

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 321**

51 Int. Cl.:
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08831728 .4**
96 Fecha de presentación: **11.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2061513**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HEPATITIS C.**

30 Prioridad:
14.09.2007 US 993753 P
12.10.2007 US 998762 P
30.10.2007 US 1494

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2011

73 Titular/es:
SCHERING CORPORATION
2000 GALLOPING HILL ROAD
KENILWORTH, NJ 07033-0530, US

72 Inventor/es:
ALBRECHT, Janice K.;
BRASS, Clifford A. y
RALSTON, Robert Orville, II

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 321 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

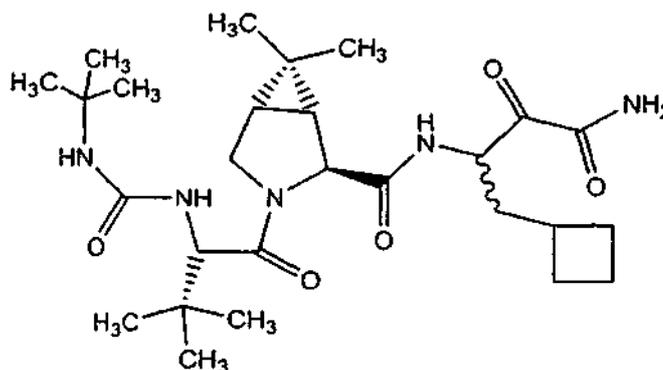
Procedimiento para el tratamiento de pacientes con hepatitis C

Campo de la Invención

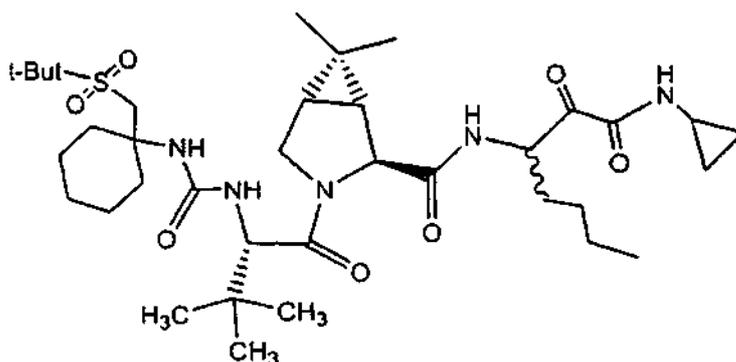
- 5 La presente solicitud divulga un procedimiento novedoso para tratar pacientes que padecen una infección por Hepatitis C y un procedimiento novedoso para identificar pacientes que padecen una infección por Hepatitis C que responderán a dicho procedimiento de tratamiento.

Antecedentes de la invención

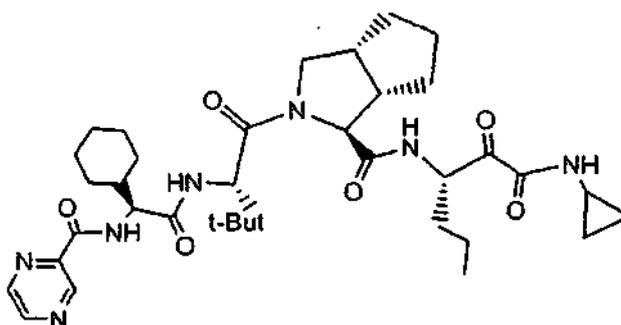
- 10 La identificación de cualquier publicación en este apartado o cualquier apartado de esta solicitud no supone admitir que tal publicación es técnica anterior de la presente invención.
- 15 Como se describe en la solicitud internacional publicada WO 2007/092616 A2, presentada el 9 de febrero de 2007 (la publicación '616), los tratamientos estándar de la infección vírica por hepatitis C incluyen el tratamiento con interferón alfa y el tratamiento utilizando terapia de combinación con ribavirina, que es un compuesto antiviral, e interferón alfa, por ejemplo, PegIntron® peginterferón alfa-2b, polvo para inyección (de Schering Corporation, Kenilworth, NJ). Como se describe en mayor detalle en la publicación '616, la adición de un inhibidor de la proteasa del VHC a la terapia estándar puede mejorar los resultados, por ejemplo la adición de compuestos de Fórmulas Ia (y sus isómeros), IIa (y sus isómeros) y III (y sus isómeros).



Fórmula Ia



Fórmula IIa



Fórmula III

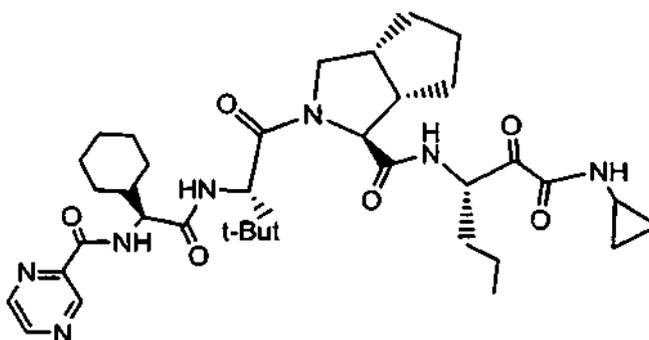
Los procedimientos de preparación del compuesto de Fórmula Ia y sus isómeros relacionados se describen, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 7.012.066, expedida el 14 de marzo de 2006 a nombre de Saskena y cols. La patente 006 describe la preparación de los compuestos de Fórmulas Ia, Ib, y Ic (descritas en la presente memoria), en col. 113, Ejemplo XXIV (cols. 448 a 451) y col. 1259). Los procedimientos de preparación del compuesto de Fórmula IIa y sus isómeros se describen, por ejemplo, en la solicitud de EE. UU. publicada n.º 2007/0042968, presentada el 24 de febrero de 2005, ver reivindicación 46 y Ejemplo 696 que ilustra la síntesis de compuestos análogos. Las formulaciones que incorporan los compuestos de Fórmulas Ia y IIa (y compuestos e isómeros relacionados), y procedimientos de tratamiento de infecciones por VHC se describen, por ejemplo, en las solicitudes internacionales n.º WO 2007/092616, solicitante Schering Corporation (publicada el 16 de agosto de 2007). Las formulaciones que incorporan el compuesto de Fórmula III, y compuestos y sus isómeros relacionados se describen en la solicitud internacional publicada n.º WO 2002/18369 (la publicación '369), solicitante Eli Lilly Company (publicada el 7 de marzo de 2002), por ejemplo, el compuesto BW en la página 52 de la misma, y el compuesto CU en la página de la misma 3316.

A pesar de la alentadora respuesta en algunos pacientes cuando se les sometió a estos diversos tratamientos, la respuesta entre los pacientes infectados con el virus de la Hepatitis C es aproximadamente del 50%, sobre todo entre los pacientes infectados con VHC de genotipo I. Además, aunque la terapia que incluye combinación con un inhibidor de la proteasa del VHC muestra una respuesta mejorada, hay todavía una baja incidencia de pacientes que muestran una respuesta viral sostenida (RVS), que se define como cuando un paciente se mantiene en un estado libre de ARN viral al menos 24 semanas después del tratamiento, determinado de conformidad con la metodología de ensayo descrita en el apartado Ejemplos de la presente memoria. La RVS también es descrita en detalle por el Dr. Steven L. Flamm en la Journal of the American Medical Association, Vol. 289, N.º 18, págs. 2413 a 2417. También existe la necesidad de proporcionar una terapia que reduzca el tiempo que los pacientes muestran pruebas de supresión vírica total (estado negativo para VHC) después el inicio del tratamiento.

En consecuencia, persiste la necesidad de una metodología de tratamiento que lleve rápidamente la carga viral del paciente a un nivel indetectable, que a su vez potencia en los pacientes la consecución de una respuesta viral sostenida (RVS). Persiste además una necesidad de una metodología de tratamiento que reduzca la probabilidad de que se desarrollen cepas de HCV resistentes al tratamiento. Lo que también es necesario es un procedimiento para identificar pacientes con una alta probabilidad de resultados exitosos utilizando una metodología de tratamiento de HCV que reduzca la probabilidad de un paciente de desarrollar cepas resistentes de HCV y aumente la probabilidad de alcanzar una RVS.

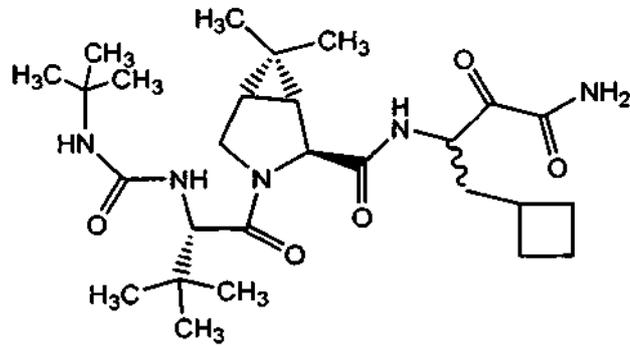
Objetivos y Resumen de la Invención

Las anteriores y otras ventajas son proporcionadas por la presente invención, que en un aspecto proporciona una composición que comprende al menos un compuesto inhibidor de la proteasa del VHC seleccionado de compuestos que tienen la fórmula:

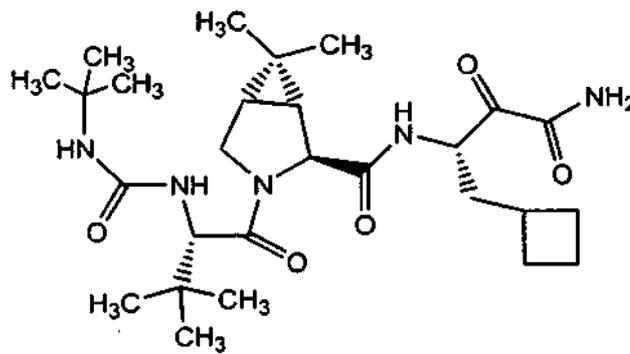


35

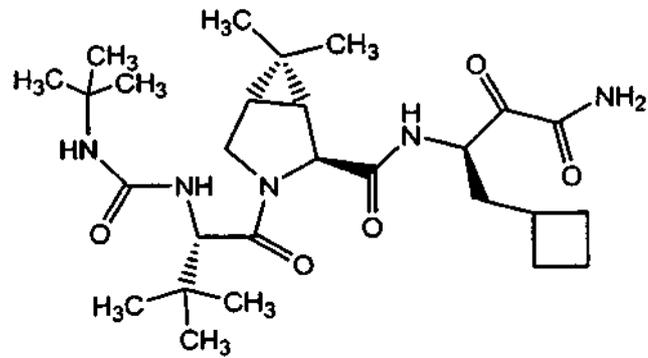
Fórmula III;



