

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 848**

51 Int. Cl.:

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2015 PCT/US2015/014663**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15120178**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2015 E 15746664 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 3102225**

54 Título: **Politerapia para el tratamiento de infecciones por VHB**

30 Prioridad:

05.02.2014 US 201461936242 P

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

12.11.2020

73 Titular/es:

**NOVIRA THERAPEUTICS INC. (100.0%)
Welsh & McKean Roads, Mailstop SH 22-2-1
Spring House PA 19477, US**

72 Inventor/es:

HARTMAN, GEORGE D.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 792 848 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

Politerapia para el tratamiento de infecciones por VHB

5 Antecedentes

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) crónica es un problema sanitario mundial importante que afecta a más del 5% de la población mundial (más de 350 millones de personas en todo el mundo y 1,25 millones de personas en Estados Unidos).

10 A pesar de la disponibilidad de una vacuna profiláctica contra el VHB, la carga de infección por VHB crónica sigue siendo un problema médico importante a nivel mundial aún por resolver, debido a opciones de tratamiento insuficientes y a tasas sostenidas de nuevas infecciones en la mayor parte del mundo en desarrollo. Los tratamientos actuales rara vez proporcionan una cura y se limitan a solo dos clases de agentes (interferón y análogos/inhibidores nucleosídicos de la polimerasa vírica); la resistencia a fármacos, las bajas tasas de curación y los problemas de tolerabilidad limitan su efecto. Las bajas tasas de curación del VHB pueden atribuirse, al menos en parte, a la supresión incompleta de la replicación del VHB y a la presencia y la persistencia de ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo de los hepatocitos infectados. No obstante, la supresión persistente del ADN del VHB ralentiza la progresión de la enfermedad hepática y ayuda a prevenir el carcinoma hepatocelular. Por lo tanto, los objetivos terapéuticos actuales para los pacientes infectados con VHB están dirigidos a reducir el ADN del VHB en suero a niveles bajos o indetectables y, en última instancia, a reducir o prevenir el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

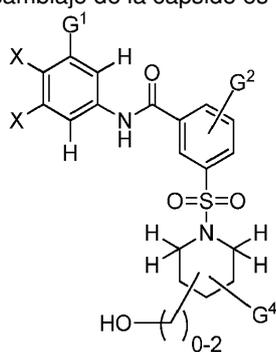
25 Aunque existe un precedente para mejorar la eficacia de los regímenes de combinación en otras enfermedades víricas tales como el VIH y el VHC, la combinación de los fármacos existentes contra el VHB no ha podido demostrar una mayor eficacia. Ni las combinaciones de interferón α (IFN) e inhibidores de la polimerasa nucleos(t)ídicos, ni las combinaciones de inhibidores de la polimerasa nucleos(t)ídicos han proporcionado una mayor eficacia en el tratamiento del VHB en comparación con la monoterapia.

30 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad en la técnica de tratamientos mejorados para tratar la infección por VHB.

Sumario de la invención

35 En el presente documento se proporciona una politerapia que comprende un inhibidor del ensamblaje de la cápside y un interferón. La politerapia es útil para el tratamiento de la infección por VHB. Esta combinación proporciona inesperadamente eficacia adicional de supresión de la replicación del virus del VHB en comparación con la monoterapia con interferón, entecavir o un compuesto de fórmula I.

40 En consecuencia, en un aspecto, en el presente documento se proporciona un inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHB según la reivindicación 1, en el que el inhibidor del ensamblaje de la cápside es un compuesto de fórmula IVc:



(IVc)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

45 en la que X es halógeno,

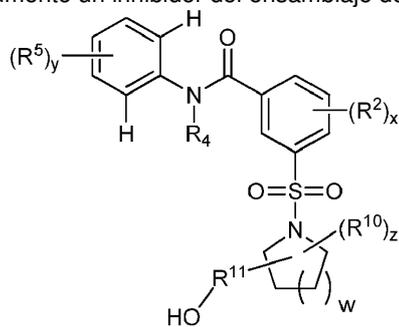
G¹ es hidrógeno o halógeno,

G² es H, alquilo C₁-C₄ o halógeno y

50 G⁴ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄ u OH.

También se proporciona en el presente documento un procedimiento para tratar una infección por VHB en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto un inhibidor del ensamblaje de la cápside y un interferón.

También se divulga en el presente documento un inhibidor del ensamblaje de la cápside de fórmula I:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que

10 R^4 es H o alquilo C₁-C₆;

en la que cada R^5 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en CH₃, alcoxi C₁-C₆, halógeno, -CN, -NO₂, -(L)_m-SR⁹, -(L)_m-S(=O)R⁹, -(L)_m-S(=O)₂R⁹, -(L)_m-NHS(=O)₂R⁹, -(L)_m-C(=O)R⁹, -(L)_m-OC(=O)R⁹, -(L)_mCO₂R⁸, -(L)_m-OCO₂R⁸, -(L)_m-N(R⁸)₂, -(L)_m-C(=O)N(R⁸)₂, -(L)_m-OC(=O)N(R⁸)₂, -(L)_m-NHC(=O)NH(R⁸), -(L)_m-NHC(=O)R⁹, -(L)_m-NHC(=O)OR⁹, -(L)_m-C(OH)(R⁸)₂, -(L)_mC(NH₂)(R⁸)₂, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆ y -trihaloalquilo C₁-C₆;

L es independientemente, en cada aparición, un radical bivalente seleccionado de entre -(alquilen C₁-C₃)-, -(cicloalquilen C₃-C₇)-, -(alquilen C₁-C₃)_m-O-(alquilen C₁-C₃)_m- o -(alquilen C₁-C₃)_m-NH-(alquilen C₁-C₃)_m;

20 cada R^8 es independientemente, en cada caso, H, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆, -trihaloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -alquil C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -alquil C₁-C₄-(arilo) o -alquil C₁-C₄-(heteroarilo), estando el alquilo, el heteroalquilo, el cicloalquilo, el heterocicloalquilo, el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados de R^2 ;

25 R^9 es -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆, -trihaloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, un heterocicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -alquil C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -alquil C₁-C₄-(arilo) o -alquil C₁-C₄-(heteroarilo), estando el alquilo, el heteroalquilo, el cicloalquilo, el heterocicloalquilo, el arilo y el anillo de heteroarilo opcionalmente sustituidos con 0-5 sustituyentes seleccionados de R^2 ;

30 R^{10} es OH, -alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-OH, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆, -trihaloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, un heterocicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -alquil C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -alquil C₁-C₄-(arilo) o -alquil C₁-C₄-(heteroarilo), estando el alquilo, el heteroalquilo, el cicloalquilo, el heterocicloalquilo, el arilo y el anillo de heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados de R^2 ;

40 R^{11} es un enlace o alquilen C₁-C₃, estando el alquilen C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de R^2 ;

45 R^2 se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en OH, halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆, -trihaloalquilo C₁-C₆, -heteroalquilo C₁-C₆ y C(O)-alquilo C₁-C₆;

w es 0, 1 o 2;

cada aparición de x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

50 cada aparición de y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

cada aparición de z se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

cada aparición de m es independientemente 0, 1 o 2.

En una forma de realización, el peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc se encuentran en una formulación individual o una forma de dosificación unitaria. En otra forma de realización, este procedimiento comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable. El peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc pueden administrarse por separado. El procedimiento puede comprender administrar el peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc sustancialmente al mismo tiempo.

El tratamiento puede comprender administrar el peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc en diferentes puntos temporales. Se puede administrar al sujeto el peginterferón alfa-2a, seguido de la administración de un compuesto de fórmula IVc. Se puede administrar al sujeto el compuesto de fórmula IVc, seguido de la administración del peginterferón alfa-2a. En otra forma de realización más, el peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc se encuentran en formulaciones separadas o formas de dosificación unitarias.

En cualquiera de los procedimientos anteriores, el sujeto puede ser un ser humano.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico lineal de la reducción de la carga vírica desde un nivel de partida (Log_{10} ; ordenada) en función del tiempo (días; abscisa) en un modelo de ratón humanizado uPa-SCID de infección por VHB. A los sujetos murinos se les administraron cantidades de: inhibidor de la cápside solo; entecavir (ETV) solo; interferón α (IFN) pegilado (PEGASYS) solo; una mezcla de un inhibidor de la cápside y entecavir (inhibidor de la cápside + ETV); o una mezcla de un inhibidor de la cápside e interferón (inhibidor de cápside + PEG-IFN α). A los sujetos de control se les administró dimetilsulfóxido (DMSO) solo. $N = 6$.

La figura 2 es un gráfico lineal del ADN del VHB (Log_{10} de copias/ml; ordenada) en función del tiempo (días; abscisa) en un modelo murino para la infección por el genotipo C del VHB de hígado quimérico humano. A los sujetos murinos se les administraron cantidades de: inhibidor de la cápside solo; interferón α (PEG-IFN α) pegilado (PEGASYS); o una mezcla de un inhibidor de la cápside e interferón α pegilado (inhibidor de la cápside + PEG-IFN α).

Descripción detallada

Se ha descubierto que la administración de una combinación de un compuesto de fórmula IVc, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y peginterferón alfa-2a (PEGASYS), u otro análogo de interferón, proporciona efectos sorprendentes y mejorados para tratar la infección por VHB en un sujeto. Dicho enfoque (combinación o administración conjunta de los dos tipos de agentes) puede ser útil para tratar individuos que padecen una infección por VHB que no responden o son resistentes a los tratamientos disponibles actualmente. La politerapia que comprende un compuesto de fórmula IVc y peginterferón alfa-2a, u otro análogo de interferón, proporcionada en el presente documento también es útil para mejorar la eficacia y/o reducir los efectos secundarios de los tratamientos contra el VHB actualmente disponibles para individuos que responden a dichos tratamientos.

A continuación se describen determinados términos utilizados en el presente documento. Los compuestos de la presente invención se describen utilizando una nomenclatura estándar. A menos que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

Politerapia

En el presente documento se proporciona una combinación de agentes terapéuticos y procedimientos de administración para la combinación de agentes para tratar la infección por VHB. Tal como se utiliza en el presente documento, una "combinación de agentes" y términos similares se refieren a una combinación de dos tipos de agentes: (1) un compuesto de fórmula IVc, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (2) peginterferón alfa-2a u otro análogo de interferón.

