

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 328**

21 Número de solicitud: 201431517

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7056** (2006.01)

**A61K 38/05** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**19.10.2012**

30 Prioridad:

**21.10.2011 US 61/550352**

**21.11.2011 US 61/562181**

**17.01.2012 US 61/587225**

**17.02.2012 US 61/600276**

**03.04.2012 US 61/619870**

**06.06.2012 US 61/656251**

**10.10.2012 US 61/711830**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**31.05.2016**

88 Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:

**03.11.2016**

Fecha de concesión:

**17.08.2017**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**24.08.2017**

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)  
1 North Waukegan Road  
60064 NORTH CHICAGO IL - Illinois US**

72 Inventor/es:

**BERNSTEIN, Barry M.;  
MENON, Rajeev M.;  
KHATRI, Amit;  
MENSING, Sven;  
DUTTA, Sandeep;  
COHEN, Daniel E.;  
PODSADECKI, Thomas J.;  
BRUN, Scott C.;  
AWNI, Walid M.;  
DUMAS, Emily O. y  
KLEIN, Cheri E.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

54 Título: **COMBINACIÓN DE AL MENOS DOS AGENTES ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA Y RIBAVIRINA PERO NO INTERFERÓN, PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DEL VHC**

ES 2 572 328 B1

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 328**

21 Número de solicitud: 201431517

57 Resúmen:

Combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa y ribavirina pero no interferón, para su uso en el tratamiento del VHC.

La presente invención presenta combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en terapias con ribavirina pero sin interferón en el tratamiento de VHC, durante un tiempo corto, tal como no más de 12 semanas. Los al menos dos AAD comprenden al menos un inhibidor de proteasa del VHC que es un agente terapéutico 1 o Compuesto 1, conocido como (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5- metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-hexadecahidrociclopropa [e] pirrolo [1, 2-a] [1,4] diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, y al menos un inhibidor de NS5A que es un agente terapéutico 4 o Compuesto 4, conocido como dimetil (2S, 2'S)-1,1'-((2S, 2'S)-2,2'-4,4'-((2S, 5S)-1-(4-terc-butilfenil)pirrolidin-2,5, diil) bis (4,1-fenilen))bis (azanedil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2, 1-diil)bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil) dicarbamato.

150 mg LVD Compuesto 1 + 400 mg DVD Compuesto 2 + 25 mg LVD Compuesto 4  
250 mg LVD Compuesto 1 + 400 mg DVD Compuesto 2 + 25 mg LVD Compuesto 4

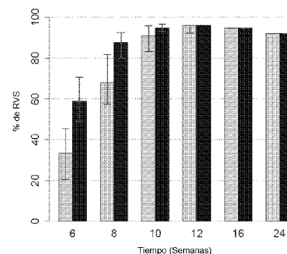


Figura 6C

ES 2 572 328 B1

**DESCRIPCIÓN**

**COMBINACION DE AL MENOS DOS AGENTES ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA Y RIBAVIRINA PERO NO INTERFERÓN, PARA USO EN EL TRATAMIENTO DEL VHC**

5

**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a combinaciones de agentes antivirales para uso en el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) sin interferón.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El VCH es un virus de ARN que pertenece al género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*. El virión del VHC con envoltura contiene un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas en una sola fase de lectura abierta, ininterrumpida. La fase de lectura abierta comprende aproximadamente 9500 nucleótidos y codifica una sola poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. La poliproteína comprende una proteína de núcleo, proteínas de envoltura E1 y E2, una proteína unida a membrana p7 y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B.

15

20

La infección crónica por VHC está asociada con patología hepática progresiva, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatitis C crónica puede tratarse con peginterferón-alfa en combinación con ribavirina. Aún existen limitaciones sustanciales con respecto a la eficacia y tolerabilidad ya que muchos usuarios padecen efectos secundarios y la eliminación viral del organismo es a menudo incompleta. Por lo tanto, existe una necesidad de nuevas terapias para tratar la infección por VHC.

25

**BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION**

Como un aspecto de la presente divulgación, se proporcionan combinaciones de agentes antivirales de acción directa para uso en el tratamiento de infección por VHC en un sujeto. El uso de las combinaciones de agentes antivirales en el tratamiento de VHC comprende administrar al menos dos agentes antivirales de acción directa (AAD) y ribavirina durante un tiempo de no más de doce semanas, o durante otro tiempo expuesto en el presente documento. Preferentemente, la duración del tratamiento es de doce semanas. Preferentemente, los dos o más agentes antivirales de acción directa (AAD) y la ribavirina se administran en cantidades eficaces para proporcionar una respuesta virológica sostenida

30

35

(RVS) o conseguir otra medida de eficacia deseada en un sujeto. Al sujeto no se le administra interferón durante el régimen de tratamiento. Dicho de otra manera, el uso de las combinaciones de agentes antivirales en el tratamiento de VHC excluye la administración de interferón al sujeto, evitando por lo tanto los efectos secundarios asociados con el mismo.

5

Como otro aspecto adicional, se proporcionan combinaciones de agentes antivirales de acción directa para uso en el tratamiento de una población de sujetos que padecen infección por VHC. El uso de las combinaciones de agentes antivirales en el tratamiento de infección por VHC comprende administrar al menos dos AAD, junto con ribavirina, a los sujetos durante un tiempo de no más de 12 semanas. Preferentemente, los al menos dos AAD se administran a los sujetos en cantidades eficaces que darán como resultado la RVS u otra medición de eficacia en al menos aproximadamente el 50 % de la población, preferentemente al menos aproximadamente el 70 % de la población.

10

En el uso de las combinaciones de agentes antivirales descritos anteriormente en el tratamiento de VHC como el descrito en el presente documento, los AAD pueden seleccionarse del grupo que consiste en inhibidores de proteasa, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de polimerasa, inhibidores no nucleosídicos de polimerasa, inhibidores de NS5A y combinaciones de cualquiera de lo anterior.