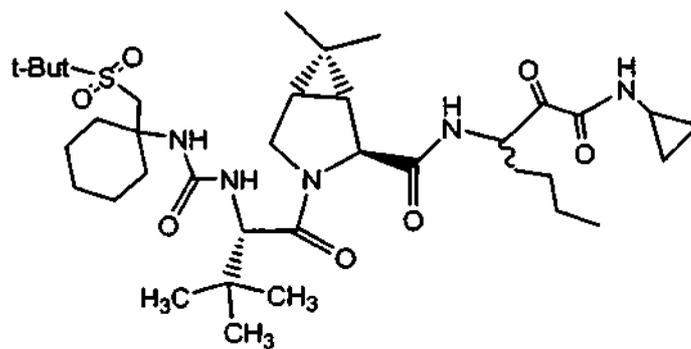
Fórmula Ia;



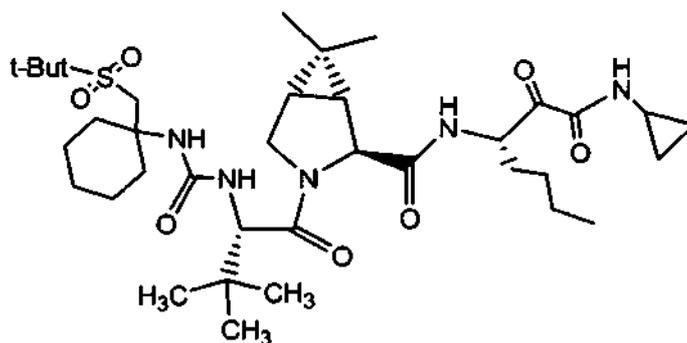
Fórmula Ib;



Fórmula Ic;

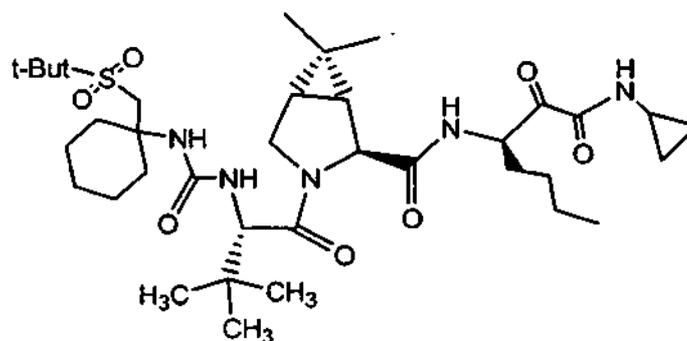


Fórmula IIa;



Fórmula IIb;

y

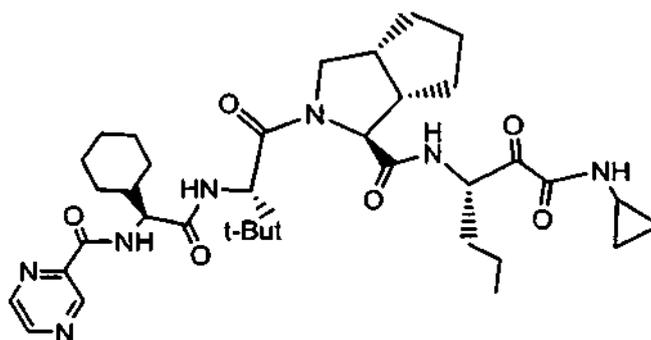


Fórmula IIc

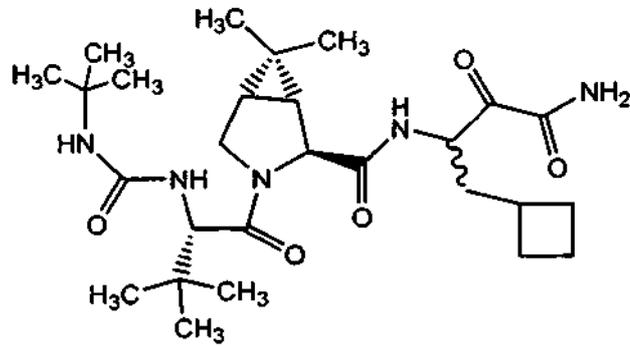
e isómeros de dichos compuestos,

- 5 para su uso en un procedimiento para tratar a un paciente que padece una infección por hepatitis C que no había sido tratado previamente o había tenido una recidiva a partir de un estado negativo para VHC, y fue tratado después con ribavirina y un interferón durante un periodo inicial, en el que el procedimiento comprende la etapa de (i) al final de dicho periodo inicial, administrar una combinación de ribavirina, un interferón, y el compuesto inhibidor de la proteasa del VHC durante un segundo periodo de tratamiento de duración suficiente para conseguir una carga viral no detectable utilizando un ensayo de ARN-VHC.

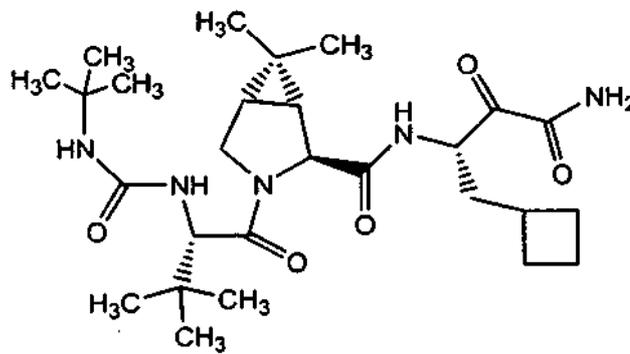
En un aspecto adicional la invención proporciona una composición que comprende interferón para su uso en un procedimiento para tratar a un paciente que padece una infección por hepatitis C que no ha sido tratado que ha tenido una recidiva a partir de un estado negativo para VHC, en el que el procedimiento comprende las etapas de (a) administrar una combinación de ribavirina y un interferón durante un periodo inicial; (b) al final de dicho periodo inicial, administrar una combinación de ribavirina, un interferón, y al menos un compuesto inhibidor de la proteasa del VHC durante un segundo periodo de tratamiento de duración suficiente para conseguir una carga viral no detectable utilizando un ensayo de ARN-VHC, en el que el compuesto inhibidor de la proteasa del VHC se selecciona de compuestos que tienen la fórmula:



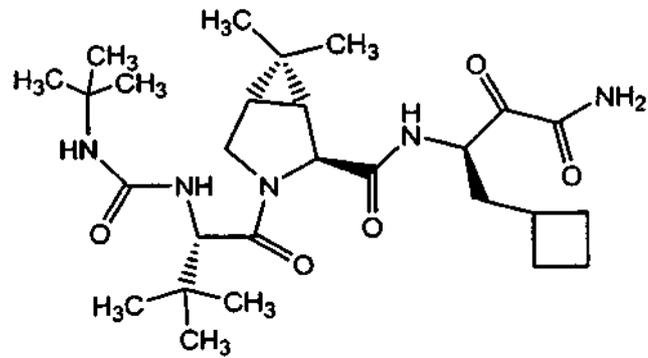
Fórmula III



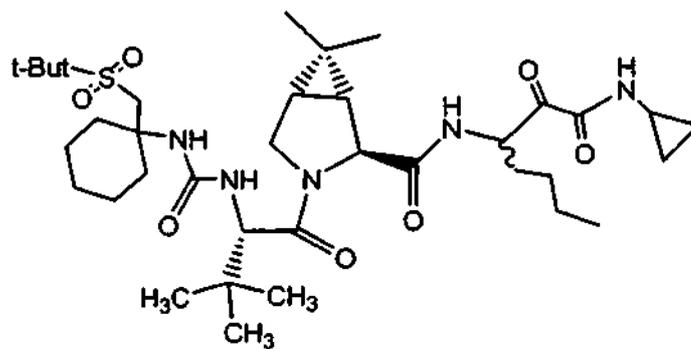
Fórmula Ia;



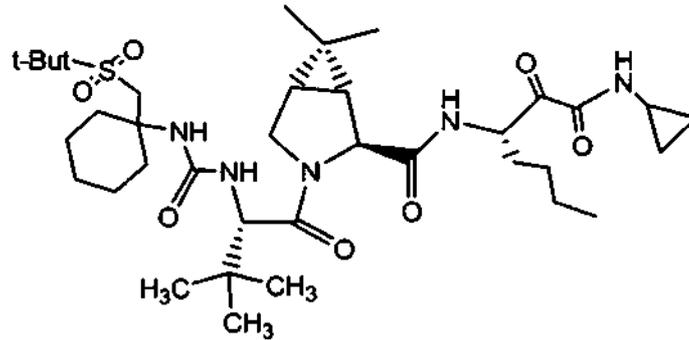
Fórmula Ib;



Fórmula Ic;

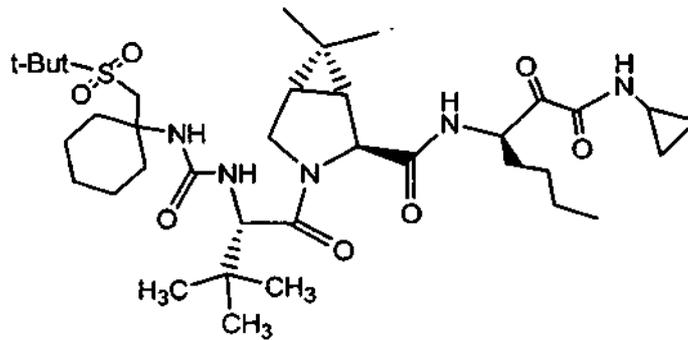


Fórmula IIa;



Fórmula IIb;

y

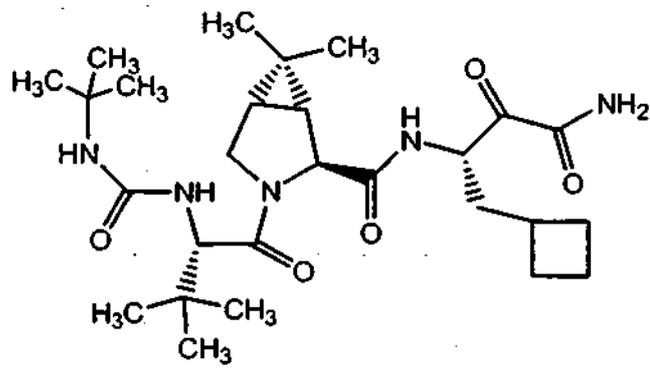
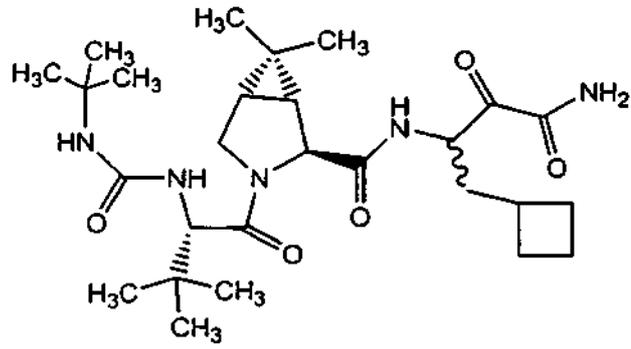