El interferón alfa 2a pegilado o el peginterferón alfa-2a es un conjugado de poli(etilenglicol) (PEG) e interferón alfa 2a. Una denominación comercial para el interferón alfa 2a pegilado es PEGASYS. Se describen composiciones de interferón alfa 2a pegilado y/o procedimientos para preparar interferón alfa-2a pegilado, por ejemplo, en los documentos US 5.382.657, US 5.762.923 y WO 08/145323. El interferón alfa 2a pegilado puede prepararse utilizando los procedimientos descritos en estas referencias.

Los compuestos de fórmula IVc son útiles en el tratamiento y la prevención del VHB en seres humanos. En un aspecto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del VHB al unirse a la proteína del núcleo del VHB y, de esta forma, deshabilitar todas o un subconjunto de las funciones que desempeña la proteína del núcleo del VHB en la replicación y la persistencia del VHB, tales como alterar, acelerar, reducir el retraso y/o inhibir el ensamblaje y/o el desensamblaje normal de la cápside vírica de partículas inmaduras o maduras, lo que induce una morfología de cápside alterada y conduce a efectos antivíricos tales como la alteración del ensamblaje y/o el desensamblaje y/o la

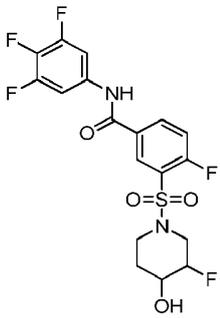
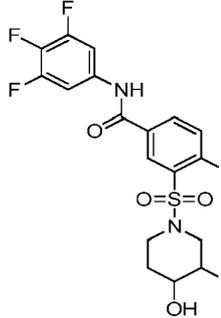
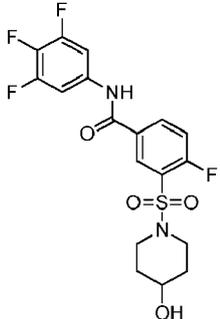
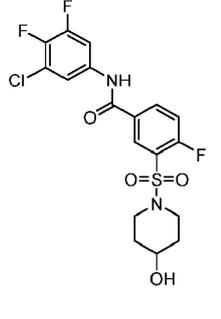
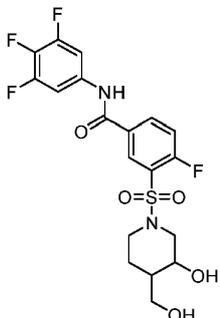
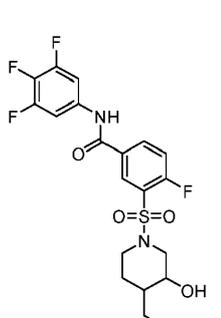
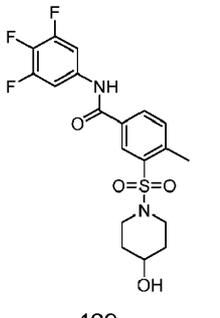
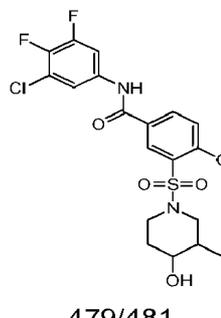
maduración del virión, y/o la salida del virus, y/o la producción, el mantenimiento o la transcripción de ADNccc y/o la modulación de la respuesta inmunitaria innata del huésped.

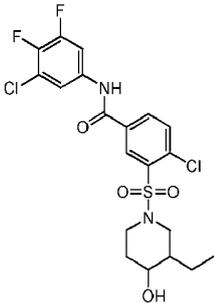
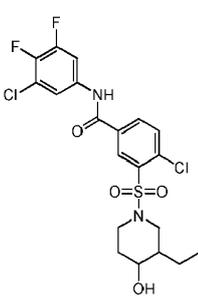
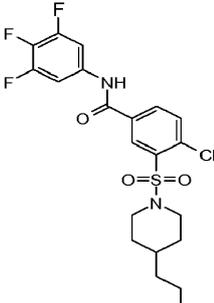
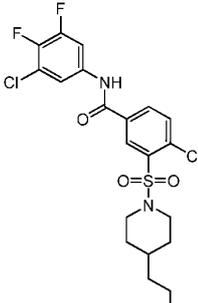
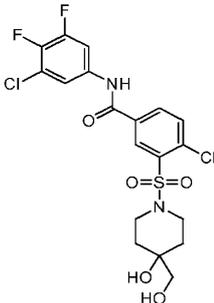
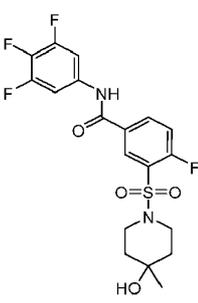
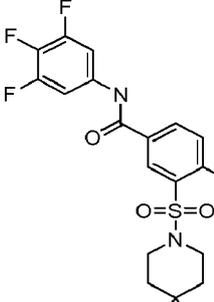
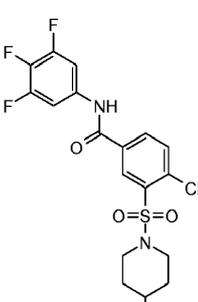
5 El ensamblaje de la cápside desempeña un papel crucial en la replicación del genoma del VHB. La polimerasa del HBV se une al ARN pregenómico (ARNpg) del HBV, y la encapsidación del ARNpg debe producirse antes de la síntesis de ADN de HBV. Además, está bien establecido que la acumulación nuclear del intermedio de replicación de ADNccc, que es responsable del mantenimiento de la replicación crónica del VHB en presencia de un tratamiento supresor nucleosídico, requiere la cápside para trasladar ADN del VHB a los núcleos. Por lo tanto, los inhibidores del núcleo de VHB o los alteradores del ensamblaje de la cápside de la invención tienen el potencial de aumentar las tasas de curación funcional del VHB mediante la supresión mejorada de la replicación del genoma vírico y mediante la supresión del ADNccc cuando se utilizan solos o en combinación con fármacos existentes para el VHB, tales como interferones e inhibidores nucleos(t)ídicos. Los inhibidores del núcleo o los alteradores del ensamblaje de la cápside de la presente invención también pueden alterar la degradación normal de la proteína del núcleo, lo que puede conducir a una presentación alterada del antígeno MHC-1, que a su vez puede aumentar las tasas de seroconversión/erradicación mediante actividad inmunoestimuladora, eliminando más eficazmente las células infectadas. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden tener el potencial de unirse a la proteína de núcleo del VHB y alterar la función de esa proteína interfiriendo con, acelerando, desacelerando, alterando o modificando de otra forma las funciones asociadas con la proteína del núcleo del VHB.

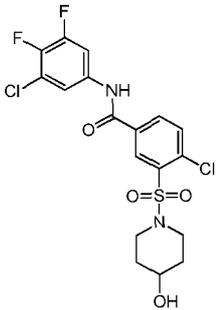
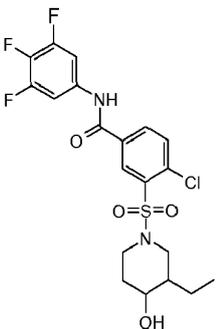
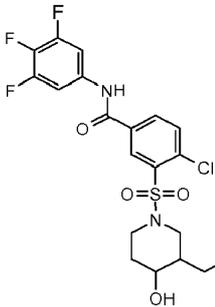
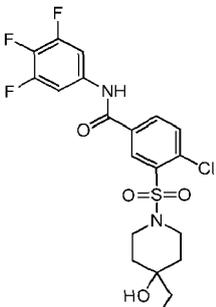
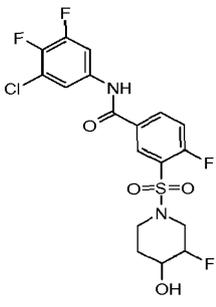
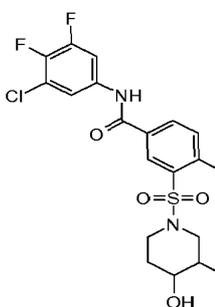
20 Los compuestos útiles en el marco de la invención pueden sintetizarse utilizando técnicas bien conocidas en la técnica de la síntesis orgánica. Los materiales de partida e intermedios requeridos para la síntesis pueden obtenerse de fuentes comerciales o sintetizarse según procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

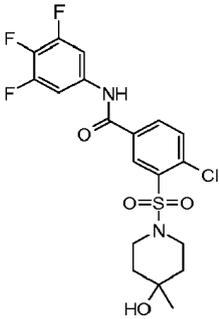
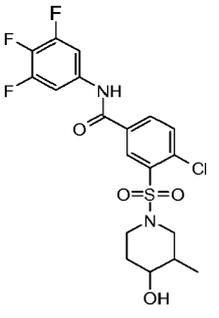
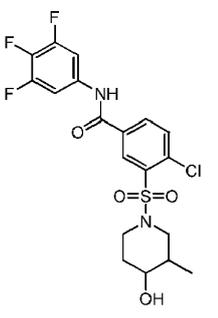
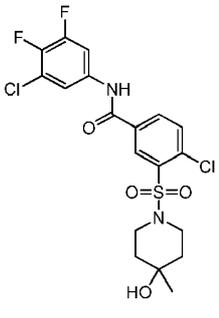
25 En una forma de realización de la fórmula IVc, G² es alquilo C₁-C₄ o halógeno, en la que G² se encuentra en la posición 2, 3 o 4 del anillo de fenilo.