20

De acuerdo con la primera realización de la invención, se proporciona una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso de tratamiento del VHC, donde dichos al menos dos AAD comprenden la administración de ribavirina pero no interferón, y dicho tratamiento dura 8, 9, 10, 11 ó 12 semanas. Los al menos dos AAD comprenden al menos un inhibidor de proteasa del VHC y al menos un inhibidor de NS5A. El inhibidor de proteasa del VHC es un agente terapéutico 1 o Compuesto 1, conocido como (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-hexadecahidrociclopropa [e] pirrolo [1, 2-a] [1,4] diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, y el inhibidor de NS5A es el agente terapéutico 4 o Compuesto 4, conocido como dimetil (2S, 2'S)-1,1'-((2S, 2'S)-2,2'- 4,4'- ((2S, 5S)-1- (4 -terc-butilfenil) pirrolidin-2,5, diil) bis (4,1-fenilen))bis (azanediil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil)bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil) dicarbamato. Como ejemplo, el agente terapéutico 1 puede administrarse a una dosis diaria total de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, y el agente terapéutico 4 puede administrarse en una dosis diaria total de aproximadamente 25 mg a

30

35

aproximadamente 200 mg. El ritonavir (u otro inhibidor de citocromo P-450 3A4) puede coadministrarse con el agente terapéutico 1 para mejorar el perfil farmacocinético y la biodisponibilidad del agente terapéutico 1.

- 5 En las combinaciones de agentes antivirales de acción directa anteriores así como en las combinaciones descritas en la presente invención, los AAD y la ribavirina pueden administrarse en cualquiera de los esquemas y/o frecuencias de dosificación eficaces, por ejemplo, cada uno de ellos puede administrarse diariamente. Cada AAD puede administrarse por separado o en combinación, y cada AAD puede administrarse al menos
- 10 una vez al día, al menos dos veces al día, o al menos tres veces al día. Del mismo modo, la ribavirina puede administrarse al menos una vez al día, al menos dos veces al día, o al menos tres veces al día, bien por separado o en combinación con uno o más de los AAD.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona combinaciones de agentes

15 antivirales de acción directa para uso en el tratamiento de infección de VHC que comprende administrar a un sujeto que lo necesite al menos dos AAD y ribavirina durante un tiempo de no más de doce semanas, en el que al sujeto no se le administra interferón durante ese tiempo. En algunos aspectos, los al menos dos AAD y la ribavirina se administran en una cantidad eficaz para producir la RVS. Algunas combinaciones de AAD comprenden

20 adicionalmente administrar un inhibidor de citocromo P450 al sujeto. En algunos aspectos, la duración no es superior a ocho semanas.

En otro aspecto adicional, los al menos dos agentes antivirales de acción directa comprenden (i) el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se

25 co-administra o co-formula con ritonavir y (ii) el Compuesto 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto aún adicional, los al menos dos agentes antivirales de acción directa comprenden (i) el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se

30 co-administra o co-formula con ritonavir, (ii) el Compuesto 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (iii) el Compuesto 2 o agente terapéutico 2, conocido como, que es N-(6-(3-terc-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il) metanosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de una población de sujetos que tienen infección del VHC, que comprende administrar al menos dos AAD a los sujetos durante un tiempo de no más de 12 semanas, en el que al menos dos AAD se administran a los sujetos en cantidades y durante un tiempo eficaz para proporcionar una RVS en al menos aproximadamente el 70 % de la población.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación de al menos dos AAD para su uso en el tratamiento de infección del VHC, en el que la duración del régimen de tratamiento no es mayor de doce semanas (por ejemplo, siendo la duración de 12 semanas; o siendo la duración de 11, 10, 9 u 8 semanas). El tratamiento comprende administrar los al menos dos AAD a un sujeto infectado por el VHC. Preferentemente, la duración del régimen de tratamiento es de doce semanas. El tratamiento incluye administrar ribavirina pero no incluye administrar interferón. El tratamiento también puede incluir administrar ritonavir u otro inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, cobicistat) si uno de los AAD requiere potenciación farmacocinética. Los al menos dos AAD pueden administrarse simultánea o secuencialmente. Por ejemplo, un AAD puede administrarse una vez al día, y otro AAD puede administrarse dos veces al día. Para otro ejemplo, los dos AAD se administran una vez al día. Para otro ejemplo adicional, los dos AAD se co-formulan en una sola composición y se administran simultáneamente (por ejemplo, una vez al día). El paciente que va a tratarse puede estar infectado por el VHC de genotipo 1, tal como el genotipo 1a o 1b. Como otro ejemplo no limitante, el paciente puede estar infectado por el VHC de genotipo 2 o 3. Como otro ejemplo no limitante adicional, el paciente puede ser un paciente sin tratamiento previo contra el VHC, un paciente que ha sido tratado contra el VHC, un no respondedor a interferón (por ejemplo, un respondedor nulo, un respondedor parcial o un paciente que ha sufrido una recaída) o no ser un candidato para el tratamiento con interferón.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación del Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 4 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en el tratamiento de infección por VHC. El tratamiento comprende administrar los AAD a un sujeto infectado con VHC. La duración del régimen de tratamiento no es mayor de doce semanas (por ejemplo, siendo la duración de 12 semanas, o siendo la duración de 11, 10, 9 u 8 semanas). Preferentemente, la duración del régimen de tratamiento es de doce semanas. El tratamiento incluye administrar ribavirina pero no incluye administrar interferón; y ritonavir u otro inhibidor de