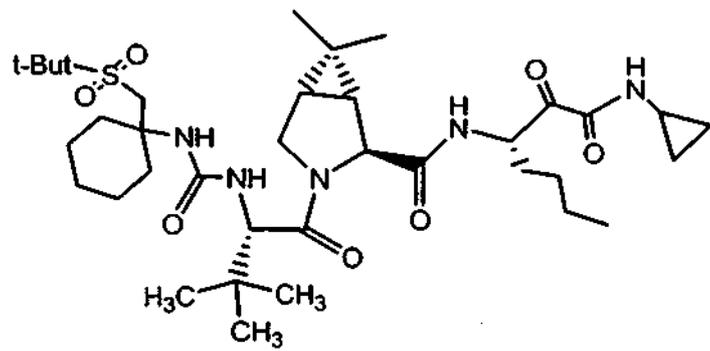
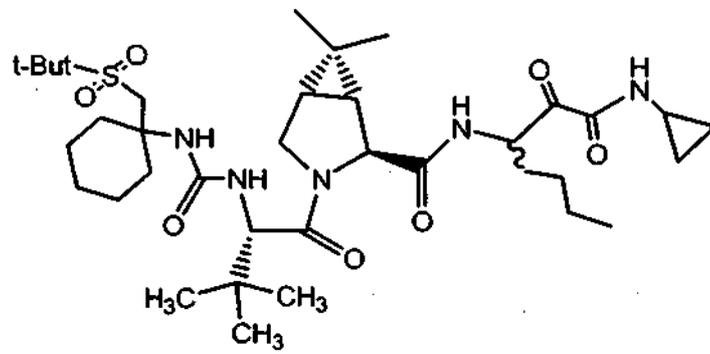
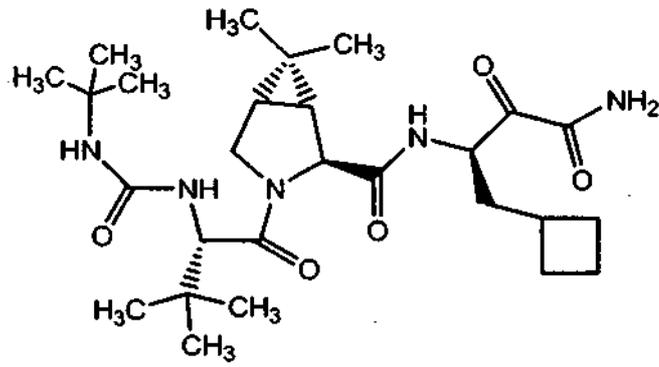
Fórmula IIc

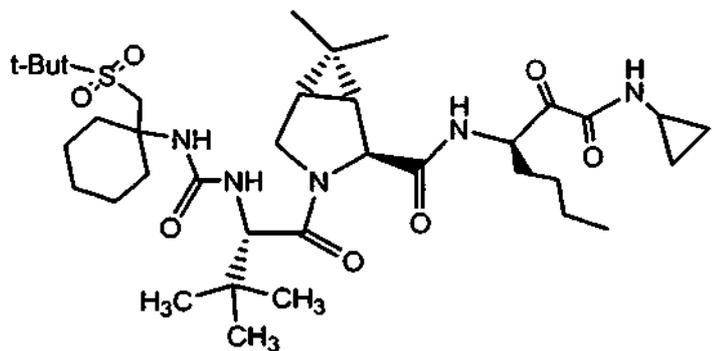
e isómeros de dichos compuestos.

- 5 En la presente memoria se divulga un procedimiento para tratar pacientes que padecen una infección por hepatitis C seleccionados de pacientes que no han sido tratados y pacientes que han tenido recidiva a partir de un estado negativo para VHC, comprendiendo el procedimiento: (a) administrar una combinación de al menos un compuesto antiviral y un interferón durante un periodo inicial; (b) al final de dicho periodo inicial, administrar una combinación de al menos un compuesto antiviral, un interferón, y al menos un compuesto inhibidor de la proteasa del VHC durante un segundo periodo de tratamiento; y (c) opcionalmente, al final de dicho segundo periodo de tratamiento, evaluar si el paciente tiene una RVS.

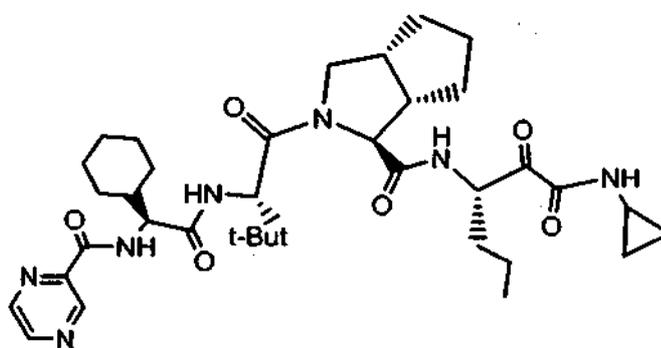
15 En algunas realizaciones se prefiere utilizar PegIntron como el interferón a lo largo de todo el tratamiento. Los inhibidores de la proteasa del VHC se describen en la patente de EE. UU. n.º 7012066, la solicitud de patente de EE. UU. n.º 2007/0042968, la solicitud de patente internacional publicada n.º WO 2007/092616, y la solicitud de patente internacional publicada n.º WO 2002/18369. En algunas realizaciones se prefiere administrar al menos un inhibidor de la proteasa del VHC seleccionado de compuestos que tienen la fórmula:







y

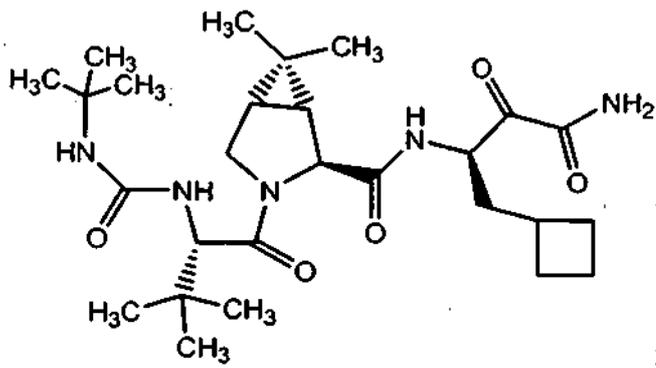
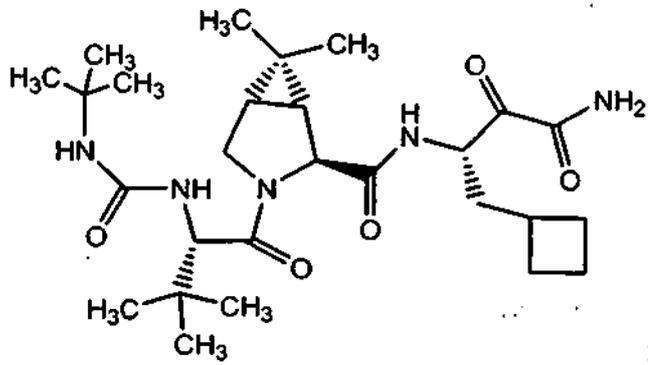
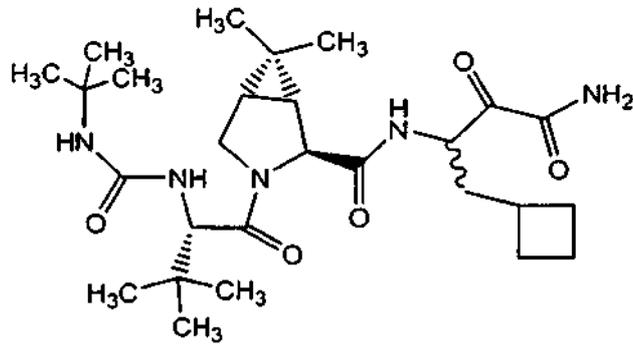


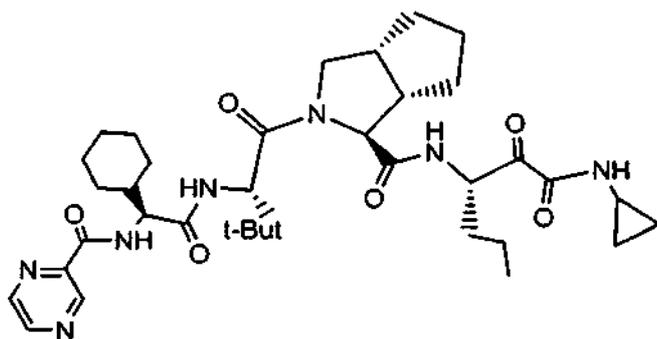
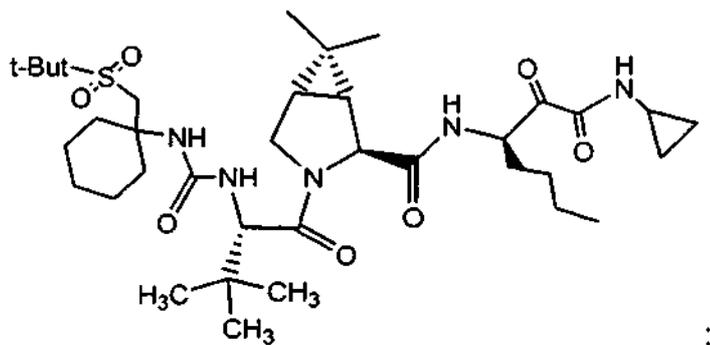
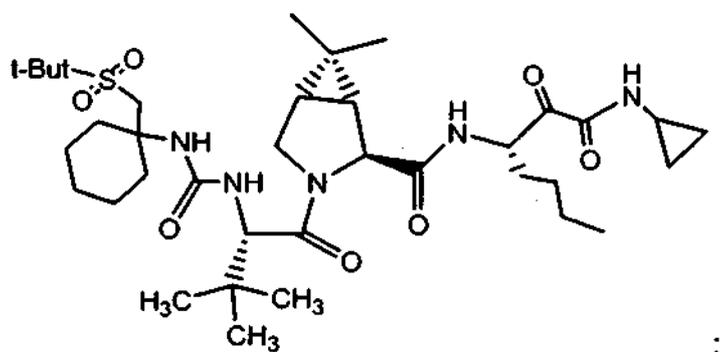
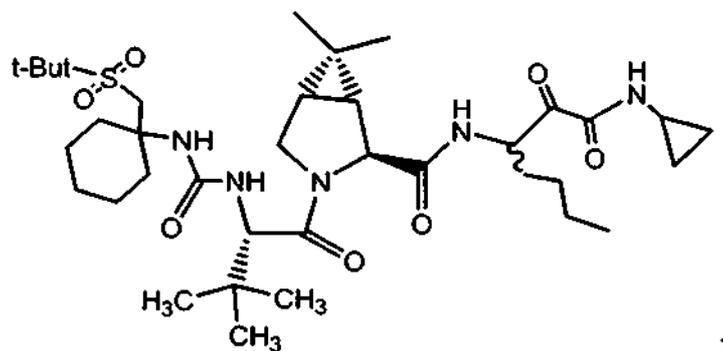
5 En algunas realizaciones se prefiere que el periodo inicial tenga una duración de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 6 semanas, preferiblemente 4 semanas. En algunas realizaciones se prefiere que el segundo periodo tenga una duración de desde aproximadamente 24 a aproximadamente 48 semanas, preferiblemente 24 semanas. En algunas realizaciones se prefiere que el periodo completo de tratamiento, incluyendo el periodo inicial y el segundo periodo de tratamiento, dure aproximadamente 24 semanas. En algunas realizaciones se prefiere llevar a cabo el segundo periodo de tratamiento hasta que se alcance y se mantenga un nivel de virus no detectable en el paciente. Opcionalmente, el paciente es monitorizado durante 24 semanas después del tratamiento para asegurar un nivel no detectable de virus en plasma utilizando un ensayo de detección de ARN estándar, incluyendo ensayos basados en RT-PCR tales como el ensayo COBAS TaqMan® HCV/HPS de Roche.