En una forma de realización particular, el compuesto de fórmula IVc es un compuesto proporcionado en la tabla siguiente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Estructura EM (M + H) ⁺	ID de compuesto	Estructura EM (M + H) ⁺	ID de compuesto
 <p>451</p>	960_D1	 <p>451</p>	960_D2
 <p>433</p>	890	 <p>449/451</p>	893
 <p>463</p>	946_D1	 <p>946_D2</p>	946_D2
 <p>429</p>	925	 <p>479/481</p>	1080

 <p>493/495</p>	<p>1084_D1</p>	 <p>493/495</p>	<p>1084_D2</p>
 <p>477/479</p>	<p>1085</p>	 <p>493/495</p>	<p>1088</p>
 <p>495/497</p>	<p>1100</p>	 <p>447</p>	<p>1161</p>
 <p>463</p>	<p>916</p>	 <p>449/451</p>	<p>1057</p>

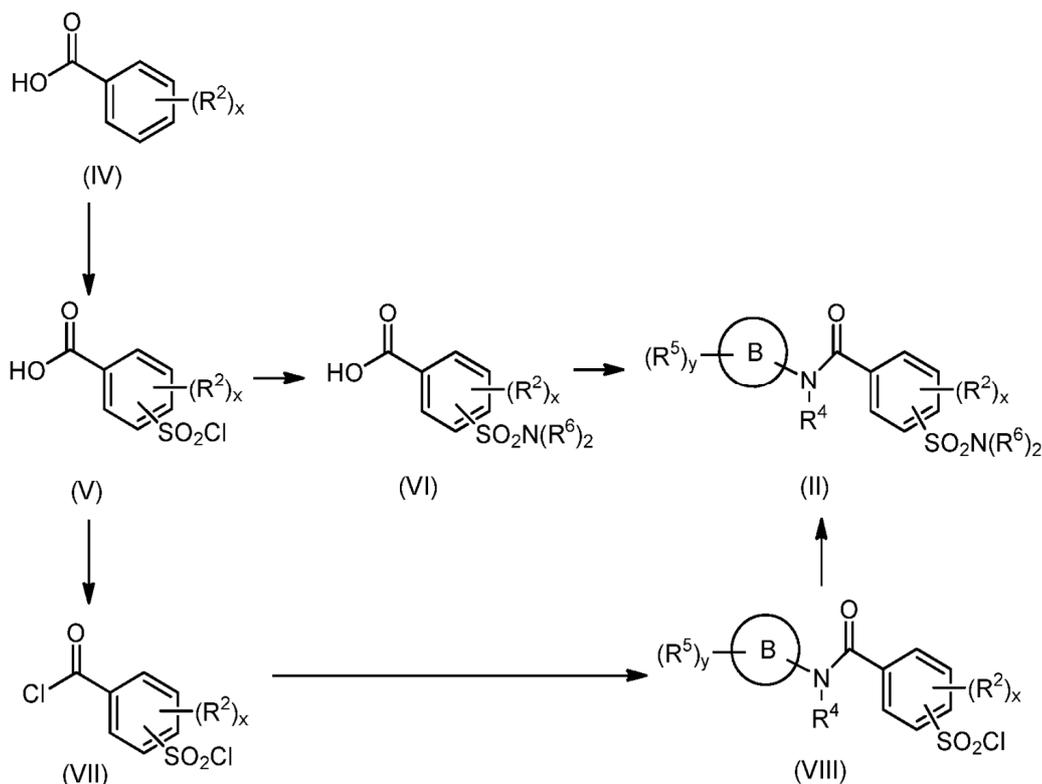
 <p>465/467</p>	<p>1060</p>		
 <p>477/479</p>	<p>1081_D1</p>	 <p>477/479</p>	<p>1081_D2</p>
 <p>479/481</p>	<p>1130</p>		
 <p>467/469</p>	<p>1135_D1</p>	 <p>467/469</p>	<p>1135_D2</p>

 <p>463/465</p>	1073		
 <p>463/465</p>	1077_D1	 <p>463/465</p>	1077_D2
 <p>461/463</p>	1076		

Los ejemplos de compuestos de fórmula IVc incluyen los compuestos descritos en la patente de Estados Unidos N° 8.629.274. Los procedimientos para preparar compuestos de fórmula IVc, incluidos los compuestos de la tabla anterior, se pueden encontrar en la patente de Estados Unidos N° 8.629.274.

5

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante la secuencia de reacción que se ilustra en el esquema 1.



Esquema 1.

El compuesto de fórmula (IV) del esquema 1 puede hacerse reaccionar con ácido clorosulfónico para producir el cloruro de sulfonilo de fórmula (V). El compuesto de fórmula (V) puede hacerse reaccionar con una amina secundaria o primaria de fórmula HNR^6R^6 , en un disolvente tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano, diclorometano, dietiléter o una mezcla de los mismos, preferentemente en presencia de una base terciaria tal como, pero sin limitación, trietilamina, diisopropiletamina o piridina, para producir el compuesto de fórmula (VI), que se puede acoplar a una amina a través de un enlace amida, produciendo el compuesto de fórmula (II). El acoplamiento de amida se puede realizar en presencia de un agente de acoplamiento, tal como, pero sin limitación, DCC (N,N'-diciclohexil-carbodiimida), DIC (N,N'-diisopropilcarbodiimida), EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida), HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio), HATU (hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio-metanamino), HCTU (hexafluorofosfatode 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio), TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) o PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio), en un disolvente tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano, diclorometano o una mezcla de los mismos, y opcionalmente en presencia de una base terciaria, tal como, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletamina o piridina. Alternativamente, también se puede hacer reaccionar el cloruro de sulfonilo de fórmula (V) con un reactivo de cloración, tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, fosgeno, difosgeno o trifosgeno, para producir el cloruro de acilo de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) puede hacerse reaccionar después con una amina en un disolvente tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano, diclorometano, dietiléter o una mezcla de los mismos, en condiciones que no promuevan la reacción del grupo cloruro de sulfonilo con la amina, para producir el compuesto de fórmula (VIII), que después puede hacerse reaccionar con la amina HNR^6R^6 en un disolvente tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano, o una mezcla de los mismos, y en presencia de una base terciaria, tal como, pero sin limitación, trietilamina, diisopropiletamina o piridina, para producir el compuesto de fórmula (II).

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "alquilo $\text{C}_x\text{-C}_y$ ", en la que x es 1-5 e y es 2-10 indica un grupo alquilo particular (cadena lineal o ramificada) de un intervalo particular de carbonos. Por ejemplo, la expresión alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ incluye, pero no sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, terc-butilo e isobutilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilo C_{3-6} " se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos saturados o insaturados de 3-6 átomos de carbono, preferentemente de 5 átomos de carbono. Los grupos hidrocarburo monocíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a grupos cloro, bromo, flúor y yodo.

Los agentes pueden contener uno o más elementos asimétricos tales como centros estereogénicos o ejes estereogénicos, por ejemplo, átomos de carbono asimétricos, de forma que los compuestos pueden estar presentes en diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Para compuestos con dos o más elementos asimétricos, estos compuestos pueden ser adicionalmente mezclas de diastereómeros. Para los compuestos que tienen centros asimétricos, debe entenderse que están incluidos todos los isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden estar presentes en las formas Z y E; todas las formas isoméricas de los compuestos están incluidas en la presente invención. En estas situaciones, los enantiómeros individuales (formas ópticamente activas) pueden obtenerse por síntesis asimétrica, síntesis a partir de precursores ópticamente puros o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos también se puede realizar, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna de HPLC quiral.

A menos que se especifique lo contrario, o se indique claramente en el texto, la referencia a compuestos útiles en la politerapia de la invención incluye tanto la base libre de los compuestos como todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto parental se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen sales no tóxicas convencionales del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto ácido o básico mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

En el presente documento se proporciona una politerapia que comprende un compuesto de fórmula IVC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y PEGASYS. La administración de la combinación incluye la administración de la combinación en una formulación individual o forma de dosificación unitaria, la administración de los agentes individuales de la combinación concurrentemente pero por separado, o la administración de los agentes individuales de la combinación secuencialmente por cualquier vía adecuada. La dosificación de los agentes individuales de la combinación puede requerir la administración más frecuente de uno de los agentes en comparación con el o los otros agentes de la combinación. Por lo tanto, para permitir una dosificación adecuada, los productos farmacéuticos envasados pueden contener una o más formas de dosificación que contienen la combinación de agentes, y una o más formas de dosificación que contienen uno de la combinación de agentes, pero no el o los otros agentes de la combinación.

El término "formulación individual", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un vehículo o un medio de administración individual formulado para administrar cantidades eficaces de ambos agentes terapéuticos a un paciente. El medio de administración individual está diseñado para suministrar una cantidad eficaz de cada uno de los agentes, junto con cualesquiera vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el medio de administración es un comprimido, una cápsula, una píldora o un parche. En otras formas de realización, el medio de administración es una solución o una suspensión.

El término "dosis unitaria", tal como se utiliza en el presente documento, significa la administración simultánea de ambos agentes juntos, en una forma de dosificación, al paciente que está siendo tratado. En algunas formas de realización, la dosis unitaria es una formulación individual. En determinadas formas de realización, la dosis unitaria incluye uno o más medios de administración de modo que cada medio de administración incluya una cantidad eficaz de al menos uno de los agentes junto con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, la dosis unitaria es uno o más comprimidos, cápsulas, píldoras o parches administrados al paciente al mismo tiempo.

El término "tratar", tal como se utiliza en el presente documento, significa mitigar, reducir o aliviar al menos un síntoma de una enfermedad en un sujeto. En el contexto de la presente invención, el término "tratar" también denota detener, retrasar la aparición (es decir, el período previo a la manifestación clínica de una enfermedad o síntoma de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar un síntoma de una enfermedad.

Se pretende que el término "sujeto" incluya animales. Los ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales no humanos transgénicos. En determinadas formas de realización, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que padece, que corre el riesgo de padecer o que es potencialmente capaz de padecer una infección por VHB.

El término "aproximadamente" generalmente significa dentro del 20%, de forma más preferida dentro del 10%, y de la forma más preferida incluso dentro del 5% de un valor o intervalo dado. Alternativamente, especialmente en sistemas biológicos, el término "aproximadamente" significa dentro de aproximadamente un log (es decir, un orden de magnitud) preferentemente dentro de un factor de dos de un valor dado.

Los términos "inhibidor del ensamblaje de la cápside", "inhibidor de la cápside", "alterador del ensamblaje de la cápside" e "inhibidor del núcleo" se refieren al mismo modo de acción. Sin estar limitado por ninguna explicación teórica, este modo de acción puede iniciarse uniendo los compuestos de la invención a la proteína del núcleo del VHB y alterando la función de esa proteína interfiriendo con, acelerando, desacelerando, alterando o modificando de otra forma las funciones asociadas con la proteína del núcleo de VHB.

El término "politerapia" se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o un trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación. Dicha administración abarca la administración conjunta de estos agentes terapéuticos de una forma sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula que tiene una proporción fija de ingredientes activos o en recipientes múltiples o separados (por ejemplo, cápsulas) para cada ingrediente activo. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de forma secuencial, ya sea aproximadamente al mismo tiempo o en momentos diferentes. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o los trastornos descritos en el presente documento.

