє значення ALT (одиниць/літр)
5мг/кг/день	4	67,42
10мг/кг/день	10	14,22
20мг/кг/день	24	-3,27
30мг/кг/день	41	-14,19

Таблиця 2: Значення ALT у пацієнтів з рідкою анемією (rare anemia) через один рік після початку лікування різними дозами Сполуки І.

Приклад 6:

Сполуку І вводили пацієнтам з хронічним гепатитом С, наприклад, генотипу 1, які не були чутливі або протягом тривалого часу не піддавалися лікуванню, включаючи лікування інтерфероном, наприклад, пегільованим інтерфероном або рибавирином.

Аналізували 2-3 різні дози Сполуки І.

Кількість пацієнтів у кожній групі: 8-12

Приклад 7:

Пацієнтам вводили

- комбінацію Сполуки І з імуномодулятором, наприклад, інтерфероном альфа,
- комбінацію Сполуки І з імуномодулятором, наприклад, інтерфероном альфа та нуклеозидним антиметаболітом, наприклад, рибавирином,
- комбінацію Сполуки І з рибавирином.