15 En algunas realizaciones se prefiere tener un periodo inicial que dure hasta aproximadamente 17 semanas, preferiblemente desde aproximadamente 2 semanas, hasta aproximadamente 17 semanas, más preferiblemente desde aproximadamente 8 semanas, hasta aproximadamente 17 semanas, y más preferiblemente desde aproximadamente 16 a aproximadamente 17 semanas.

20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para identificar dentro de un grupo de pacientes que no han sido tratados o y pacientes que han tenido una recidiva que padecen una infección por hepatitis C, los pacientes que puede ser conducidos con éxito a un estado de RVS, comprendiendo el procedimiento: administrar una combinación de al menos un compuesto antiviral y un interferón durante un periodo inicial; y posteriormente administrar una combinación de al menos un compuesto antiviral, un interferón, y al menos un inhibidor de la proteasa del VHC durante un segundo periodo de tratamiento si se observa una caída en la carga viral después del periodo inicial, durando el segundo periodo hasta que se alcance un estado libre de virus. En algunas realizaciones se prefiere seleccionar pacientes que han tenido una reducción de la carga viral de al menos 2 log. En algunas realizaciones se prefiere administrar durante el periodo inicial de evaluación una combinación de al menos un compuesto antiviral y un interferón que comprende ribavirina y PegIntron.

25 En algunas realizaciones se prefiere administrar a los pacientes que reciben al menos un compuesto inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de la proteasa del VHC que se selecciona de compuestos que tienen la fórmula:





En algunas realizaciones se prefiere seleccionar un periodo inicial para evaluar a los pacientes que tiene una duración de 4 semanas. En algunas realizaciones se prefiere seleccionar un segundo periodo de tratamiento, para aquellos pacientes que muestran una reducción de la carga viral durante el periodo inicial, que tiene una duración de desde aproximadamente 12 semanas hasta aproximadamente 24 semanas. En algunas realizaciones, para los

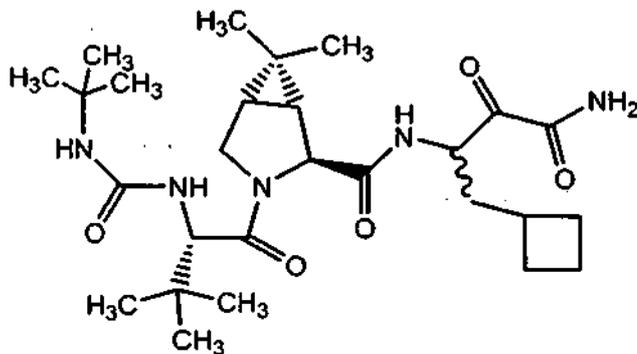
5 pacientes que no muestran una reducción satisfactoria de la carga viral durante el periodo inicial, por ejemplo, una reducción de la carga viral de al menos 2 log o superior, se prefiere continuar con el tratamiento de combinación durante 48 semanas.

En algunas realizaciones de la invención se prefiere administrar interferón a los pacientes durante todo el ciclo de tratamiento en una cantidad de desde aproximadamente 0,5 microgramos/Kg de peso del paciente a

10 aproximadamente 1,5 microgramos/Kg de peso del paciente con una pauta de dosificación de una vez por semana.

En algunas realizaciones de la invención se prefiere administrar ribavirina a los pacientes durante cualquiera de los periodos de tiempo en los que se administra un compuesto antiviral en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg/Kg de peso del paciente a aproximadamente 20 mg/Kg de peso del paciente con la dosis dividida en 2 dosis cada 24 horas.

15 En algunas realizaciones del procedimiento de tratamiento se prefiere administrar el compuesto de Fórmula la (boceprevir) como el inhibidor de la proteasa del VHC en una cantidad de aproximadamente 800 mg a intervalos de desde aproximadamente 7 horas a aproximadamente 9 horas durante el periodo de tratamiento en el que se administra.



Fórmula la

20 Descripción Detallada de la Invención

Como se menciona anteriormente, el tratamiento estándar para la infección por VHC, una combinación de conjugados PEG-interferón alfa y ribavirina, no consigue alcanzar una respuesta viral sostenida (RVS) en numerosos pacientes y, por tanto, estos pacientes tienen infecciones persistentes que conducen al daño y fallo multiorgánico. Cuando el tratamiento comprende un inhibidor de la proteasa, solo o en combinación con un interferón y un

25 compuesto antiviral, la incapacidad de algunos sujetos de mostrar una respuesta completa sigue siendo un problema.

Sorprendentemente, los inventores han observado que existe una correlación entre el tiempo transcurrido después de haber comenzado el tratamiento que necesita un paciente para mostrar evidencias de supresión viral completa (alcanzar un estado negativo para VHC) y aquellos pacientes alcanzarán una respuesta viral sostenida que conduzca a un estado libre de enfermedad. En consecuencia, los inventores observado sorprendentemente que

30 cuanto más tiempo necesita un paciente que padece una infección por VHC, particularmente VHC de genotipo 1, para alcanzar un estado negativo para VHC después de iniciar el tratamiento, menos probable es que alcancen una respuesta viral sostenida (RVS). El estado negativo para VHC se determina, por ejemplo, teniendo niveles de ARN-VHC inferiores al límite de detección. El estado de RVS se determina por un paciente que mantiene un nivel de virus no detectable durante 24 semanas después el tratamiento. Los inventores sorprendentemente han observado que la

35 RVS depende fuertemente de haber alcanzado un estado negativo para VHC al menos aproximadamente en la semana 17, preferiblemente aproximadamente en la semana 16, más preferiblemente en la semana 12, más preferiblemente en la semana 8, más preferiblemente en la semana 4, y más preferiblemente en la semana 2 después de iniciar el tratamiento.

Además, los inventores han descubierto sorprendentemente que el número de pacientes que muestran una respuesta viral sostenida (RVS) entre los pacientes que padecen una infección por VHC mejora adoptando una

40 pauta de tratamiento que incluye un periodo inicial de tratamiento utilizando una combinación de un interferón, por ejemplo PegIntron, y un agente antiviral, por ejemplo ribavirina, y después del periodo inicial de tratamiento, para pacientes que muestren una reducción de la carga viral de 2 log o superior, un segundo periodo de tratamiento que

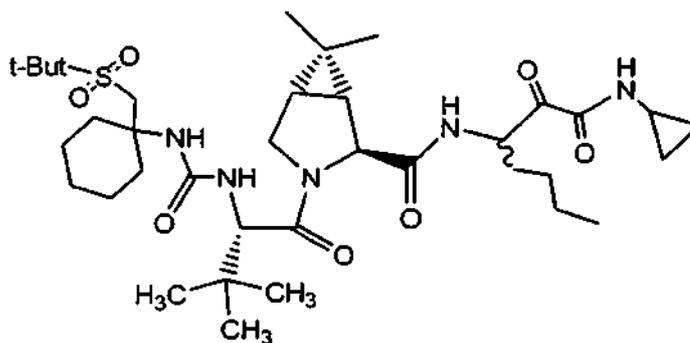
45 incluye una combinación de un interferón, por ejemplo PegIntron, un agente antiviral, por ejemplo, ribavirina, y un inhibidor de la proteasa del VHC, por ejemplo, uno o más de los compuestos de Fórmulas la, lb, lc, lla, llb, llc, III e

isómeros de cualquiera de ellos, administrada durante un periodo suficiente para conseguir una RVS.

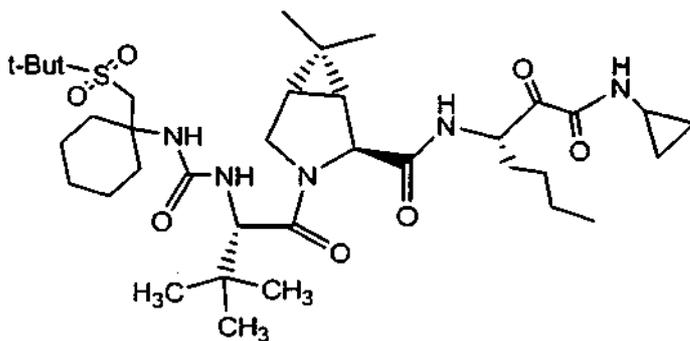
Los interferones útiles para la presente invención incluyen interferón alfa-2a (Roferon®-A, de Hoffmann La-Roche, Nutley N.J.) en forma de peginterferón alfa-2a (por ejemplo, comercializado con el nombre comercial PEGASYS®), interferón alfa-2b (INTRON® A, de Schering Corporation, Kenilworth, NJ) en forma de peginterferón alfa-2b (comercializado con el nombre comercial PegIntron®) e interferón de consenso definido por la determinación de una secuencia de consenso de interferones alfa naturales (Infergen®, originalmente desarrollado por Amgen, Thousand Oaks, Calif.). Otros interferones útiles para la presente invención incluyen fusiones entre interferón alfa y proteínas que no son interferones, tales como Albuferon®, una fusión entre albúmina sérica humana (ASH) e interferón alfa de Human Genome Sciences, Rockville, MD. Para la presente invención se prefiere utilizar conjugados PEG-interferón alfa. Los conjugados PEG-interferón alfa son moléculas de interferón alfa unidas covalentemente a una molécula de PEG. Se prefiere el uso de PegIntron como el interferón administrado durante el procedimiento de tratamiento de la invención. Cuando se selecciona PegIntron, se prefiere administrarlo a los pacientes con una pauta de una inyección una vez por semana en una cantidad de desde aproximadamente 0,5 microgramos/Kg de peso corporal del paciente a aproximadamente 1,5 microgramos/Kg de peso corporal del paciente, preferiblemente, PegIntron se inyecta una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 1,5 microgramos/Kg de peso corporal del paciente.