La combinación de agentes descrita en el presente documento proporciona una supresión mejorada del VHB o una eficacia de curado del VHB en comparación con las monoterapias respectivas. En determinadas formas de realización, la combinación de agentes descritos en el presente documento muestra un efecto sinérgico. El término "efecto sinérgico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la acción de dos agentes tales como, por ejemplo, un compuesto de fórmula IVc, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y Pegasys, que produce un efecto, por ejemplo ralentiza la progresión sintomática de cáncer o síntomas del mismo, que es mayor que la simple adición de los efectos de cada fármaco administrado por sí mismo. Se puede calcular un efecto sinérgico, por ejemplo, utilizando procedimientos adecuados, tales como la ecuación Sigmoid-Emax (Holford, N. H. G. y Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet 6: 429-453 (1981)), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe, S. y Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) y la ecuación de efecto medio (Chou, T. C. y Talalay, P., Adv. Enzima Regul. 22: 27-55 (1984)). Cada ecuación mencionada anteriormente puede aplicarse a datos experimentales para generar un gráfico correspondiente para ayudar a evaluar los efectos de la combinación de fármacos. Los gráficos correspondientes asociados con las ecuaciones mencionadas anteriormente son la curva de concentración-efecto, la curva de isoblograma y la curva de índice de combinación, respectivamente.

En una forma de realización, se proporciona en el presente documento una politerapia que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula IVc, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y PEGASYS. Una "cantidad eficaz" de una combinación de agentes es una cantidad suficiente para proporcionar una mejora observable con respecto a los signos y los síntomas clínicamente observables de los trastornos tratados con la combinación.

Una "forma de dosificación oral" incluye una forma de dosificación unitaria prescrita o destinada a la administración oral.

Procedimientos de tratamiento

En el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar una infección por VHB en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto un inhibidor del ensamblaje de la cápside y un interferón.

El interferón puede seleccionarse del grupo que consiste en interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2a recombinante, peginterferón-alfa 2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-2b recombinante, interferón alfa-2b XL, peginterferón alfa-2b, interferón alfa-2b glucosilado, interferón alfa-2c, interferón alfa-2c recombinante, interferón beta, interferón beta-1a, peginterferón beta-1a, interferón delta, interferón lambda, peginterferón lambda-1, interferón omega, interferón tau, interferón gamma, interferón alfacon-1, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, albinterferón alfa-2b, BLX-883, DA-3021, PEG-Infergen y BELEROFON. El interferón puede seleccionarse del grupo que consiste en peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, interferón alfa-2b glucosilado, peginterferón beta-1a y peginterferón lambda-1. El interferón puede ser peginterferón alfa-2a.

La divulgación incluye un procedimiento de tratamiento de una infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar al individuo la politerapia de la invención (es decir, un compuesto de fórmula IVc en combinación con peginterferón alfa-2a).

La divulgación incluye también un procedimiento para reducir la carga vírica asociada con una infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar al individuo la politerapia de la invención.

- La divulgación incluye también un procedimiento para reducir la recurrencia de una infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar al individuo la politerapia de la invención.
- 5 La divulgación incluye también un procedimiento para reducir el efecto fisiológico de una infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar al individuo la politerapia de la invención.
- La divulgación incluye también un procedimiento para reducir, ralentizar o inhibir una infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar al individuo la politerapia de la invención.
- 10 La divulgación incluye también un procedimiento para inducir la remisión de la lesión hepática producida por una infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar al individuo la politerapia de la invención.
- 15 La divulgación incluye también un procedimiento para reducir el efecto fisiológico del tratamiento antivírico a largo plazo para la infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar al individuo la politerapia de la invención.
- 20 La divulgación incluye también un procedimiento para erradicar una infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar al individuo la politerapia de la invención.
- La divulgación incluye también un procedimiento para tratar profilácticamente una infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, en el que el individuo está afectado por una infección por VHB latente, que comprende administrar al individuo la politerapia de la invención.
- 25 En una forma de realización, el individuo es refractario o no responde a otras clases terapéuticas de fármacos contra el VHB (por ejemplo, inhibidores de la polimerasa del VHB, interferones, inhibidores de la entrada vírica, inhibidores de la maduración vírica, moduladores del ensamblaje de la cápside descritos en la literatura, compuestos antivíricos de mecanismo distinto o desconocido, y similares, o combinaciones de los mismos). El procedimiento de la divulgación puede reducir la carga vírica en un individuo que padece una infección por VHB en una mayor medida en comparación con la medida que otras clases terapéuticas de fármacos contra el VHB reducen la carga vírica en el individuo.
- 30 El procedimiento de la divulgación puede reducir la carga vírica en un individuo que padece una infección por VHB, permitiendo así que se utilicen dosis más bajas o regímenes variables de politerapias.
- 35 El procedimiento de la divulgación puede causar una menor incidencia de mutación vírica y/o resistencia vírica en comparación con otras clases de fármacos contra el VHB, lo que permite un tratamiento a largo plazo y minimiza la necesidad de cambios en los regímenes de tratamiento.
- 40 El procedimiento de la divulgación puede aumentar la tasa de seroconversión más allá de la de los regímenes de tratamiento actuales.
- El procedimiento de la divulgación puede aumentar y/o normalizar y/o restablecer la salud normal, provocar la recuperación total de la salud normal, restablecer la esperanza de vida y/o solucionar la infección vírica en el individuo con necesidad de ello.
- 45 El procedimiento de la divulgación puede erradicar el VHB de un individuo infectado con VHB, obviando así la necesidad de un tratamiento a largo plazo y/o de por vida, o acortando la duración del tratamiento, y/o permitiendo la reducción en la dosificación de otros agentes antivíricos.
- 50 En el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar una infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula IVc, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y PEGASYS.
- 55 En el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar una infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 960, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y PEGASYS.
- En el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar una infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 890, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y PEGASYS.
- 60 En el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar una infección por VHB en un individuo con necesidad de ello, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 893, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y PEGASYS.
- 65

Dosis

La dosis óptima de la combinación de agentes para el tratamiento de la enfermedad se puede determinar empíricamente para cada individuo utilizando procedimientos conocidos y dependerá de una diversidad de factores, que incluyen, pero sin limitación, el grado de avance de la enfermedad; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo; el tiempo y la ruta de administración; y otros medicamentos que el individuo está tomando. Las dosis óptimas se pueden establecer mediante ensayos y procedimientos de rutina que son bien conocidos en la técnica.

La cantidad de combinación de agentes que pueden combinarse con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del individuo tratado y el modo de administración particular. En algunas formas de realización, las formas de dosificación unitarias que contienen la combinación de agentes tal como se describe en el presente documento contendrán las cantidades de cada agente de la combinación que se administran típicamente cuando los agentes se administran solos.

En una forma de realización de la combinación que se proporciona en el presente documento, cada agente se administra a dosis que no serían eficaces cuando se administran solos uno o los dos agentes, pero en cantidades que son eficaces en combinación. Por ejemplo, en una forma de realización, el peginterferón alfa-2a y un compuesto de fórmula IVc se administran a dosis que no serían eficaces cuando uno del peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc, o ambos, se administran solos, pero cantidades que son eficaces en combinación.

La frecuencia de dosificación puede variar según el compuesto utilizado y la afección particular que se va a tratar o a prevenir. En general, se prefiere el uso de la dosis mínima que sea suficiente para proporcionar un tratamiento eficaz. En general, se puede supervisar la efectividad terapéutica de los pacientes utilizando ensayos adecuados para la afección que se está tratando o previniendo, lo que será familiar para los expertos en la técnica.

En una forma de realización de la combinación proporcionada en el presente documento, uno o más agentes se administran durante un periodo que es más corto que el periodo en el que cualquiera de los agentes se administra solo. Por ejemplo, las directrices de tratamiento actuales recomiendan el tratamiento con interferón durante 12 meses. En una forma de realización de la combinación proporcionada en el presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula IVc e interferón), la duración del tratamiento con interferón es de 12 meses o inferior, por ejemplo 11 meses o inferior, por ejemplo 10 meses o inferior, por ejemplo 9 meses o inferior, por ejemplo 8 meses o inferior, por ejemplo 7 meses o inferior, por ejemplo 6 meses o inferior, por ejemplo 5 meses o inferior, por ejemplo 4 meses o inferior, por ejemplo 3 meses o inferior, por ejemplo 2 meses o inferior, por ejemplo 1 mes o inferior. En otra forma de realización, en un tratamiento con peginterferón alfa-2a y un compuesto de fórmula IVc, estos se administran durante un periodo de 12 meses o inferior, por ejemplo 11 meses o inferior, por ejemplo 10 meses o inferior, por ejemplo 9 meses o inferior, por ejemplo 8 meses o inferior, por ejemplo 7 meses o inferior, por ejemplo 6 meses o inferior, por ejemplo 5 meses o inferior, por ejemplo 4 meses o inferior, por ejemplo 3 meses o inferior, por ejemplo 2 meses o inferior, por ejemplo 1 mes o inferior.

La forma de dosificación se puede preparar mediante diversas técnicas convencionales de mezclado, trituración y fabricación fácilmente evidentes para los expertos en la química de las formulaciones de fármacos.

La forma de dosificación de uso oral que contiene la combinación de agentes o agentes individuales de la combinación de agentes puede estar presente en forma de microcomprimidos encerrados dentro de una cápsula, por ejemplo una cápsula de gelatina. Para ello se puede utilizar una cápsula de gelatina tal como se emplea en formulaciones farmacéuticas, tal como la cápsula de gelatina dura conocida como CAPSUGEL, disponible de Pfizer.

Muchas de las formas de dosificación de uso oral útiles en el presente documento contienen la combinación de agentes o agentes individuales de la combinación de agentes en forma de partículas. Dichas partículas pueden comprimirse dando un comprimido, estar presentes en un elemento central de una forma de dosificación recubierta, tal como una forma de dosificación con enmascaramiento del sabor, una forma de dosificación recubierta a presión, o una forma de dosificación con recubrimiento entérico, o pueden estar contenidas en una cápsula, una forma de dosificación de bomba osmótica u otra forma de dosificación.