CYP3A4 (por ejemplo, cobicistat) se administra con el Compuesto 1 (o la sal del mismo) para mejorar el perfil farmacocinético del último. El Compuesto 1 (o la sal del mismo) y el Compuesto 4 (o la sal del mismo) pueden administrarse simultánea o secuencialmente. Por ejemplo, el Compuesto 1 (o la sal del mismo) puede administrarse una vez al día, junto con ritonavir u otro inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, cobicistat), y el compuesto 4 (o la sal del mismo) pueden administrarse dos veces al día. Para otro ejemplo, el Compuesto 1 (o la sal del mismo) y el Compuesto 4 (o la sal del mismo) se administran una vez al día. Por otro ejemplo adicional, el Compuesto 1 (o la sal del mismo) y ritonavir (u otro inhibidor de CYP3A4, por ejemplo, cobicistat) se co-formulan en una sola composición y se administran simultáneamente (por ejemplo, una vez al día). Para otro ejemplo adicional, el Compuesto 1 (o la sal del mismo), ritonavir (u otro inhibidor de CYP3A4, por ejemplo, cobicistat) y el Compuesto 4 (o la sal del mismo) se co-formulan en una sola composición y se administran simultáneamente (por ejemplo, una vez al día). Como un ejemplo no limitante, el paciente que va a tratarse puede infectarse con el genotipo 1 del VHC, tal como el genotipo 1a o 1b. Como otro ejemplo no limitante, el paciente puede estar infectado con el genotipo 2 o 3 del VHC. Como otro ejemplo adicional no limitante, el paciente puede ser un paciente sin tratamiento previo para el VHC, un paciente que ha recibido tratamiento para el VHC, un no respondedor a interferón (por ejemplo, un respondedor nulo), o no ser un candidato para el tratamiento con interferón. En otro ejemplo, el tratamiento dura 12 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 10 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 9 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 8 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 12 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 2 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 2 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 10 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 2 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 9 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 2 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 8 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin

tratamiento previo infectado con el genotipo 2 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 12 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 10 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 9 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 8 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 12 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un no respondedor (por ejemplo, un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un no respondedor (por ejemplo, un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 10 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un no respondedor (por ejemplo, un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 9 semanas y el sujeto que va a tratarse es un no respondedor (por ejemplo, un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 8 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un no respondedor (por ejemplo, un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación del Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y el Compuesto 4 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en el tratamiento de infección por VHC. El tratamiento comprende administrar los AAD a un sujeto infectado por VHC. La duración del régimen de tratamiento no es mayor de doce semanas (por ejemplo, siendo la duración de 12 semanas; o siendo la duración de 11, 10, 9 u 8 semanas). Preferentemente, la duración del régimen de tratamiento es de doce semanas. El tratamiento incluye administrar ribavirina pero no incluye administrar interferón, y se administra ritonavir u otro inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, cobicistat) con el Compuesto 1 (o la sal del mismo) para mejorar el perfil farmacocinético del último. El Compuesto 1 (o la sal del mismo), el Compuesto 2 (o la sal del mismo), y el Compuesto 4 (o la sal del mismo) pueden administrarse simultánea o secuencialmente. Por ejemplo, el Compuesto 1 (o la sal del mismo) puede administrarse una vez al día, junto con ritonavir u otro inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, cobicistat), y el



Compuesto 4 (o la sal del mismo) puede administrarse una vez al día, y el Compuesto 2 (o la sal del mismo) puede administrarse dos veces al día. Para otro ejemplo adicional, el Compuesto 1 (o la sal del mismo), el compuesto 4 (o la sal del mismo) y ritonavir (u otro inhibidor de CYP3A4, por ejemplo, cobicistat) se co-formulan en una sola composición y se administran simultáneamente (por ejemplo, una vez al día). Para otro ejemplo adicional, el Compuesto 1 (o la sal del mismo), ritonavir (u otro inhibidor de CYP3A4, por ejemplo, cobicistat) y el Compuesto 4 (o la sal del mismo) se co-formulan en una sola composición, y se administra simultáneamente (por ejemplo, una vez al día), y el Compuesto 2 (o la sal del mismo) se administran dos veces al día. Como un ejemplo no limitante, el paciente que va a tratarse puede infectarse con el genotipo 1 del VHC, tal como el genotipo 1a o 1b. Como otro ejemplo no limitante, el paciente puede infectarse con el genotipo 2 o 3 del VHC. Como otro ejemplo no limitante adicional, el paciente puede ser un paciente sin tratamiento previo contra el VHC, un paciente que se ha tratado para el VHC, un no respondedor a interferón (por ejemplo, un respondedor nulo), o no ser un candidato para el tratamiento con interferón.

En un ejemplo, el tratamiento dura 12 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 10 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 9 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 8 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 12 semanas y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 2 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 2 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 10 semanas y el sujeto que se va a tratar es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 2 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 9 semanas y el sujeto que va a tratar es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 2 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 8 semanas y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 2 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 12 semanas y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 3

del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 10 semanas y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 9 semanas y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 8 semanas y el sujeto que va a tratarse es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 12 semanas y el sujeto que va a tratarse es un no respondedor (por ejemplo, un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas y el sujeto que va a tratarse es un no respondedor (por ejemplo, un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 10 semanas y el sujeto que va a tratarse es un no respondedor (por ejemplo, un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 9 semanas y el sujeto que va a tratarse es un no respondedor (por ejemplo, un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo adicional, el tratamiento dura 8 semanas, y el sujeto que va a tratarse es un no respondedor (por ejemplo, un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de infección por VHC, que consiste administrar a un sujeto que lo necesite al menos dos agentes antivirales de acción directa (AAD) y ribavirina, y el tratamiento no incluye la administración de interferón en el sujeto. El tratamiento puede durar, por ejemplo, y sin limitación, no más de 12 semanas, tal como 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. Preferentemente, el tratamiento dura 12 semanas. El tratamiento también puede durar 8 semanas. El sujeto que va a tratarse puede ser, por ejemplo, un paciente sin tratamiento previo. El sujeto también puede ser un paciente que ha recibido tratamiento, o un no respondedor a interferón (por ejemplo, un respondedor nulo). Preferentemente, el sujeto que va a tratarse está infectado con el genotipo 1 del VHC, por ejemplo, el genotipo 1a del VHC. Como otro ejemplo no limitante, el sujeto que va a tratarse está infectado con el genotipo 3 del VHC.