Para la presente invención, se utiliza ribavirina (por ejemplo, REBETOL® de Schering Corporation) como el agente antiviral administrado en el tratamiento. Se prefiere administrar ribavirina desde aproximadamente 10 mg/Kg de peso corporal del paciente a aproximadamente 20 mg/Kg de peso corporal del paciente, preferiblemente aproximadamente 16 mg/Kg de peso corporal del paciente. En algunas realizaciones se prefiere dividir la dosis diaria en dos partes administradas con aproximadamente 12 horas de diferencia.

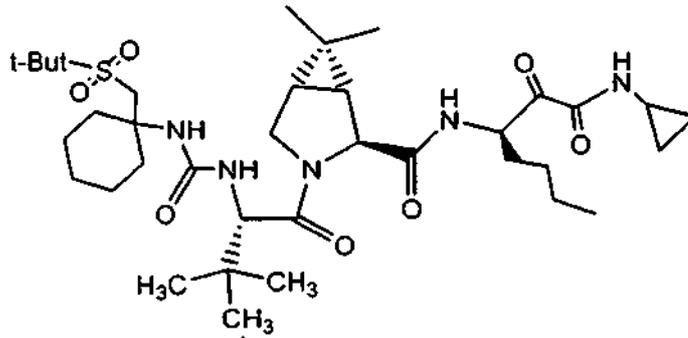
Para la presente invención, los compuestos inhibidores de la proteasa del VHC pueden seleccionarse de los compuestos de Fórmulas Ia, IIb, y IIc.



Fórmula IIa

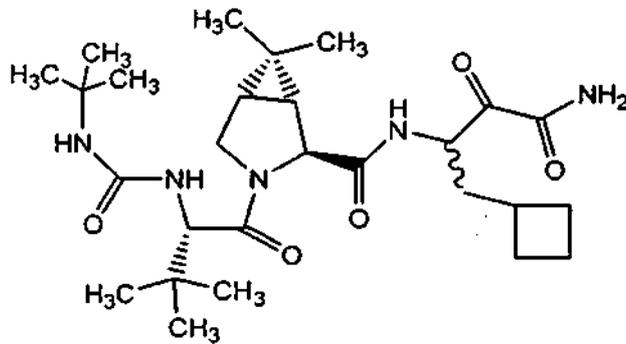


Fórmula IIb;

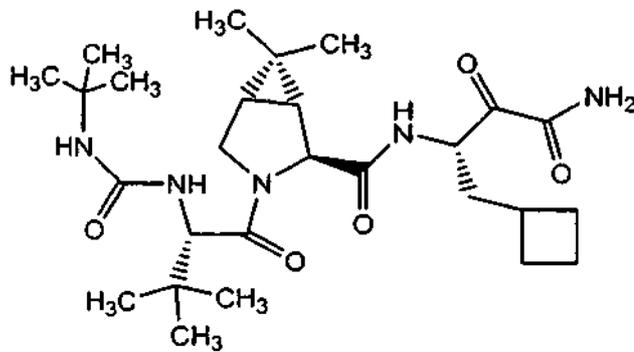


Fórmula IIc

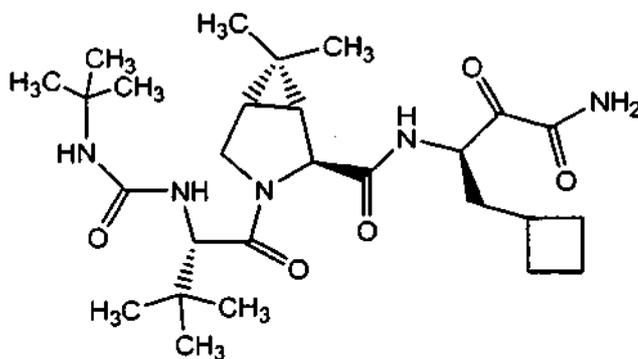
Además, para la presente invención, los compuestos inhibidores de la proteasa del VHC pueden seleccionarse de cualquiera de los compuestos de Fórmulas Ia, Ib, y Ic.



Fórmula Ia

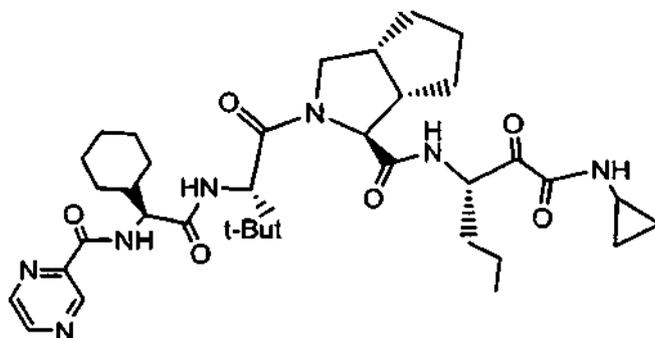


Fórmula Ib



Fórmula Ic

Además, para la presente invención los compuestos inhibidores de la proteasa del VHC pueden seleccionarse del compuesto de Fórmula III.



Fórmula III

Preferiblemente, para la presente invención, el compuesto inhibidor de la proteasa del VHC se selecciona de uno o más compuestos de Fórmulas Ia, Ib, Ic, IIa, IIb, IIc, y III y sus isómeros, más preferiblemente el inhibidor de la proteasa del VHC se selecciona de compuestos de las Fórmulas Ia, IIb, y III. En algunas realizaciones se prefiere el uso del compuesto de Fórmula Ia como el compuesto inhibidor de la proteasa del VHC. Aunque en la mayoría de casos se empleará un único compuesto inhibidor de la proteasa del VHC, en algunos casos pueden administrarse varios compuestos inhibidores de la proteasa del VHC en combinación.

En algunas realizaciones del presente procedimiento de tratamiento que emplean un compuesto de Fórmulas Ia, Ib, o Ic, se prefiere administrar a un paciente una cantidad del inhibidor de la proteasa del VHC que es superior a aproximadamente 300 mg/día, más preferiblemente superior a aproximadamente 600 mg/día, más preferiblemente superior a aproximadamente 1200 mg/día, y más preferiblemente al menos aproximadamente 2400 mg/día. En algunas realizaciones se prefiere administrar el inhibidor de la proteasa del VHC por vía oral en tres dosis de igual cantidad espaciadas desde aproximadamente 7 horas a aproximadamente 9 horas entre dosis.

En algunas realizaciones del presente procedimiento de tratamiento que emplean un compuesto de Fórmulas IIa, IIb, o IIc, se prefiere administrar a un paciente una cantidad del inhibidor de la proteasa del VHC, que es de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2400 mg al día. En algunas realizaciones se prefiere administrar tres dosis en 24 horas de un compuesto de Fórmulas IIa, IIb, o IIc en una cantidad de desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg. En algunas realizaciones se prefiere coadministrar una dosis diaria de un inhibidor CYP-3. En algunas realizaciones se prefiere administrar dos dosis en 24 horas de un compuesto de Fórmulas Ia, IIb, o IIc en una cantidad de desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg y coadministrar dos veces al día un inhibidor CYP-3, particularmente uno o más compuestos que inhiban la citocromo oxidasa P450 3A4. Un ejemplo de un inhibidor CYP-3 adecuado para la administración conjunta con un compuesto de Fórmulas IIa, IIb, o IIc es ritonavir (ABT-538) disponible con el nombre comercial NORVIR® de Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064.

En algunas realizaciones de la presente invención, se prefiere que el periodo inicial antes del comienzo del tratamiento con un inhibidor de la proteasa del VHC sea de desde aproximadamente dos semanas a aproximadamente 6 semanas, más preferiblemente 4 semanas de tratamiento con un interferón y un compuesto antiviral, por ejemplo, PegIntron y ribavirina. Pueden emplearse periodos iniciales más o menos largos, por ejemplo, una periodo inicial de hasta 12 semanas, un periodo inicial de hasta 16 semanas, un periodo inicial de 17 semanas de duración. Alternativamente, puede emplearse un periodo inicial de desde aproximadamente 12 semanas hasta aproximadamente 17 semanas de duración de acuerdo a la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, se prefiere proporcionar un segundo periodo de tratamiento en el que el paciente recibe un interferón, un compuesto antiviral, y un inhibidor de la proteasa del VHC durante un periodo de desde aproximadamente 12 semanas hasta aproximadamente 25 semanas, por ejemplo, un periodo de 24 semanas, aunque pueden emplearse periodos más largos, por ejemplo 48 semanas, y periodos más corto.

En algunas realizaciones, después el periodo inicial, se evalúa a los pacientes para determinar si son candidatos para beneficiarse de un segundo periodo de tratamiento. En general, aquellos pacientes que tengan una reducción en la carga viral o un estado negativo para VHC al final del periodo inicial serán candidatos a beneficiarse de un segundo periodo de tratamiento y, en consecuencia se inicia el tratamiento durante un segundo periodo después el periodo inicial que comprende administrar la combinación de un interferón, un agente antiviral, y un inhibidor de la proteasa del VHC durante un periodo de tiempo que asegure una respuesta viral sostenida (RVS). En algunas realizaciones, se considera que un paciente ha respondido, y por lo tanto es candidato a beneficiarse de la adición de un inhibidor de la proteasa del VHC durante un segundo periodo de tratamiento, si el paciente muestra una reducción de la carga viral de aproximadamente 2 log el la semana 17 de un periodo inicial, más preferiblemente en la semana 12 del periodo inicial. En algunas realizaciones, se añade un inhibidor de la proteasa del VHC a la terapia, en combinación con un interferón y un compuesto antiviral, después de un periodo inicial de 12 a 17 semanas.

Los inventores han encontrado sorprendentemente que los pacientes que muestran un estado negativo para VHC en las 8 a 12 semanas siguientes al inicio del tratamiento tienen una tasa de éxito mucho más elevada en alcanzar una

RVS que aquellos pacientes que no consiguen estado negativo para VHC durante el periodo inicial de tratamiento. Además, los inventores sorprendentemente han observado que incluso dentro de un grupo genéticamente caracterizado de individuos que no respondieron al tratamiento con interferón y ribavirina, un periodo inicial de tratamiento con interferón y un agente antiviral seguido por la administración continuada del interferón y el agente antiviral con la coadministración de un inhibidor de la proteasa del VHC proporciona respuestas libres de virus en aproximadamente 1/3 del grupo con una tasa de respuesta viral sostenida que excede en tres veces la observada con la terapia de combinación de interferón y antiviral sola continuada durante el mismo periodo de tratamiento. Los inventores sorprendentemente han observado también que un periodo inicial de tratamiento con un interferón y un antiviral proporciona una mayor número de pacientes que alcanzan un estado negativo para VHC que cuando se efectúa inicialmente una terapia que comprende coadministrar un interferón/un antiviral/y un inhibidor de la proteasa del VHC.