Los compuestos farmacológicos de la presente invención están presentes en las combinaciones, formas de dosificación, composiciones farmacéuticas y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente en una proporción en el intervalo de 100:1 a 1:100. Por ejemplo, la proporción de un compuesto de fórmula IVc:peginterferón alfa-2a (u otro análogo de interferón) puede encontrarse en el intervalo de 1:100 a 1:1, por ejemplo, 1:100, 1:90, 1:80, 1:70, 1:60, 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:5, 1:2 o 1:1 de fórmula IVc:peginterferón alfa-2a. En otro ejemplo, la proporción de peginterferón alfa-2a:un compuesto de fórmula IVc puede encontrarse en el intervalo de 1:100 a 1:1, por ejemplo 1:100, 1:90, 1:80, 1:70, 1:60, 1:50, 1:40, 1:30, 1:20, 1:10, 1:5, 1:2 o 1:1 de peginterferón alfa-2a:un compuesto de fórmula IVc.

Las proporciones óptimas, las dosis individuales y combinadas, y las concentraciones de los compuestos farmacológicos que producen eficacia sin toxicidad se basan en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios diana, y se determinan utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

5 Las composiciones o combinaciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden someter a ensayo en estudios clínicos. Los estudios clínicos adecuados pueden ser, por ejemplo, de etiqueta abierta, estudios de aumento de dosis en pacientes con enfermedades proliferativas. Dichos estudios demuestran en particular la mejora de la eficacia de los ingredientes activos de la combinación de la invención. Los efectos beneficiosos sobre las enfermedades proliferativas pueden determinarse directamente a través de los resultados de estos estudios que son conocidos como tales por un experto en la técnica. Dichos estudios pueden ser, en particular, adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una combinación de la invención.

15 La administración de una politerapia de la invención puede dar como resultado no solo un efecto beneficioso, por ejemplo un efecto terapéutico mejorado, por ejemplo con respecto a aliviar o retrasar la progresión de los síntomas o inhibirlos, pero también otros efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo menos efectos secundarios, una mejor calidad de vida o una disminución de la morbilidad, en comparación con una monoterapia en la que se administra solo uno de los ingredientes farmacéuticamente activos que se utilizan en la combinación de la invención.

20 Un beneficio adicional puede ser que se pueden utilizar dosis más bajas de los ingredientes activos de la combinación de la invención, por ejemplo, que las dosis no solo precisan ser a menudo más pequeñas, sino que también se pueden aplicar con menos frecuencia, lo que puede disminuir la incidencia o la gravedad de efectos secundarios. Esto concuerda con los deseos y los requerimientos de los pacientes que hay que tratar.

25 Es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que pueda ser conjuntamente terapéuticamente eficaz para dirigirse a, o prevenir, la infección por VHB. En esta composición, se puede administrar un compuesto de fórmula IVc y peginterferón alfa-2a (u otro análogo de interferón) juntos, uno después del otro o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitarias separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

30 Las composiciones farmacéuticas para la administración separada de ambos compuestos, o para la administración en una combinación fija, es decir una composición galénica individual que comprende ambos compuestos según la invención, pueden prepararse de una forma conocida de por sí y son aquellas adecuadas para la administración enteral, tal como la administración oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluidos seres humanos, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un asociado de combinación farmacológicamente activo solo, por ejemplo tal como se ha indicado anteriormente, o en combinación con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para administración enteral o parenteral.

40 *Formulaciones*

Las combinaciones de fármacos proporcionadas en el presente documento pueden formularse mediante una diversidad de procedimientos evidentes para los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica. Las diversas propiedades de liberación descritas anteriormente se pueden lograr de varias formas diferentes. Las formulaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, formulaciones recubiertas a presión y otras formulaciones fáciles de administrar.

50 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 99,9%, preferentemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 60%, del ingrediente o ingredientes activos. Las formulaciones farmacéuticas para la politerapia para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, o ampollas. Si no se indica lo contrario, estos se preparan de una forma conocida de por sí, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que no es necesario que el contenido unitario de un asociado de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación constituya en sí mismo una cantidad eficaz, ya que la cantidad eficaz necesaria puede alcanzarse mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

60 En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los asociados de combinación de la combinación de la invención puede administrarse simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes pueden administrarse por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, un procedimiento para tratar una enfermedad puede comprender (i) la administración del primer agente en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración del segundo agente en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable, simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades que conjuntamente son terapéuticamente eficaces, preferentemente en cantidades terapéuticamente eficaces mejoradas, por ejemplo en dosis diarias o intermitentes correspondientes a las cantidades descritas en el presente documento. Los asociados de combinación individuales de la combinación de la invención pueden administrarse por separado en diferentes puntos temporales

durante el transcurso del tratamiento o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administración también abarca el uso de un profármaco de un asociado de combinación que se convierte *in vivo* en el asociado de combinación como tal. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención abarca todos esos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" debe interpretarse en consecuencia.

La dosis eficaz de cada uno de los asociados de combinación empleados en la combinación de la invención puede variar dependiendo del compuesto particular o la composición farmacéutica empleada, el modo de administración, la afección que hay que tratar, la gravedad de la afección que hay que tratar. Por lo tanto, el régimen de dosificación de la combinación de la invención se selecciona según una diversidad de factores que incluyen la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un especialista clínico o un médico experto puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales necesarios para aliviar, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Las dosis adecuadas preferidas para los compuestos utilizados en el tratamiento descrito en el presente documento son del orden de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg, preferentemente aproximadamente 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 95, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580 a aproximadamente 600 mg en total.

En consecuencia, en una forma de realización, se proporciona en el presente documento una composición que comprende un interferón y un compuesto de fórmula IVc. En otra forma de realización, se proporciona en el presente documento una composición que comprende peginterferón alfa-2a y un compuesto de fórmula IVc. En una forma de realización, el compuesto de fórmula IVc es el compuesto 960, el compuesto 890, el compuesto 893, el compuesto 946, el compuesto 925, el compuesto 1080, el compuesto 1084, el compuesto 1085, el compuesto 1088, el compuesto 1100, el compuesto 1161, el compuesto 916, el compuesto 1057, el compuesto 1060, el compuesto 1081, el compuesto 1130, el compuesto 1135, el compuesto 1073, el compuesto 1077 o el compuesto 1076. En otra forma de realización más, la composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Parte experimental

La figura 1 es un gráfico lineal de la reducción de la carga vírica desde un nivel de partida (Log_{10} ; ordenadas) en función del tiempo (días; abscisa) en un modelo de ratón humanizado uPa-SCID de infección por VHB. A los sujetos murinos se les administraron cantidades de: inhibidor de la cápside solo; entecavir (ETV) solo; interferón α (IFN) (PEGASYS) solo; una mezcla de un inhibidor de la cápside y entecavir (inhibidor de la cápside + ETV); o una mezcla de un inhibidor de la cápside e interferón (inhibidor de cápside + IFN). A los sujetos de control se les administró dimetilsulfóxido (DMSO) solo. N = 6. Sorprendentemente, la combinación de PEGASYS con un inhibidor de la cápside mostró una eficacia mejorada en comparación con el tratamiento con PEGASYS, un inhibidor de la cápside, ETV o ETV en combinación con PEGASYS.

La figura 2 es un gráfico lineal de ADN del VHB (log_{10} copias/ml; ordenadas) en función del tiempo (días; abscisas) en un modelo murino para la infección por el genotipo C del VHB del hígado quimérico humano. A los sujetos murinos se les administraron cantidades de: inhibidor de la cápside solo; interferón α pegilado (PEG-IFN) (PEGASYS); o una mezcla de un inhibidor de la cápside e interferón α pegilado (inhibidor de la cápside + PEG-IFN).

Protocolo del estudio en ratones

Título del estudio	Estudio de PK/tolerabilidad de un inhibidor de la cápside en ratones de grado no PXB y ratones PXB (4 semanas)	
Calendario de estudio esperado	Muestreo de sangre predosis: 21 de junio	(Día -7)
	Asignación de grupos: 27 de junio	(Día 1)
	Periodo de administración: del 28 de junio (pm) al 26 de julio (am)	(del Día 0 al Día 27) (Día 28)
	Necropsia: 26 de julio (pm)	
Fin del estudio:	30 de agosto	

Objetivos	El objetivo de este estudio es evaluar la tolerancia y la toxicidad hepática de un inhibidor de la cápside en ratones de grado no PXB y ratones PXB.	
Compuestos de ensayo	Identificación:	Inhibidor de la cápside
	Lote:	PCV-CRA1.113-6
	Naturaleza:	sólido
	Cantidad proporcionada:	35 g
	Condiciones de almacenamiento:	Almacenamiento a < 25 grados C

Objetivos	El objetivo de este estudio es evaluar la tolerancia y la toxicidad hepática de un inhibidor de la cápside en ratones de grado no PXB y ratones PXB.
	Fuente: Patrocinador del estudio
Animales	Especie: Ratón
	Cepa
	Ratón PXB [Genotipo: eDNA-uPA ^{+/+} / SCID, uPA ^{+/+} : B6; 129SvEv-Plau, SCID: C.B-1711cr-scid /scidJcl, ratón que contiene hepatocitos humanos con un índice de reemplazo estimado del 70% o superior, que se calcula en función de la concentración en sangre de albúmina humana (h-Alb)]
	Ratón de grado no PXB [Genotipo: eDNAuPA ^{+/+} / SC1D, uPA ^{+/+} : B6; 129SvEv-Plau, SCID: C.B-17/1cr-scid /scidJcl, ratón que contiene hepatocitos humanos con un índice de reemplazo estimado inferior al 70%, que se calcula en función de la concentración en sangre de h-Alb]
	Número: 16 (ratón PXB: 2, ratón de grado no PXB: 14)
	Identificación: Perforación de orejas
Aclimatación	Se pesarán todos los animales candidatos y se comprobarán las condiciones de salud individuales. A continuación, los ratones se aclimatarán a la estancia de estudio durante al menos 7 días antes del inicio de la administración. Durante el período de aclimatación, se realizarán observaciones del estado de salud y mediciones del peso corporal una vez al día a todos los animales candidatos.