En una realización de este aspecto de la invención, los al menos dos AAD comprenden (i) el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) el Compuesto 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el tratamiento adicionalmente comprende administrar ritonavir al sujeto para mejorar el perfil farmacocinético o la exposición farmacológica del Compuesto 1. El tratamiento puede durar, por ejemplo y sin limitación, no

más de 12 semanas, tal como 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. Preferentemente, el tratamiento dura 12 semanas. El tratamiento también puede durar 8 semanas. El sujeto que va a tratarse puede ser, por ejemplo, un paciente sin tratamiento previo. El sujeto también puede ser un paciente que ha recibido tratamiento, o un no respondedor a interferón (por ejemplo, un respondedor nulo). Preferentemente, el sujeto que va a tratarse está infectado con el genotipo 1 del VHC, por ejemplo, el genotipo 1a del VHC.

En otra realización de este aspecto de la invención, los al menos dos AAD comprenden (i) el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) el Compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (iii) el compuesto 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el tratamiento comprende adicionalmente administrar ritonavir al sujeto para mejorar el perfil farmacocinético o la exposición farmacológica del Compuesto 1. El tratamiento puede durar, por ejemplo y sin limitación, no más de 12 semanas, tal como 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. Preferentemente, el tratamiento dura 12 semanas. El tratamiento también puede durar 8 semanas. El sujeto que va a tratarse puede ser, por ejemplo, un paciente sin tratamiento previo. El sujeto también puede ser un paciente que ha recibido tratamiento previo o un no respondedor a interferón (por ejemplo, un respondedor nulo). Preferentemente, el sujeto que va a tratarse está infectado con el genotipo 1 del VHC, por ejemplo, el genotipo 1a del VHC. Como otro ejemplo no limitante, el sujeto que va a tratarse está infectado con el genotipo 3 del VHC.

En otro aspecto adicional, la presente divulgación proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de infección por VHC, en el que el tratamiento comprende administrar a un sujeto que lo necesita al menos dos AAD y ribavirina durante un tiempo suficiente para conseguir una respuesta virológica sostenida. El tratamiento no incluye la administración de interferón. Puede usarse cualquier combinación AAD descrita en el presente documento. La duración puede ser, por ejemplo, de no más de 8 semanas o preferentemente de no más de 12 semanas.

Un régimen de tratamiento de la presente invención generalmente constituye un régimen de tratamiento completo, es decir, no se pretende un régimen posterior que contenga interferón. Por tanto, un tratamiento o uso descrito en el presente documento generalmente no incluye ningún tratamiento posterior que contenga interferón.

Otras características, objetos y ventajas de la presente divulgación se pondrán de manifiesto

en la siguiente descripción detallada. Deberá entenderse sin embargo que la descripción detallada, aunque se indiquen realizaciones preferidas de la invención, se proporcionan únicamente a modo de ilustración, no limitativa. Para los expertos en la técnica serán obvios diversos cambios y modificaciones dentro del ámbito de la invención a partir de la descripción detallada.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 (comparativa) es una gráfica de superficie en 3-D que ilustra desviaciones de los efectos inhibidores esperados de diversas concentraciones del Compuesto 1 y Compuesto 2 en un ensayo de replicón del VHC del genotipo 1b.

La Figura 2 (comparativa) es una gráfica de contorno que muestra concentraciones en las cuales el Compuesto 1 y el Compuesto 2 presentan interacciones sinérgicas, aditivas o antagonistas en el ensayo de replicón del VHC del genotipo 1b.

La Figura 3 (invención) es una gráfica de superficie en 3-D que ilustra desviaciones de los efectos inhibidores esperados de diversas concentraciones de Compuesto 1 y Compuesto 4 en un ensayo de replicón del VHC del genotipo 1b.

La Figura 4 (invención) es una gráfica de contorno que muestra concentraciones en las cuales el Compuesto 1 y el Compuesto 4 presentan interacciones sinérgicas aditivas o antagónicas en el ensayo de replicón del VHC del genotipo 1b.

La Figura 5A (invención) es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de células que contienen construcciones del replicón del genotipo 1a del VHC que sobreviven después de tres semanas de exposición al agente terapéutico 1, agente terapéutico 2, agente terapéutico 4 o combinaciones de algunos o todos de estos agentes terapéuticos en presencia de G418.

La Figura 5B (invención) es otro gráfico de barras que muestra el porcentaje de supervivencia de células de replicón 1a-H77 cultivadas en presencia de G418, y dos o tres combinaciones AAD, durante aproximadamente tres semanas.

La Figura 5C (invención) representa el efecto del Compuesto 1, Compuesto 4 y una combinación de los mismos en ensayos de reducción de ARN del VHC a largo plazo en líneas celulares de replicón 1a-H77.

La Figura 5D (invención) muestra el efecto del Compuesto 1, Compuesto 4 y una combinación de los mismos en ensayos de reducción de ARN del VHC a largo plazo en líneas celulares de replicón 1b-Con1.

La Figura 6A (comparativa) muestra la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % del porcentaje de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de un régimen de

2-AAD sin ribavirina; los 2 AAD incluyen el Compuesto 1 (en combinación con ritonavir, es decir, el Compuesto 1/r) y el Compuesto 2.