En algunas realizaciones, después de la administración en un periodo inicial una tratamiento de interferón y antiviral en combinación, se continúa el segundo periodo de tratamiento en el que se administra un inhibidor de la proteasa del VHC y, opcionalmente, un inhibidor CYP-3A4 en combinación con el tratamiento de interferón y antiviral durante un intervalo tal que el tiempo total de tratamiento, incluyendo el periodo inicial, es de aproximadamente 12 semanas hasta aproximadamente 28 semanas. En algunas realizaciones se prefiere tener un periodo inicial de tratamiento con un interferón y un antiviral de desde aproximadamente 4 semanas hasta aproximadamente 8 semanas. En algunas realizaciones se prefiere tener un periodo inicial que dure hasta aproximadamente 17 semanas, más preferiblemente desde aproximadamente 12 semanas hasta aproximadamente 17 semanas, y más preferiblemente desde aproximadamente 16 semanas hasta aproximadamente 17 semanas antes de añadir un inhibidor de la proteasa del VHC en combinación con un interferón y un antiviral, aunque pueden emplearse periodos iniciales más largos o más cortos. En algunas realizaciones el periodo inicial va seguido de un segundo periodo de tratamiento en el que un inhibidor de la proteasa del VHC se añade a la terapia de combinación de interferón/antiviral, donde el segundo periodo de tratamiento tiene una duración de al menos 25 semanas aproximadamente.

En consecuencia, y sin querer quedar comprometidos por la teoría, los inventores creen que el periodo inicial de tratamiento con un interferón y un compuesto antiviral debilita significativamente al virus y suprime la mutación vírica, y la adición de un inhibidor de la proteasa del VHC al final del periodo inicial conduce a una erradicación más eficaz del virus, proporcionando una mayor respuesta viral sostenida en pacientes que reciben tratamiento de acuerdo con el procedimiento de tratamiento de la presente invención. Para respaldar esta afirmación, en un estudio de distintas terapias de combinación, un grupo de control que comprendía 48 pacientes recibió 48 semanas de tratamiento que comprendía PegIntron (1,5 microgramos/Kg a la semana) y REBETOL® (ribavirina disponible de Schering-Plough Corporation) (800 mg a 1200 mg al día). Entre estos pacientes, al final del tratamiento, solo un 8% estaban libres de virus, y transcurridas 24 semanas después del tratamiento, solo el 2% (1 paciente) mostraba una respuesta viral sostenida. Al grupo de pacientes que no respondieron de este grupo de control (44 pacientes) se les administró entonces un tratamiento que comprendía un periodo inicial de 17 semanas de 1,5 microgramos/Kg de PegIntron a la semana y desde aproximadamente 800 a aproximadamente 1200 mg/día de REBETOL (desde aproximadamente 10 mg/Kg a aproximadamente 20 mg/Kg en dos dosis iguales cada 24 horas), seguido de 25 semanas adicionales de tratamiento con los mismos niveles de PegIntron y REBETOL con la adición de 800 mg del compuesto de Fórmula la, administrado tres veces al día a lo largo de las 25 semanas. Los resultados de este estudio se presentan en La Tabla I a continuación.

TABLA 1

Tratamiento	Duración del Tratamiento (semanas)	Neg para VHC (al final del tratamiento)	RVS (24 semanas después del tratamiento)	Tasa de Recidiva
Interferón/Antiviral	48	8% (4/49)	2% (1/49)	67% (2/3)
17 semanas interferón/antiviral	42 semanas en total	32% (14/44)	7% (3/44)	79% (11/14)
25 semanas interferón/antiviral/ inhibidor de la proteasa del VHC				

Cabe destacar que, de los 44 pacientes que no habían respondido tratados con una terapia de inhibidor de la proteasa del VHC después un periodo inicial, el 32% (14 pacientes) dieron negativo para VHC al final del tratamiento. Veinticuatro semanas después del final del tratamiento, el 7% (3 pacientes) mostró una respuesta viral sostenida. Esto es destacable en vista del hecho de que ninguno de estos pacientes había mostrado una respuesta

5 viral sostenida después de las 48 semanas de tratamiento anteriores con interferón/antiviral solo. Además, un mayor porcentaje de este grupo de individuos que no habían respondido alcanzó un estado negativo para VHC después del régimen de tratamiento que incluía la coadministración de un inhibidor de la proteasa del VHC, el 32% comparado con aproximadamente el 6% después de 48 semanas de tratamiento con interferón/antiviral solo. Además, cuando un grupo de pacientes (226) que recibieron un tratamiento que comprendía un interferón, un antiviral y un inhibidor de la proteasa del VHC sin un periodo inicial se comparó con un grupo de pacientes (206) que recibieron un interferón y un antiviral durante un periodo inicial de 12 semanas antes de recibir el tratamiento que comprendía la administración de un interferón, un antiviral y un inhibidor de la proteasa del VHC, se encontró que solo el 2,9% del grupo sometido a un periodo inicial mostraba variantes víricas (determinado por secuenciación ARN-VHC sensible a una población vírica del 10-20%) en comparación con el 6,6% del grupo que no había recibido terapia inicial.

10 Estos datos apoyan el descubrimiento de los inventores de que un periodo inicial con interferón y un antiviral seguido por la adición de un inhibidor de la proteasa del VHC proporciona mejores resultados comparado con el tratamiento de referencia que es la administración de una terapia de combinación consistente en un interferón y un agente antiviral.

15 A continuación se muestran ejemplos que ilustran el procedimiento de tratamiento de la invención.

Ejemplo 1: Evaluación y procedimiento de tratamiento para pacientes infectados por hepatitis C en recidiva o que no han sido tratados

20 En un estudio de pacientes infectados por el VHC, un grupo de pacientes constituido por pacientes que no han sido tratados y en recidiva se dividieron en tres líneas, 104 pacientes fueron tratados con la administración de una combinación de PegIntron y ribavirina, 226 pacientes fueron tratados con la administración de una combinación de PegIntron, ribavirina, y boceprevir (el compuesto de Fórmula Ia) y 206 pacientes fueron tratados con la administración de una combinación de PegIntron y ribavirina durante un periodo inicial de 2 semanas, una combinación de PegIntron, ribavirina, y boceprevir durante un primer periodo de tratamiento de 8 semanas, y los participantes cualificados de la tercera línea continuarán recibiendo una combinación de PegIntron, ribavirina y boceprevir durante 14 semanas adicionales.

25 Durante este estudio, todos los pacientes tratados con PegIntron fueron tratados con un nivel de dosificación de 1,5 microgramos/Kg de peso corporal mediante inyección una vez por semana durante todo el periodo de tratamiento. A todos los pacientes que recibieron ribavirina se les administró ribavirina en un nivel de dosificación de 16 mg/Kg de peso corporal (800 mg a 1400 mg) por día dividida en dos dosis por vía oral cada día durante todo el periodo de tratamiento. A todos los pacientes que recibieron boceprevir se les administraron 800 mg cada 7 a 9 horas durante todo el periodo de tratamiento.

30 Los resultados de aquellos pacientes que recibieron tratamiento se recogen en la Tabla II, a continuación. La Tabla II, indica que un mayor número de pacientes tratados consiguen estados negativos para VHC en periodos de tratamiento más cortos que los de otros procedimientos de tratamiento. Se observará que, en este estudio, un número significativamente mayor de pacientes que no han sido tratados o en recidiva que padecen una infección por VHC del grupo de tratamiento inicial que muestran antes evidencia de un estado negativo para VHC, experimentarán, al tener niveles de ARN-VHC por debajo del límite de detección, una respuesta viral sostenida que será observada en los otros dos grupos de tratamiento entre personas que muestren evidencia de un estado negativo para VHC.

Tabla II

Línea de tratamiento	% de pacientes que muestran estado negativo para VHC / total acumulado						
Semanas de Tratamiento	Periodo Inicial (PI) = 4 semanas *	2+PI	4+PI	6+PI	8+PI	10+PI	12+PI
Periodo inicial seguido de interferón/antiviral /boceprevir	6%	35% / 41 %	23% / 64%	10% / 74%	5% / 79%		

40

(continuación)

Línea de tratamiento	% de pacientes que muestran estado negativo para VHC / total acumulado						
Interferón/ antiviral	Sin periodo inicial	4%	4% / 8%	9% / 17%	9% / 26%	8% / 34%	7% / 41%
interferón/ antiviral/ boceprevir	Sin periodo inicial	11%	27% / 38%	19% / 57%	10% / 67%	8% / 75%	2% / 77%

* Las demás líneas de tratamiento no emplean ningún periodo inicial, por lo que el tratamiento comienza dos semanas después que en la primera línea de tratamiento.

El procedimiento de evaluación empleado para determinar un estado negativo para VHC es el siguiente.

Procedimiento operativo estándar para RT-PCR cuantitativa

5 A Principio

Las copias de ARN-VHC se determinan extrayendo el ARN total de la muestra y realizando la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). La RT-PCR utilizada es un procedimiento automatizado que permite una cuantificación en tiempo real de moléculas diana de ácido nucleico. Este procedimiento utiliza las actividades transcriptasa inversa, exonucleasa-5' y ADN polimerasa de la ADN polimerasa rTth. La ADN polimerasa rTth primero fabrica copias de ADN del ARN vírico (actividad transcriptasa inversa) y posteriormente procede a hacer copias del ADN (actividad polimerasa). A medida que se realiza la amplificación, la actividad exonucleasa-5' de la ADN polimerasa rTth digiere una sonda de secuencia específica. Esta acción libera una señal fluorescente que permite la cuantificación de las copias de ARN de entrada.

15 El genotipo del VHC se determina por SPRI (inmovilización reversible en fase sólida) secuenciando el fragmento de ADN de la región 5' no traducida del genoma del VHC amplificado por PCR. La secuencia se alinea después con las secuencias publicadas de los genotipos de VHC para llegar a una determinación.

B Extracción de ARN de la muestra

Se extrae el ARN total con un equipo de alto rendimiento para líquidos y un kit de extracción de ARN viral QIAamp 96 de QIAGEN. Este procedimiento proporciona un ARN de alta calidad adecuado para RT-PCR.

20 RT-PCR cuantitativa para VHC

25 La RT-PCR en una etapa se realiza utilizando ADN polimerasa rTth. La detección directa del producto de la RT-PCR se consigue monitorizando el incremento de la fluorescencia de la sonda marcada por tinción. Durante la PCR, si la diana de interés está presente, la sonda se fusiona específicamente con la diana. La actividad exonucleasa-5' de la ADN polimerasa rTth digiere la sonda, liberando fluorescencia. Este proceso tiene lugar en cada ciclo durante la PCR y no interfiere con la acumulación exponencial de producto. El incremento de la fluorescencia (proporcional a la cantidad de producto de la PCR acumulado) se detecta solo si la secuencia diana es complementaria a la sonda y se amplifica durante la PCR. Debido a estos requisitos, no se detecta la amplificación inespecífica.

30 El sistema es capaz de medir los productos de la PCR después de cada ciclo de amplificación. El número de copias inicial de la plantilla diana se determina analizando el cambio en la señal de fluorescencia (.Rn) ciclo a ciclo como resultado de la amplificación de la plantilla durante la PCR. Cuantos menos ciclos se necesiten para alcanzar un nivel de fluorescencia detectable (comunicado como Ct, el ciclo umbral), mayor será el número inicial de copias. La aplicación de detección de secuencias determina los números iniciales de copias de los que no se conocen por interpolación en una curva estándar generada a partir de estándares con número inicial de copias conocido.