Asignación de grupo y criterios para la selección de animales

El Día 7 todos los animales candidatos se someterán a un muestreo de sangre predosis para medir la concentración de h-Alb en sangre y las actividades de ALT/AST en suero. Estos análisis se realizarán utilizando los procedimientos descritos en la sección "Observaciones, medición, muestreo y otros procedimientos". El suero restante se almacenará a -80 °C hasta que se envíe al patrocinador.

El Día -1 los animales con una apariencia saludable y que cumplan con todos los criterios especificados a continuación se asignarán a los grupos. Para minimizar la variación entre los grupos, la composición del grupo se aleatorizará en función de los valores medios aritméticos para el peso corporal y los valores medios geométricos para la concentración de h-Alb en sangre.

Edad: 12 a 16 semanas el Día 0

Peso: 15,6 g o más el Día -1

Nivel en sangre de h-Alb: 7,0 mg/ml o más el Día -7 (para ratones PXB) menos de 7,0 mg/ml el Día -7 (para ratones de grado no PXB) Donante de hepatocitos:

5 Dosificación

1. Composición del grupo

Grupo	Cepa	Nº de ratones (ID)	Compuesto de ensayo	Dosis				
				Nivel (1118/k8)	Conc. (mg/ml)	Volumen (ml/8)	Vía	Frecuencia
1	no PXB	4 (101-104)	Inhibidor de la cápside	45	4,5	10	p.o.	BID, 28 días 0 a 27
2	no PXB	4 (201-204)	Inhibidor de la cápside	135	13,5	10	p.o.	BID, 28 días 0 a 27
3	PXB	2 (301-302)	Inhibidor de la cápside	405	40,5	10	p.o.	BID, 28 días 0 a 27
	no PXB	2 (303-304)	Inhibidor de la cápside	405	40,5	10	p.o.	BID, 28 días 0 a 27
4	no PXB	4 (401-404)	Vehículo	0	0	10	p.o.	BID, 28 días 0 a 27

2. Preparación de dispersión al 0,5% p/v de Methocel E50

1) Se pesarán 1 g de Tween 80 en un vaso de precipitados (recipiente 1), y se añadirán 40 ml de agua purificada, precalentada en el intervalo de 70 °C ± 5 °C, al recipiente 1 y el recipiente se mantendrá a esta temperatura.

2) El Tween 80 presente en el recipiente 1 se disolverá en el intervalo de 70 °C ± 5 °C en 3 minutos para obtener una solución transparente.

3) Se pesarán 0,5 g de Methocel E50 y se añadirán a lo largo de un periodo de 1 minuto a la solución de Tween 80 del recipiente 1, mientras se mezclan para crear un vórtice. Los contenidos del recipiente 1 se mezclarán durante 5 minutos en el intervalo de 70 °C ± 5 °C para formar una dispersión homogénea de Methocel E50.

4) Se añadirán 50 ml de agua purificada a temperatura ambiente al recipiente 1. Los contenidos se mezclarán evitando la formación excesiva de espuma para obtener una dispersión transparente de Methocel E50. A continuación, la dispersión de Methocel E50 se enfriará hasta un intervalo de 20 °C ± 3 °C mientras se agita. Se puede utilizar un baño de agua fría para acelerar la velocidad de enfriamiento.

5) Los contenidos del recipiente 1 se transferirán a un cilindro de medición graduado y se ajustarán con agua a 100 ml. El cilindro se sellará y los contenidos se mezclarán durante 1 minuto por inversión repetida del cilindro de medición.

6) Se almacenará la dispersión de Methocel E50 al 0,5% p/v a 4 °C hasta 1 semana.

3. Preparación de las formulaciones de dosificación

1) La sustancia farmacológica CMP se pesará y se transferirá a un mortero.

2) Se añadirá gota a gota 1 ml de dispersión de Methocel E50 al 0,5% y el polvo inhibidor de la cápside se mezclará con una mano de mortero para producir una pasta inhibidora de la cápside.

3) Se añadirán gota a gota 4 ml adicionales de dispersión de Methocel E50 al 0,5% mientras se mezcla con la mano del mortero para producir una suspensión de inhibidor de la cápside vertible. La suspensión se transferirá a un vial de vidrio tarado.

4) El mortero y la mano del mortero se enjuagarán con volúmenes de 3,0 ml de dispersión de Methocel E50 al 0,5% y los enjuagues se añadirán a la suspensión de inhibidor de la cápside.

5) El peso final se ajustará con dispersión de Methocel E50 al 0,5% a 9,33 g en el vial de vidrio tarado.

6) Utilizando un homogeneizador (MH-1000, As One Corporation, Osaka, Japón), la suspensión blanca del inhibidor de la cápside se mezclará durante 2 minutos a 8000 rpm.

7) Las formulaciones de dosificación se almacenarán a temperatura ambiente durante 24 horas y se agitarán durante la dosificación para garantizar la homogeneidad de la suspensión.

5 4. Administración de la dosis

10 Todas las dosis se calcularán en función de los pesos corporales individuales de los ratones que se toman antes de la 1ª (primera) administración en los días de dosificación. El factor de volumen de dosis será de 10 ml/kg. Todos los ratones objeto recibirán una dosis oral de la formulación de dosificación por sonda gástrica dos veces al día (aproximadamente 8 de la mañana y 8 de la tarde; se registrarán los tiempos de dosificación) durante 28 días desde los Días 0 a 27 utilizando sondas de plástico desechables (Fuchigami Kikai Co., Kyoto, Japón) y jeringas de plástico desechables de 1,0 ml (Terumo Corporation, Tokio, Japón).

15 5. Condiciones de almacenamiento para la formulación de dosificación restante

20 Las formulaciones de dosificación se prepararán diariamente. Después de la dosificación, una muestra de ~100 µl de la formulación de dosificación restante se almacenará a < 25 grados Celsius hasta la finalización de todos los análisis de datos del estudio, para permitir la cuantificación de un inhibidor de la cápside dosificado, si es necesario. Cualquier formulación de dosificación adicional no utilizada se eliminará de acuerdo con las regulaciones de eliminación de desechos químicos de PhoenixBio.

Observaciones, medición, muestreo y otros procedimientos	El primer día de administración se establecerá como Día 0. Se realizarán las siguientes observaciones, mediciones y muestreos:						
	1. Observación del estado general						
	Se realizarán observaciones detalladas del estado general una vez al día antes del muestreo de sangre pre-1ª, 1ª administración en días de dosificación y muestreo de sangre terminal.						
	2. Medida de peso corporal						
	Se tomarán pesos corporales individuales una vez al día antes del muestreo de sangre pre-1ª dosis, 1ª administración los días de dosificación y muestreo de sangre terminal.						
	3. Recogidas de muestras en la fase en vida						
	Un programa detallado de recogida de sangre es el siguiente:						
					Volumen de sangre (µl)		
	Día	Punto temporal	Animal objeto	h-Alb (µl)	Volumen en suero (µl)		
					ALT/AST	PK	
0	Pre-1ª dosis	Todos los animales	100	2		40	
7	Pre-1ª dosis	Animales N° 1 y N° 3	150	2	20	40	
	3 horas post-1ª dosis	Animales N° 2 y N° 4	150	2	20	40	
14	Pre-1ª dosis	Animales N° 1 y N° 3	150	2	20	40	
	3 horas post-1ª dosis	Animales N° 2 y N° 4	150	2	20	40	
21	Pre-1ª dosis	Animales N° 1 y N° 3	100	2		40	
	3 horas post-1ª dosis	Animales N° 2 y N° 4	100	2		40	
27	1 hora post-2ª dosis	Animal N° 1	≥ 400	2	20	≥ 140	
	3 horas post-2ª dosis	Animal N° 2	≥ 400	2	20	≥ 140	
	6 horas post-2ª dosis	Animal N° 3	≥ 400	2	20	≥ 140	
28	12 horas post-2ª dosis	Animal N° 4	≥ 400	2	20	≥ 140	

En cada punto temporal de los días 0, 7, 14 y 21, se recogerá el volumen diana de sangre bajo anestesia con isoflurano (Escain, Mylan, Osaka, Japón) de todos los animales a través del plexo/seno retroorbital utilizando pipetas calibradas (Drummond Scientific Company, PA, Estados Unidos). Se utilizarán dos microlitros (2 µl) de la sangre recogida para estas mediciones. La sangre restante se centrifugará para separar el suero.

1 hora, 3 horas y 6 horas post-2ª dosis el Día 27 y 12 horas post-2ª dosis el Día 27 (Día 28) todos los animales objeto se anestesiaron con isoflurano y se recogerán un mínimo de 400 µl de sangre de cada animal a través del corazón en jeringas, después de lo cual se sacrificará a los animales mediante punción cardiaca y desangrado. Dos microlitros (2 µl) de cada muestra de sangre recogida se centrifugarán para separar el suero.

La necropsia se realizará después de que se haya recogido toda la sangre en el sacrificio. Los hígados enteros individuales se recogerán, se secarán con papel secante, se dividirán en 6 piezas de aproximadamente el mismo tamaño, se pesarán, después se transferirán a un tubo y se congelarán rápidamente en nitrógeno líquido. Las muestras de hígado congeladas se almacenarán a -80 °C hasta que se envíen al patrocinador.

4. Separación de suero

Las muestras de sangre individuales de los animales se transferirán a tubos de recogida de sangre marcados y se dejarán coagular a temperatura ambiente durante al menos 5 minutos y después se centrifugarán a 13200 x g, 4 °C durante 3 minutos para obtener suero.

El volumen diario de suero de cada muestra de suero separada se transferirá a un microtubo etiquetado separado.

Estas muestras de suero se almacenarán a -80 °C hasta su uso y se enviarán al patrocinador.

5. Investigaciones de laboratorio

La concentración en sangre de h-Alb se medirá por PhoenixBio utilizando inmunonefelometría de aglutinación con látex (reactivo I.X "Eiken" Alb II, Eiken Chemical Co., Ltd., Tokio, Japón). Las actividades de ALT/AST en suero se determinarán utilizando DriChem 7000 (Fujifilm, Tokio, Japón).