La Figura 6B (invención) ilustra la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % del porcentaje de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de un régimen de 2 AAD sin ribavirina; los 2 AAD incluyen el Compuesto 1 (en combinación con ritonavir, es decir, el Compuesto 1/r) y el Compuesto 4.

La Figura 6C (invención) representa la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % del porcentaje de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de un régimen de 3-AAD sin ribavirina; los 3 AAD incluyen (i) el Compuesto 1 (en combinación con ritonavir, es decir, el Compuesto 1/r), (ii) el Compuesto 2 y (iii) el Compuesto 4.

La Figura 7 (comparativa) muestra el modelo de respuesta a exposición previsto frente al porcentaje observado de sujetos con ARN del VHC menores que un LDD a lo largo del tiempo en el estudio clínico descrito en el Ejemplo 1.

La Figura 8 (comparativa) demuestra el modelo de respuesta a exposición predicho frente al porcentaje observado de sujetos con RVS 12 en el estudio clínico descrito en el Ejemplo 2A.

La Figura 9 (comparativa) muestra la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % de tasas RVS para diferentes duraciones de tratamiento de un régimen de 2-AAD que contiene BMS-790052 y BMS-650032.

La Figura 10 (invención) muestra la mediana predicha de tasas de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de un régimen 3 AAD que contiene el Compuesto 1/r, el Compuesto 4 y PSI-7977.

La Figura 11 (comparativa) muestra la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % del porcentaje de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de un régimen de 1-AAD que contiene PSI-7977 y ribavirina.

La Figura 12 (comparativa) representa la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % del porcentaje de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de un régimen de 2-AAD que contiene daclatasvir (BMS-790052) 60 mg UVD y PSI-7977 400 mg UVD.

La Figura 13 (comparativa) muestra la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % del porcentaje de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de un régimen de 2-AAD que contiene TMC-435 150 mg UVD y PSI-7977 400 mg UVD.

La Figura 14 (comparativa) ilustra la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % del porcentaje de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de un régimen de 2-AAD que contiene danoprevir 100 mg DVD y mericitabina 750 mg DVD.

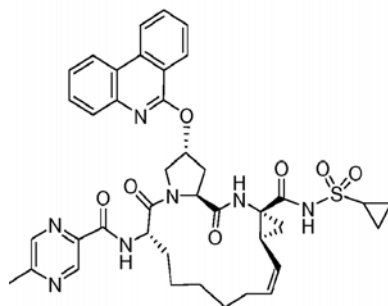
La Figura 15 (comparativa) representa la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % del porcentaje de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de un régimen de 2-AAD que contiene GS-9190 (tegobuvir) 30 mg DVD + GS-9451 200 mg UVD + GS-5885 90 mg UVD.

5 La Figura 16 (comparativa) muestra la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % del porcentaje de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de los siguientes regímenes combinados AAD: (1) GS-9451 200 mg UVD + GS-7977 (PSI-7977) 400 mg UVD; (2) GS-5885 90 mg UVD + GS-7977 (PSI-7977) 400 mg UVD, y (3) GS-9451 200 mg UVD + GS-5885 90 mg UVD + GS-7977 (PSI-7977) 400 mg UVD.

10 La Figura 17 (comparativa) muestra la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % del porcentaje de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de un régimen de 2-AAD que contiene TMC-435 150 mg UVD y daclatasvir (BMS-790052) 60 mg UVD.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 La presente invención relativa al uso de combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de VHC incluye administrar el agente terapéutico 1 a un sujeto.



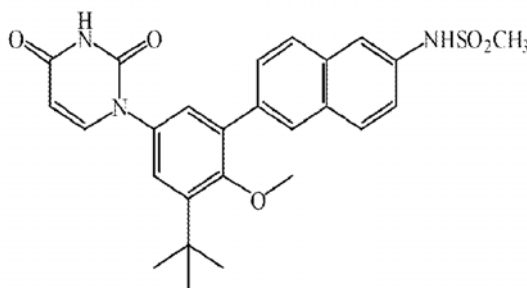
Compuesto 1

El agente terapéutico 1 es el Compuesto 1 o una sal aceptable farmacéuticamente aceptable del mismo. El Compuesto 1 también se conoce como (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, 30 Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-hexadecahidrociclopropa [e] pirrolo [1, 2-a] [1,4] diazaciclopentadecin-14a-carboxamida. El Compuesto 1 es un fuerte inhibidor de proteasa del VHC. La síntesis y formulación del Compuesto 1 se describen la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2010/0144608, en la Solicitud Provisional de 35 Estados Unidos N° de serie 61/339.964 presentada el 10 de marzo del 2010 y en la

Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2011/0312973 presentada el 8 de marzo del 2011. El agente terapéutico 1 incluye diversas sales del Compuesto 1. El agente terapéutico 1 puede administrarse en cualquier cantidad adecuada tal como, por ejemplo, en dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, como alternativa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal. Como ejemplos no limitantes, el agente terapéutico 1 puede administrarse en una cantidad de dosis diaria total de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg, preferentemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, e incluye, aunque sin limitación, por ejemplo, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg y cantidades adecuadas entre estas.

El ritonavir u otro inhibidor del citocromo P-450 preferentemente se coadministra con el agente terapéutico 1 para mejorar el perfil farmacocinético del Compuesto 1.

Las combinaciones de al menos tres AAD de la presente invención pueden incluir el agente terapéutico 2 a un sujeto. El agente terapéutico 2 es el Compuesto 2 o una sal del mismo.