D Control de calidad/Garantía de calidad

35 Se añade un control interno de ARN a cada muestra para comprobar la eficiencia de la extracción de ARN y de la RT-PCR. Se realizan diferentes diluciones de un control precalibrado de ARN de VHC en cada ensayo para generar una curva estándar. Se añaden los miembros del control de rendimiento del VHC en cada ensayo como controles

positivos. Se añaden sueros humanos normales y agua como control negativo para la extracción de ARN y la RT-PCR.

5 Las determinaciones de ARN-VHC por RT-PCR realizadas por SPRI utilizando RT-PCR cuantitativa se han validado por comparación con los estándares internacionales de la OMS para ARN del virus de la hepatitis C y el control de rendimiento para el VHC de Acro Metrix. El límite inferior de cuantificación para este ensayo es de 29 unidades internacionales/ml (UI/ml). Todos los resultados de ARN-VHC se comunicarán en UI/ml

Ejemplo comparativo: Tratamiento de pacientes infectados por hepatitis C utilizando VX-950

10 Con fines comparativos, Vertex informa de que el tratamiento con el inhibidor de proteasa VX-950 solo tiene como resultado que el 79% de los pacientes tratados muestran evidencias de estados negativos para VHC en la semana cuatro.

Ejemplo 2: Evaluación y procedimiento de tratamiento para pacientes infectados con hepatitis C de genotipo 1 que no han sido tratados

15 La eficacia de un periodo inicial de terapia de combinación con interferón y ribavirina antes de la adición de un inhibidor de la proteasa del VCH se evaluó adicionalmente en un estudio con 595 pacientes que no han sido tratados infectados por VHC de genotipo 1. En este estudio, se está evaluando boceprevir (compuesto de Fórmula Ia), frente a un control de PegIntron® (peginterferón alfa-2b) a 1,5 mcg/kg una vez por semana más REBETOL® (ribavirina, calidad USP) (800-1400 mg/día) durante un periodo de tratamiento de 48 semanas, en tres regímenes de tratamiento:

o P/R periodo inicial + B/P/R:

20 PegIntron (1,5 mcg/kg una vez por semana) en combinación con REBETOL (800-1400 mg/día) durante un primer periodo de tratamiento de 4 semanas seguido de la adición de boceprevir (800 mg tres veces al día) a la combinación durante un segundo periodo de tratamiento de 24 o 44 semanas; por tanto, el tiempo total de tratamiento con PegIntron y REBETOL fue 28 o 48 semanas;

o B/P/R:

25 boceprevir (800mg tres veces al día) en combinación con PegIntron (1,5 mcg/kg una vez por semana) más REBETOL (800-1400 mg/día) durante un único periodo de tratamiento de 28 o 48 semanas; y

o B/P/dosis baja de R:

30 ■ boceprevir (800 mg tres veces al día) en combinación con PegIntron (1,5 mcg/kg una vez por semana) más una dosis baja de REBETOL (400-1000 mg/día) durante un único periodo de tratamiento de 48 semanas.

35 De los pacientes de este estudio, un 77% eran norteamericanos, un 16% negros, un 7% cirróticos y un 89% tenían carga viral alta (>600.000 UI/ml de VHC) antes del tratamiento. A lo largo de los periodos de tratamiento anteriormente descritos, el PegIntron se administró a un nivel de dosificación de 1,5 microgramos/kg de peso corporal mediante inyección una vez por semana, el REBETOL se administró en dos dosis orales a un nivel de dosificación de 800-1400 mg/día o 400-1000 mg/día según el peso del paciente, y el boceprevir se administró por vía oral, a 800 mg cada 7 a 9 horas.

Los niveles plasmáticos de ARN del VHC se midieron utilizando en ensayo COBAS TaqMan® HCV/HPS de Roche (Roche Molecular Systems, Somerville, NJ).

40 Los resultados de un análisis intermedio para los dos primeros regímenes de tratamiento se muestran en la Tabla III a continuación.

Tabla III: Estudio en fase II de pacientes sin tratamiento previo.

Duración del Tratamiento	Respuesta viral sostenida ITT ^a					
	Todos	RVRb (Sem 4)	RVTc (Sem 12)	Recidiva	Avance del virus	Interrup. por EA
P/R periodo inicial de 4 semanas + B/P/R 24 semanas	56%	82% (54/66)	68% (58/85)	24%	4%	15%
B/P/R 28 semanas B/P/R 28 semanas	55%	74% (32/43)	69% (58/85)	28%	7%	11 %

ES 2 369 321 T3

P/R periodo inicial de 4 semanas + B/P/R 44 semanas	74%	92% (61/66)	89% (76/85)	3%	5%	9%
B/P/R 48 semanas	66% %	82% (31/38)	83% (67/81)	7%	11%	19%
P/R Control 48 semanas P/R Control 48 semanas	38%	100% (8/8)	76% (28/37)	24%	0%	8%

a El análisis ITT (intención-de-tratar) incluye a cualquier paciente que ha tomado al menos una dosis de cualquier fármaco del estudio.

b Pacientes que alcanzaron una RVS después de alcanzar una RVR (ARN de HCV no detectable en plasma) en la semana 4 de tratamiento con la combinación de boceprevir, PegIntron y REBETOL o en la semana 4 de tratamiento con el control de PegIntron/REBETOL.

c Pacientes que alcanzaron una RVS después de alcanzar una RVT (reducción de al menos 2 log e los niveles de ARN de VHC en plasma) en la semana 12 de tratamiento con la combinación de boceprevir, PegIntron y REBETOL o en la semana 12 de tratamiento con el control de PegIntron/REBETOL.

d Pacientes que tenían ARN de VHC detectable en plasma durante el tratamiento después de alcanzar estados negativos para ARN

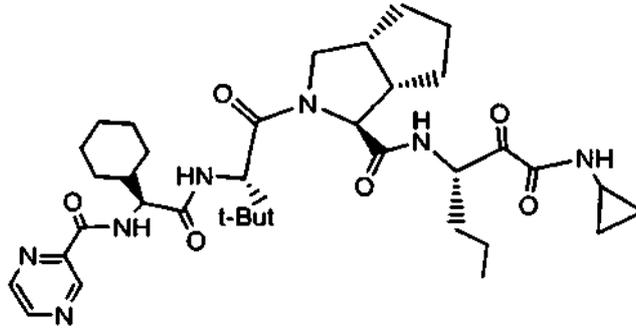
La adición de boceprevir a la terapia de combinación con PegIntron/REBETOL incrementó notablemente la RVS con los regímenes de 28 y 48 semanas en comparación con el

5 Control de PegIntron/REBETOL. La RVS fue mayor con un periodo inicial de 4 semanas con PegIntron/REBETOL para el régimen de 48 semanas, mientras que se observó un descenso en el avance vírico tanto en el régimen con periodo inicial de 28 semanas como en el de 48. Como con el régimen de control, la aparición de una respuesta viral rápida (RVR) y una respuesta viral temprana (RVT) en respuesta al tratamiento con la combinación de boceprevir/PegIntron/REBETOL era altamente predecible. Los efectos adversos más frecuentes comunicados en los regímenes con boceprevir fueron fatiga, anemia, náuseas y cefalea. La incidencia de efectos adversos relacionados de tipo sarpullido fue similar en los regímenes que contenían boceprevir y el régimen de control. Las interrupciones del tratamiento debidas a efectos adversos fueron de entre el 9 y el 19% para pacientes de los regímenes que contenían boceprevir, en comparación con un 8% en el control.

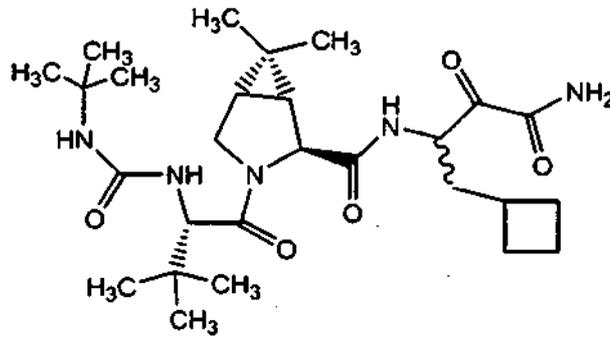
15 Los datos de este estudio apoyan un régimen terapéutico para pacientes de HCV de genotipo 1 que no han sido tratados previamente que incluye un primer periodo de tratamiento de 4 semanas con una combinación de dos agentes de un interferón alfa pegilado y ribavirina seguido de un segundo periodo de tratamiento de 24 a 44 semanas con una combinación de tres agentes de un inhibidor de la proteasa del VHC, un interferón alfa pegilado y ribavirina.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende al menos un compuesto inhibidor de la proteasa del VHC seleccionado de compuestos que tienen la fórmula:

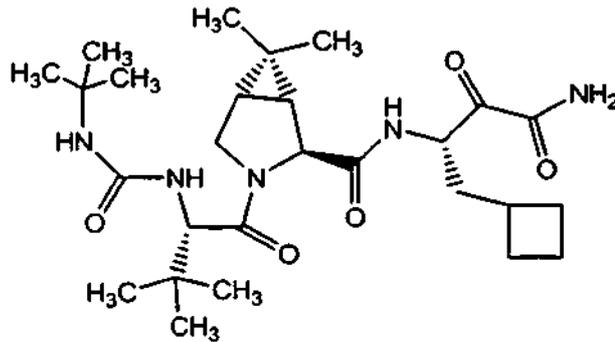


Fórmula III;

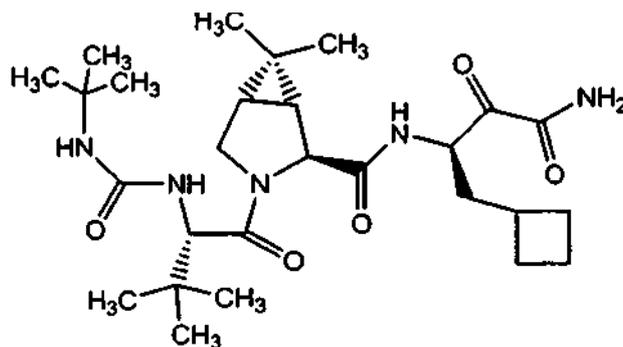


5

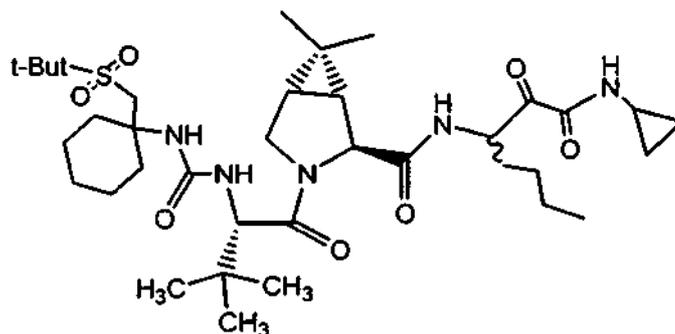
Fórmula Ia;