6. Eventos adversos

5 Si se observan anomalías inesperadas tales como una pérdida de peso superior al 20% del peso corporal inicial, morbilidad o muerte durante la fase en vida, PhoenixBio informará los detalles de dicho incidente al

Apéndice

10 Apéndice 1: Calendario de estudio

Día	Punto temporal	Calendario	Animal objeto	Volumen de sangre (µl)					Lista de muestras (tubos)	
				Volumen en suero (µl)			h-Alb (µl)			
				ALT/AST	PK	Suero	Hígado			
-7		Muestreo de sangre pre-dosis	Todos los candidatos	150	2	60	20	40	16	
-1		Asignación de grupo	Todos los candidatos							
0	Pre-1ª dosis	Muestreo de sangre en serie	Todos los animales	100	2	40		40	16	
		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							
2		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							
3		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							

ES 2 792 848 T3

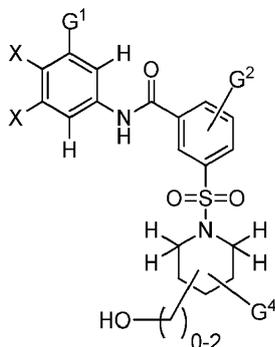
Día	Punto temporal	Calendario	Animal objeto	Volumen de sangre (μl)					Lista de muestras (tubos)	
				h-Alb (μl)			Volumen en suero (μl)			
				ALT/AST	PK	Suero	Hígado			
4		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							
5		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							
	Pre-1ª dosis	Muestreo de sangre en serie	Animales Nº 1 y Nº 3	150	2	60	20	40		
		1ª administración	Todos los animales							
	3 horas post-1ª dosis	Muestreo de sangre en serie	Animales Nº 2 y Nº 4	150	2	60	20	40	8	
		2ª administración	Todos los animales							
9		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
10		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
11		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
12		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
13		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
14	Pre-1ª dosis	Muestreo de sangre en serie	Nº 1 y Nº 3 animales	150	2	60	20	40	8	
		1ª administración	Todos los animales							
	3 horas post-1ª dosis	Muestreo de sangre en serie	Nº 2 y Nº 4 animales	150	2	60	20	40		
15		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							
16		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							
17		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							
18		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							
19		1ª administración	Todos los animales							

ES 2 792 848 T3

Día	Punto temporal	Calendario	Animal objeto	Volumen de sangre (μl)					Lista de muestras (tubos)	
				h-Alb (μl)			Volumen en suero (μl)		Suero	Hígado
				h-Alb (μl)	h-Alb (μl)	h-Alb (μl)	ALT/AST	PK		
20		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
21	Pre-1ª dosis	Muestreo de sangre en serie	Animales Nº 1 y 43	100	2	40		40		
	Tres horas	Muestreo de sangre en serie	Animales Nº 2 y Nº 4	100	2	40		40	8	
22		2ª administración	Todos los animales							
		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
23		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
24		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
25		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
26		1ª administración	Todos los animales							
		2ª administración	Todos los animales							
27	1 hora post-2ª dosis	Sangre terminal	Animal Nº 1	≥400	2	≥160	20	≥140		
		Necropsia	Animal 4 I							24
	3 horas post-2ª dosis	Sangre terminal	Animal Nº 2	≥400	2	≥160	20	≥140		
		Necropsia	Animal Nº 2							24
	6 horas post-2ª dosis	Sangre terminal	Animal Nº 3	≥400	2	≥160	20	≥140		
		Necropsia	Animal Nº 3							24
	12 horas post-2ª dosis	Sangre terminal	Animal Nº 4	≥400	2	≥160	20	≥140		
		Necropsia	Animal Nº 4							24

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a, siendo el inhibidor del ensamblaje de la cápside un compuesto de fórmula IVc:



(IVc)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

10

X es halógeno,

G¹ es hidrógeno o halógeno,

15

G² es H, alquilo C₁-C₄ o halógeno y

G⁴ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄ u OH,

20

para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHB.

2. El inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a para su uso según la reivindicación 1, en el que el peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc se encuentran en una formulación individual o en una forma de dosificación unitaria.

25

3. El inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a para su uso según la reivindicación 2, que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. El inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a para su uso según la reivindicación 1, en el que el peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc se administran por separado.

30

5. El inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHB en un sujeto, en el que el sujeto es un ser humano.

35

6. El inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a para su uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende administrar el peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc sustancialmente al mismo tiempo.

40

7. El inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a para su uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende administrar el peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc en diferentes puntos temporales.

8. El inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a para su uso según la reivindicación 7, en el que se administra al sujeto el peginterferón alfa-2a, seguido de la administración de un compuesto de fórmula IVc.

45

9. El inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a para su uso según la reivindicación 7, en el que se administra al sujeto el compuesto de fórmula IVc, seguido de la administración del peginterferón alfa-2a.

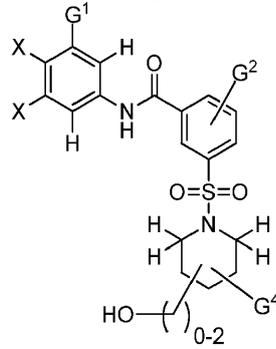
50

10. El inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc se encuentran en formulaciones separadas o en formas de dosificación unitarias.

11. El inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc se administran en dosis que no serían eficaces cuando uno o ambos del peginterferón alfa-2a y el compuesto de fórmula IVc se administran solos, pero que son cantidades que son eficaces en combinación.

5

12. Una composición que comprende peginterferón alfa-2a y un compuesto de fórmula IVc:



(IVc)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10

en la que

X es halógeno;

15

G¹ es hidrógeno o halógeno;

G² es H, alquilo C₁-C₄ o halógeno; y

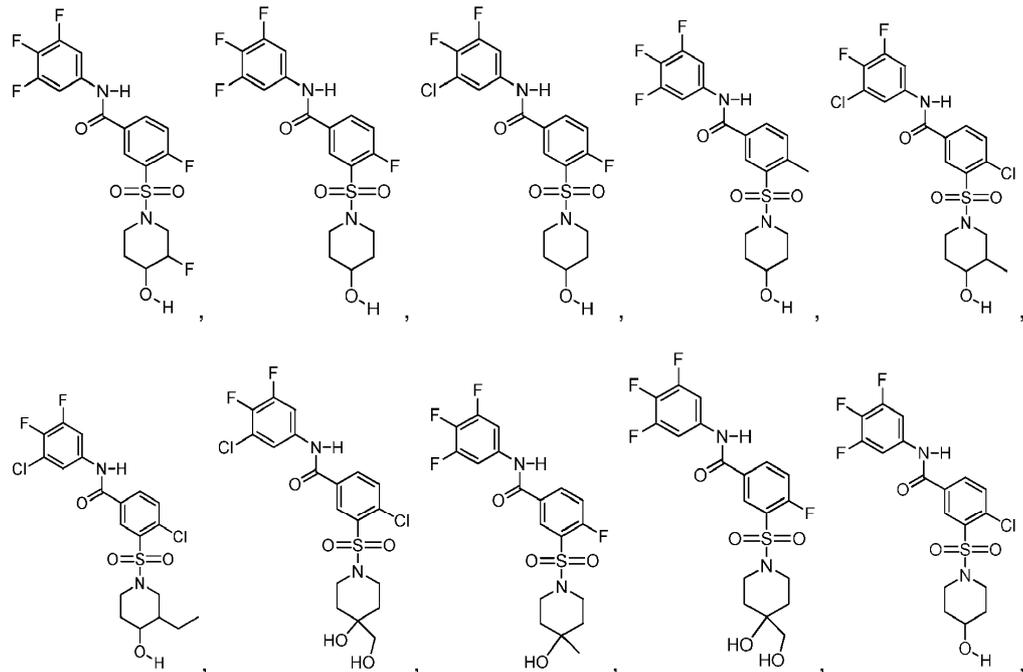
G⁴ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄ u OH