20 Compuesto 2

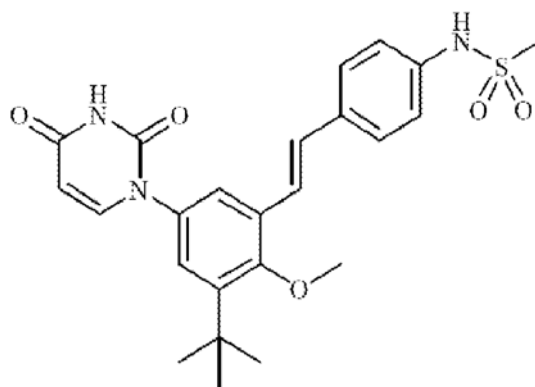
El Compuesto 2 también se conoce como N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il) metanosulfonamida. Como se describe, por ejemplo en la Publicación Internacional N° WO2009/039127, el agente terapéutico 2 incluye diversas sales del Compuesto 2, tal como sales de sodio, sales de potasio, y sales de colina. El agente terapéutico 2 también incluye formas cristalinas del Compuesto 2 y sus sales tales como solvato, hidrato y formas cristalinas libres de disolvente del Compuesto 2 y sus sales. Las composiciones que comprenden el agente terapéutico 2 pueden prepararse como se describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional N° WO2009/039127.

30

El agente terapéutico 2 puede administrarse como un ácido libre, sal o forma cristalina particular del Compuesto 2. En algunas realizaciones, el agente terapéutico 2 se administra como una sal de sodio. El agente terapéutico 2 puede administrarse en cualquier cantidad adecuada tal como, por ejemplo, en dosis de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 5 30 mg/kg. Como ejemplos no limitantes, el agente terapéutico 2 puede administrarse en una cantidad de dosis diaria total de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1800 mg, o de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1600 mg, o de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1800 mg, o de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1600 mg o cualquier cantidad entre estos. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria para el agente terapéutico 2 es de aproximadamente 600 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria para el agente terapéutico 2 es de aproximadamente 800 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria total para el agente terapéutico 2 es de aproximadamente 1200 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria total para el agente terapéutico 2 es de aproximadamente 1600 mg.

15

La combinación de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de VHC puede incluir el agente terapéutico 3 o una sal del mismo a un sujeto. El agente terapéutico 3 es el Compuesto 3 o una sal del mismo.



20

Compuesto 3

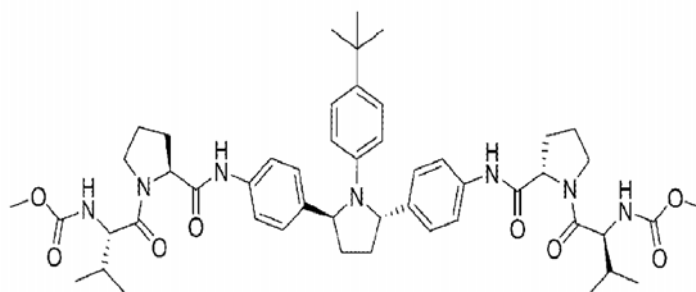
El Compuesto 3 también se conoce como (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil) metanosulfonamida. Como se describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional N° WO2009/039127, el agente terapéutico 3 incluye 25 diversas sales del Compuesto 3, tal como sales de sodio, sales de potasio y sales de colina. El agente terapéutico 3 también incluye formas cristalinas del Compuesto 3 y sus sales tales como solvato, hidrato y formas cristalinas sin disolvente del Compuesto 3 y sus sales. Las



composiciones que comprenden el agente terapéutico 3 pueden prepararse como se describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional N° WO2009/039127.

El agente terapéutico 3 puede administrarse como un ácido libre, sal o una forma cristalina particular del Compuesto 3. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 se administra como una sal de potasio. El agente terapéutico 3 puede administrarse en cualquier cantidad adecuada tal como, por ejemplo, en dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Como ejemplos no limitantes, el agente terapéutico 3 puede administrarse en una cantidad de dosis diaria total de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria total del agente terapéutico 3 es de aproximadamente 300 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria total del agente terapéutico 3 es de aproximadamente 320 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria total del agente terapéutico 3 es de aproximadamente 400 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria total del agente terapéutico 3 es de aproximadamente 600 mg.

La presente invención incluye el agente terapéutico 4 o una sal del mismo a un sujeto. El agente terapéutico 4 es el Compuesto 4 o una sal del mismo.



Compuesto 4

El Compuesto 4 también se conoce como dimetil (2S, 2'S)-1,1'-((2S, 2'S)-2,2'- 4,4'- ((2S, 5S)-1- (4 -terc-butilfenil) pirrolidin-2,5, diil) bis (4,1-fenilen))bis (azanediiil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil)bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil) dicarbamato. El Compuesto 4 puede prepararse como se describe, por ejemplo, en la Publicación de Estados Unidos N° 2010/0317568.

El agente terapéutico 4 puede administrarse como un ácido libre o una forma salina. El agente terapéutico 4 puede administrarse en cualquier cantidad adecuada tal como, por

ejemplo, en dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg. Como ejemplos no limitantes, el agente terapéutico 4 puede administrarse en una cantidad de dosis diaria total de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg o cualquiera de las cantidades entre estas. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria total del agente terapéutico 4 es de aproximadamente 25 mg.

Los al menos dos AAD pueden ser co--administrados con ribavirina, o un profármaco de la misma, en la misma o en distintas composiciones farmacéuticas. La ribavirina puede incluir cualquier forma o formulación adecuada de ribavirina. Formulaciones ejemplares de ribavirina incluyen COPEGUS®, REBETOL® y RIBASPHERE®. Un profármaco ejemplar de ribavirina es taribavirina que tiene el nombre químico de 1-β-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamidina. La ribavirina y la taribavirina pueden administrarse de acuerdo con la administración de ribavirina y taribavirina bien conocida en la técnica. En algunas realizaciones, COPEGUS® o REBETOL® se administran en una cantidad de dosificación diaria de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1500 mg en una dosis o en dosis divididas. En algunas realizaciones, COPEGUS® o REBETOL® se administran en una cantidad de dosificación diaria de aproximadamente 800 mg. En algunas realizaciones, REBETOL® se administra en una cantidad de dosificación diaria de aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones, COPEGUS® o REBETOL® se administran en una cantidad de dosificación diaria de aproximadamente 1200 mg. En algunas realizaciones, REBETOL® se administra en una cantidad de dosificación diaria de aproximadamente 1400 mg. Las dosificaciones adecuadas de ribavirina dependen del peso del sujeto, por ejemplo, aproximadamente 1000-1200 mg. Las dosificaciones diarias totales adecuadas de ribavirina incluyen, pero sin limitación, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1400 mg al día, como alternativa de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1400 mg al día, como alternativa de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1200 mg, como alternativa de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg.