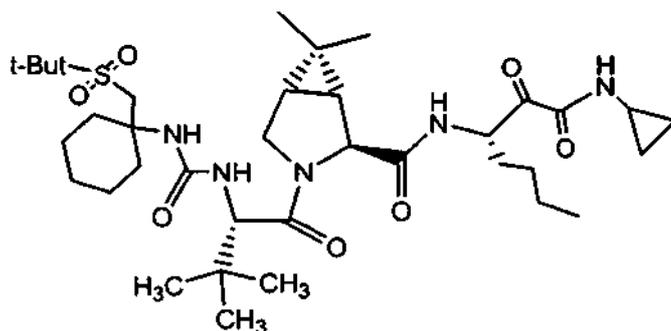
Fórmula Ib;



Fórmula Ic;

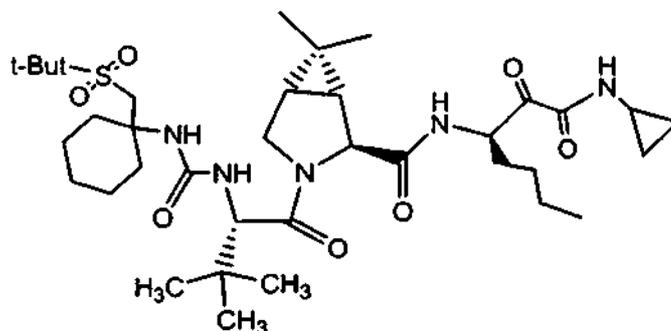


Fórmula IIa;



Fórmula IIb;

y



Fórmula IIc

5 e isómeros de dichos compuestos,

para su uso en un procedimiento para tratar a un paciente que padece una infección por hepatitis C que no
 había sido tratado previamente o había tenido una recidiva a partir de un estado negativo para VHC, y fue
 tratado después con ribavirina y un interferón durante un periodo inicial, en el que el procedimiento comprende
 la etapa de (i) al final de dicho periodo inicial, administrar una combinación de ribavirina, un interferón, y el
 compuesto inhibidor de la proteasa del VHC durante un segundo periodo de tratamiento de duración suficiente
 para conseguir una carga viral no detectable utilizando un ensayo de ARN-VHC.

10

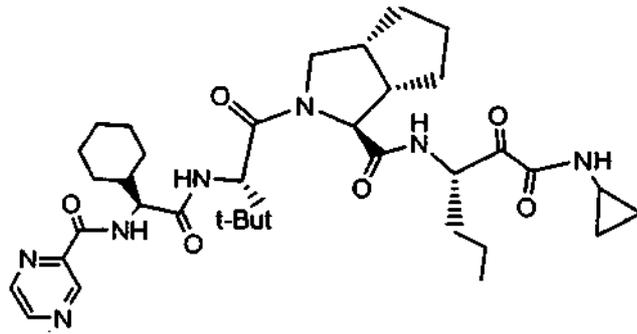
2. Una composición que comprende un interferón para su uso en un procedimiento para tratar a un paciente que
 padece una infección por hepatitis C que no ha sido tratado o que ha tenido una recidiva a partir de un estado
 negativo para VHC, en el que el procedimiento comprende las etapas de

15

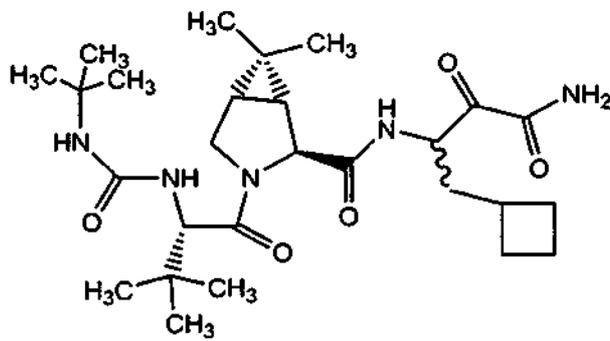
(a) administrar una combinación de ribavirina y un interferón durante un periodo inicial;

(b) al final de dicho periodo inicial, administrar una combinación de ribavirina, un interferón y al menos un
 compuesto inhibidor de la proteasa del VHC durante un segundo periodo de tratamiento de duración
 suficiente para conseguir una carga viral no detectable utilizando un ensayo de ARN-VHC,

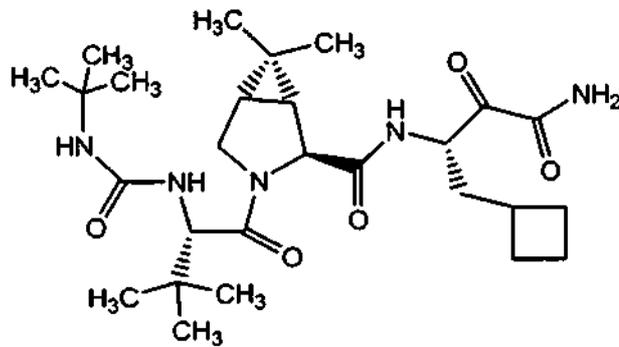
en la que el compuesto inhibidor de la proteasa del VHC se selecciona de compuestos que tienen la fórmula:



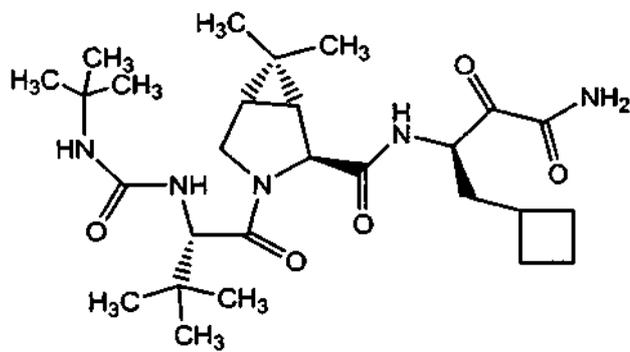
Fórmula III;



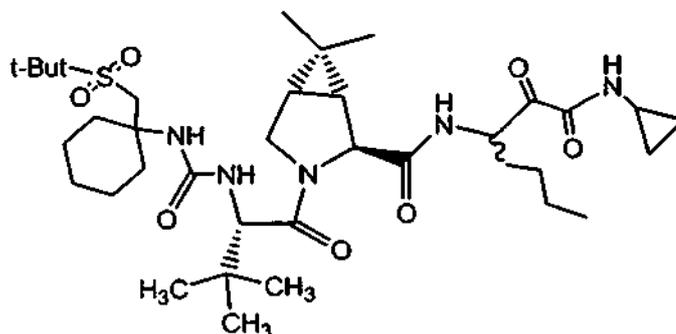
Fórmula Ia;



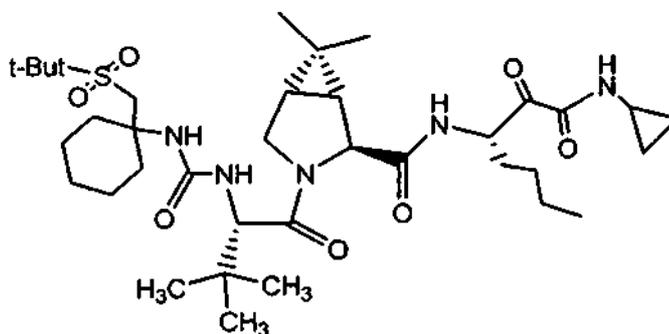
Fórmula Ib;



Fórmula Ic;

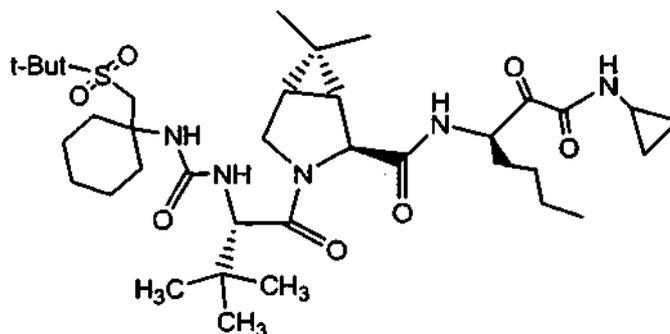


Fórmula IIa;



Fórmula IIb;

y



Fórmula IIc

- 5 e isómeros de dichos compuestos.
3. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que el interferón administrado en el periodo inicial y/o el segundo periodo de tratamiento es un interferón alfa pegilado o una fusión entre albúmina sérica humana e interferón alfa.
 4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el interferón administrado en el periodo inicial y/o el segundo periodo de tratamiento es peginterferón alfa-2b y la cantidad administrada es desde 0,5 microgramos/Kg de peso del paciente a 1,5 microgramos/Kg de peso del paciente con una pauta de dosificación de una vez por semana.
 5. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto inhibidor de la proteasa del VHC es el compuesto de Fórmula Ia (boceprevir).
 6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la cantidad de boceprevir administrada es de 800 mg a intervalos de desde 7 horas a 9 horas.
 7. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto inhibidor de la proteasa del VHC es el compuesto de Fórmula III.
 8. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la cantidad de ribavirina administrada es desde 10 mg/Kg de peso del paciente a 20 mg/Kg de peso del paciente al día.

20

9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la cantidad de ribavirina administrada en cada uno del periodo inicial y el segundo periodo de tratamiento es de 16 mg/Kg de peso del paciente divididos en dos partes administradas con 12 horas de diferencia.
- 5 10. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el periodo inicial tiene una duración de desde 2 semanas hasta 17 semanas.
11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el periodo inicial es de cuatro semanas.
12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el segundo periodo de tratamiento tiene una duración de desde 12 semanas hasta 28 semanas.
- 10 13. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el segundo periodo de tratamiento es de una duración suficiente para conseguir una respuesta viral sostenida.
14. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el paciente no ha sido tratado previamente.
- 15 15. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el paciente no ha respondido a un tratamiento previo con interferón alfa y ribavirina.
16. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el paciente está en recidiva tras un tratamiento previo con interferón alfa y ribavirina.
17. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que el paciente está infectado por VHC de genotipo 1.
- 20 18. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que el compuesto inhibidor de la proteasa del VHC es el compuesto de Fórmula la (boceprevir) y la cantidad administrada es de 800 mg a intervalos de desde 7 horas 9 horas, el interferón es peginterferón alfa-2b y la cantidad administrada es de 1,5 microgramos/Kg de peso del paciente con una pauta de dosificación de una vez por semana, y la cantidad de ribavirina administrada es de 16 mg/Kg de peso del paciente al día, dividida en dos partes administradas con 12 horas de diferencia.
- 25 19. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que el paciente mostró una reducción de la carga viral de 2 log o superior al final del periodo inicial.
20. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en la que el paciente tiene una carga viral de >600.000 UI/ml de VHC antes del periodo inicial.