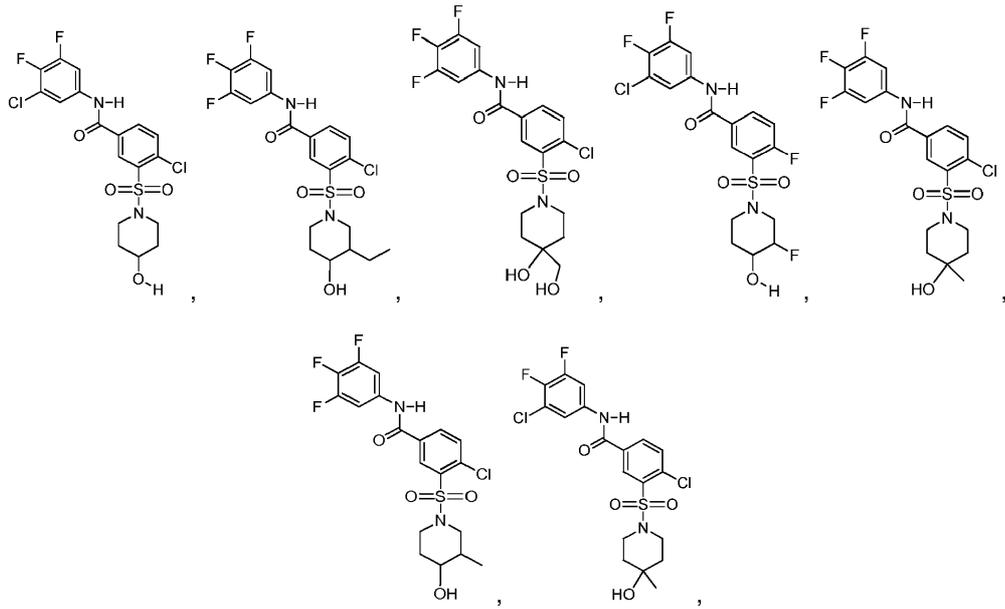
20

13. La composición de la reivindicación 12 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección por VHB.

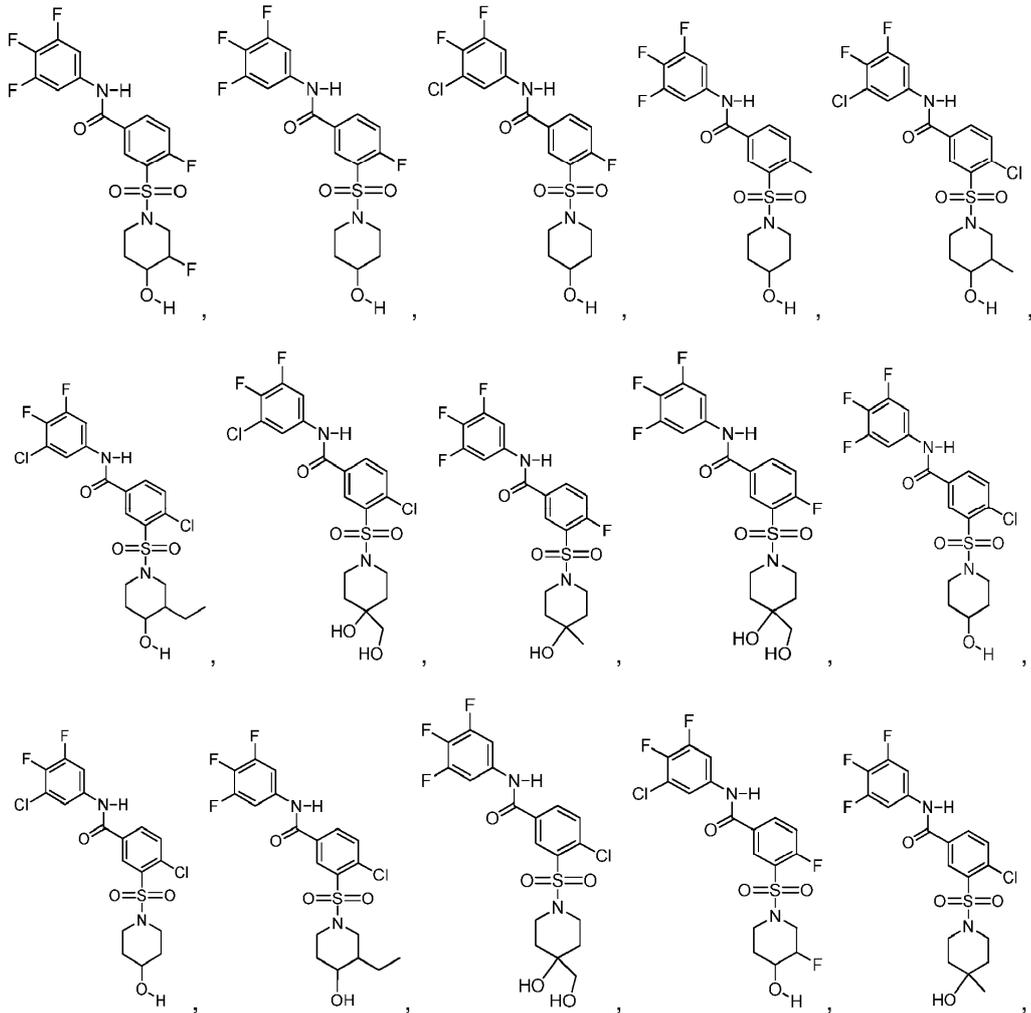
14. El inhibidor del ensamblaje de la cápside y peginterferón alfa-2a para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el compuesto de fórmula IVc se selecciona del grupo que consiste en:

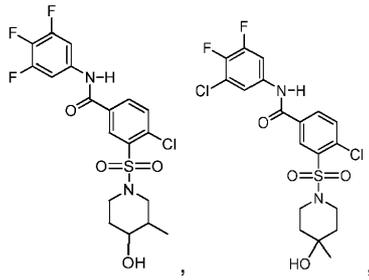
25



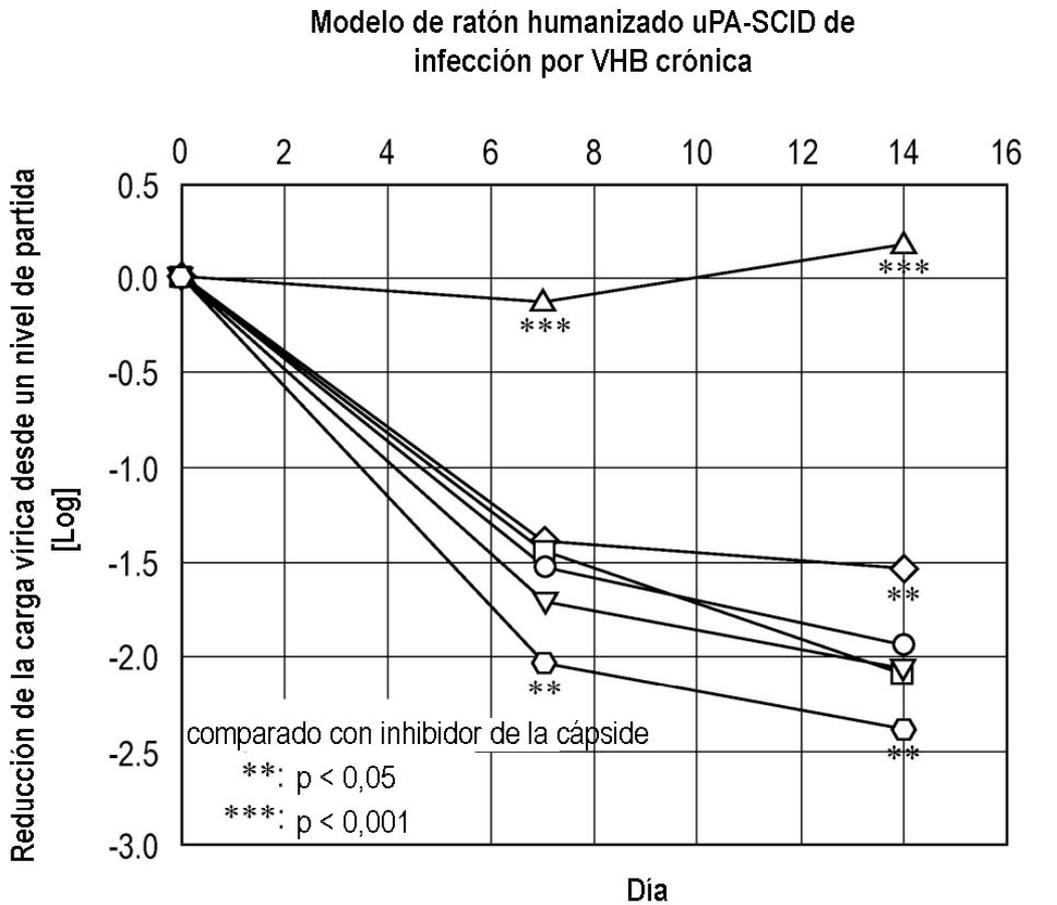


10





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



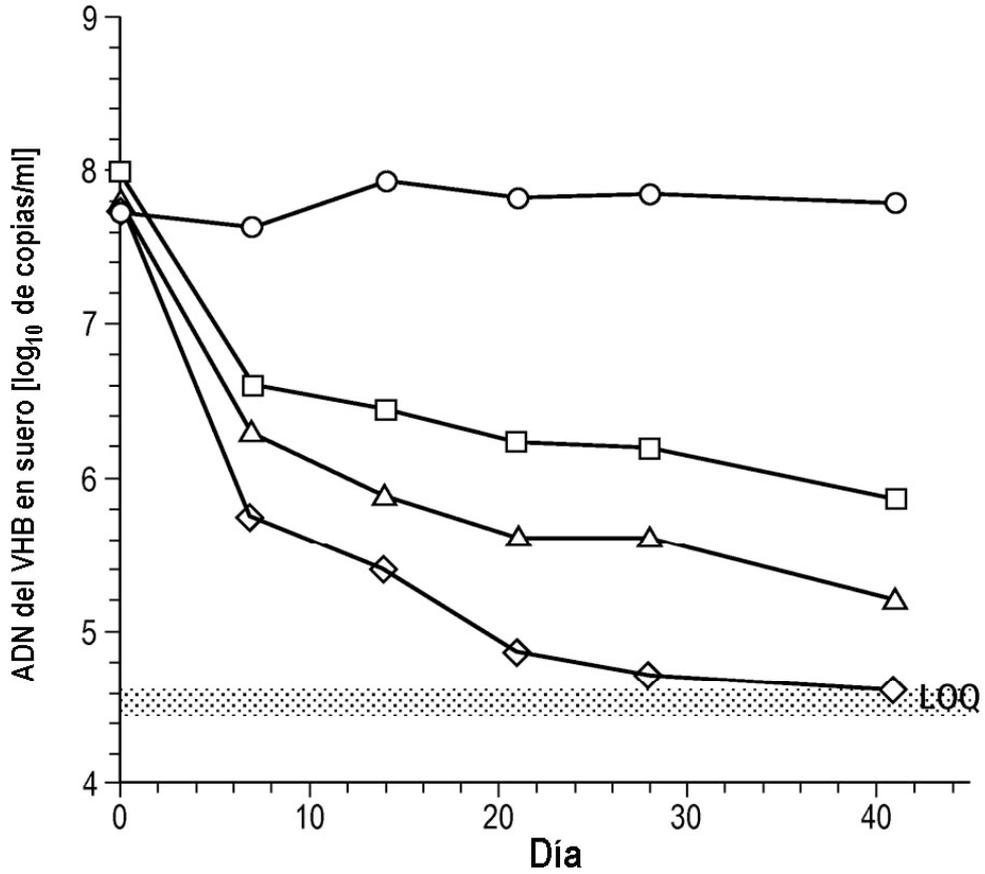
- inhibidor de la cápside
- ◇ PEG-IFN α
- △ DMSO
- inhibidor de la cápside + ETV
- ▽ ETV (entecavir)
- ⬡ inhibidor de la cápside + PEG-IFN α

Infección por el genotipo C del VHB de hígado quimérico humano

- 6 ratones por grupo de dosificación
- Infección por VHB establecida después de 8-10 semanas, antes del comienzo del tratamiento
- Actividad antivírica más alta la semana 2 en la combinación de inhibidor de la cápside y PEG-IFN α
- Actividad antivírica más baja la semana 2 en el grupo de monoterapia con PEG-IFN α

Figura 1

Reducción continua de la carga vírica hasta el final del tratamiento



- △— Inhibidor de la cápside
- PEG-IFN α
- Vehículo
- ◇— Inhibidor de la cápside + PEG-IFN α

Infección por el genotipo C del VHB de hígado quimérico humano

- La respuesta más sólida en el grupo de combinación de inhibidor de la cápside + PEG-IFN α : 6/6 (100%) de ratones eliminaron la carga vírica BLQ

Figura 2