El tratamiento actual de referencia (SOC) para el tratamiento del VHC incluye un ciclo de tratamiento de interferón, por ejemplo, interferón pegilado (por ejemplo, interferón-alfa-2a pegilado o interferón-alfa-2b pegilado, tal como PEGASYS de Roche, o PEG-INTRON de Schering-Plough) y el fármaco antiviral ribavirina (por ejemplo, COPEGUS de Roche,

REBETOL de Schering-Plough o RIBASPHERE de Three Rivers Pharmaceuticals). El tratamiento frecuentemente dura 24-48 semanas, dependiendo del genotipo del virus de la hepatitis C. Otros interferones incluyen, pero sin limitación, interferón-alfa-2a (por ejemplo, Roferon-A de Roche), interferón-alfa-2b (por ejemplo, Intron-A de Schering-Plough) e

5 interferón alfacon-1 (interferón consenso) (por ejemplo, Infergen de Valeant). Menos del 50 % de los pacientes con infección crónica del VHC con el virus del genotipo 1 responden a esta terapia. Además, la terapia con interferón tiene muchos efectos secundarios que obstaculizan el cumplimiento por parte del paciente y da como resultado un abandono prematuro del tratamiento.

10

El tratamiento basado en interferón/ribavirina puede ser físicamente extenuante y puede conducir a una discapacidad temporal en algunos casos. Una proporción sustancial de pacientes padecerá una multitud de efectos secundarios que varían de un síndrome “de tipo gripal” (el más común, padecido durante algunos días después de inyección semanal de

15 interferón) a efectos adversos graves incluyendo anemia, acontecimientos cardiovasculares y problemas psiquiátricos tales como suicidio o ideas suicidas. Esto último se agrava por el estrés fisiológico general padecido por los pacientes. La ribavirina también tiene diversos efectos secundarios, incluyendo anemia, alta cantidad de píldoras (por ejemplo, 5-6 píldoras al día divididas DVD) y teratogenicidad limitando el uso en mujeres en edad reproductora.

20

La combinación de agentes antivirales de acción directa (AAD) de la presente invención proporciona un tratamiento eficaz de infección por VHC sin el uso de interferón y durante un período de tiempo más corto, de tal manera que la duración del tratamiento no supera las doce semanas, como alternativa no más de once semanas, como alternativa no más de diez

25 semanas, como alternativa no más de nueve semanas, ó alternativamente no más de ocho semanas.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de infección por VHC en un

30 sujeto que comprende administrar al menos dos AAD con ribavirina en ausencia de interferón durante un tiempo no superior a doce semanas, como alternativa no más de ocho semanas. Dicho de otra manera, las combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) excluyen el interferón, o el sujeto no recibe interferón durante el tratamiento. Los al menos dos AAD pueden coadministrarse o pueden administrarse independientemente (con

35 la misma o diferentes dosificaciones diferentes) y pueden administrarse una vez al día,

como alternativa dos veces al día, como alternativa tres veces al día.

En algunas realizaciones, las combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para su uso en el tratamiento del VHC comprenden administración diaria de dos o más AAD, en el que un primer AAD puede administrarse una vez al día, dos veces al día o tres veces al día, y un segundo AAD puede administrarse una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día. En algunas realizaciones, puede administrarse un tercer AAD una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. Los AAD pueden coadministrarse o administrarse en diferentes tiempos o frecuencias. Preferentemente, la combinación de al menos dos AAD y ribavirina se administran en cantidades eficaces para proporcionar una medición deseada de eficacia en el sujeto. Preferentemente, el tratamiento tiene efectos secundarios reducidos en comparación con los tratamientos que contienen interferón.

Para expresar la eficacia de las combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para su uso en el tratamiento del VHC pueden usarse diversas mediciones. Una de estas mediciones es la respuesta virológica rápida (RVR) que significa que el VHC es indetectable en el sujeto después de 4 semanas de tratamiento, por ejemplo, después de 4 semanas de administración de dos o más de los AAD y ribavirina. Otra medida es la respuesta virológica temprana (RVT), lo que significa que el sujeto tiene una reducción  $> 2\log_{10}$  en carga viral después de 12 semanas de tratamiento. Otra medida es la RVT completa (RVTc), lo que significa que el VHC es indetectable en el suero del sujeto después de 12 semanas de tratamiento. Otra medida es la RVR ampliada (RVRa), lo que significa que se consigue RVR y RVTc, es decir, el VHC es indetectable a las 4 y 12 semanas. Otra medida es la presencia o ausencia de virus detectable al final de la terapia (FDT). Otra medida es (RVS), que, como se usa en el presente documento, significa que el virus es indetectable al final de la terapia y durante al menos 8 semanas después del final de la terapia (RVS8); preferentemente, el virus es indetectable al final de la terapia y durante al menos 12 semanas después del final de la terapia (RVS12); más preferentemente, el virus es indetectable al final de la terapia y durante al menos 16 semanas después del final de la terapia (RVS16); y muy preferentemente, el virus es indetectable al final de la terapia y durante al menos 24 meses después del final de la terapia (RVS24). La RVS24 a menudo se considera una definición funcional de curación; y una tasa elevada de RVS a menos de 24 semanas después al tratamiento (por ejemplo, RVS8 o RVS12) puede ser predictiva de una alta tasa de RVS24. Del mismo modo, una tasa alta de RVS a menos de 12 semanas después del tratamiento (por ejemplo, RVS4 o RVS8) puede ser predictiva de una alta tasa

de RVS8. Una alta tasa de FDT (por ejemplo, a la semana 8 o semana 12) también puede ser indicativa de una tasa de RVS12 o RVS24 significativa.

En algunas realizaciones, las cantidades de dos o más AAD y ribavirina, y/o la duración del régimen de tratamiento de los dos o más AAD y ribavirina, son eficaces para proporcionar una RVR en un sujeto, una RVT en un sujeto, una RVTc en un sujeto, una RVRe en un sujeto, o una ausencia de virus detectable al FDT en un sujeto. En algunas combinaciones de AAD comprenden tratar una población de sujetos que padecen infección por VHC (por ejemplo, en sujetos sin tratamiento previo), y el tratamiento comprende administrar al menos dos AAD y ribavirina a los sujetos durante un tiempo no mayor de 12 semanas, o durante otro tiempo descrito en el presente documento, en el que los al menos dos AAD y la ribavirina se administran a los sujetos en cantidades eficaces para proporcionar una RVS (por ejemplo, RVS después de 8 semanas post-tratamiento, o una RVS después de 24 semanas posteriores al tratamiento) en al menos aproximadamente el 70 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 75 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 80 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 85 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 90 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 95 % de la población, como alternativa aproximadamente el 100 % de la población. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende tratar una población de sujetos que han experimentado IFN (por ejemplo, no respondedores a interferón) que tienen infección por VHC y el tratamiento comprende administrar al menos dos AAD y ribavirina a los sujetos durante un tiempo no mayor de 12 semanas o durante otro tiempo descrito en el presente documento, en el que al menos dos AAD y ribavirina se administran a los sujetos en cantidades eficaces para proporcionar una RVS (por ejemplo, una RVS después de 8 semanas post-tratamiento o una RVS después de 24 semanas post-tratamiento) en al menos aproximadamente el 50 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 55 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 60 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 65 % de la población. En otras realizaciones, la cantidad de los AAD y ribavirina y la duración del tratamiento son eficaces para proporcionar una o más de una RVS (por ejemplo, RVS después de 8 semanas post-tratamiento o una RVS después de 24 semanas post-tratamiento), y una RVR, una RVT, una RVTc y, una RVRe, o una ausencia de virus detectable a un FDT, en al menos aproximadamente el 50 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 55 %, en al menos aproximadamente el 60 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 65 % de la población, como

alternativa al menos aproximadamente el 70 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 75 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 80 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 85 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 90 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 95 % de la población, como alternativa aproximadamente el 100 % de la población. Por ejemplo, la presente invención comprende administrar al menos dos AAD y ribavirina en cantidades eficaces y durante un tiempo para proporcionar una RVS (por ejemplo, RVS después de 8 semanas post-tratamiento o una RVS después de 24 semanas post-tratamiento) en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una RVS (por ejemplo, RVS después de 8 semanas post-tratamiento o RVS después de 24 semanas post-tratamiento) en al menos aproximadamente el 50 % de la población, como alternativa al menos aproximadamente el 55 % de la población, en al menos aproximadamente el 60 % de la población, preferentemente en al menos aproximadamente el 65 % de la población, preferentemente en al menos aproximadamente el 70 % de la población, preferentemente al menos aproximadamente el 75 % de los pacientes tratados por dicho tratamiento descrito más preferentemente en al menos el 80 % de la población y muy preferentemente en al menos aproximadamente el 90 % de los pacientes que van a tratarse. En algunas realizaciones, un tratamiento para la presente invención proporciona una RVR o un nivel indetectable de ARN del VHC en la corriente sanguínea a las cuatro (4) semanas de tratamiento (preferentemente además de una RVS).

Se descubrió inesperadamente que un tratamiento sin interferón usando una combinación de dos o más AAD, junto con ribavirina, y durante un tiempo no superior a 12 semanas, podría conseguir una RVS significativa. En muchos casos, dicho tratamiento puede conseguir una RVS en al menos aproximadamente el 75 % de los pacientes y en algunos casos, dicho tratamiento puede conseguir una RVS en al menos aproximadamente el 85 % de los pacientes, y en determinados casos, dicho tratamiento puede conseguir una RVS en al menos aproximadamente el 90 % de los pacientes. También fue sorprendente que dicho tratamiento pudiese conseguir una supresión viral significativa incluso a las 4 semanas del tratamiento. En algunas realizaciones, el tratamiento sin interferón usando una combinación de dos o más AAD junto con ribavirina y durante un tiempo no superior a 12 semanas, podría conseguir una RVS significativa en no respondedores a interferón, por ejemplo, el tratamiento podía conseguir una RVS en al menos aproximadamente el 50 % de los pacientes en la población no respondedora a interferón, preferentemente al menos aproximadamente el 60 % de los pacientes en la población no respondedora a interferón,

más preferentemente al menos aproximadamente el 65 % de los pacientes en la población no respondedora a interferón.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona la combinación de al menos dos AAD para el tratamiento de infección por VHC que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de dos o más AAD, junto con una cantidad eficaz de ribavirina. El tratamiento dura 8 semanas y no incluye la administración de ningún interferón. Los AAD y la ribavirina pueden administrarse a la misma frecuencia o a diferentes dosificaciones de frecuencia. El paciente que va a tratarse puede ser un paciente sin tratamiento previo, un paciente que se ha tratado, incluyendo, pero sin limitación, un paciente que ha sufrido una recaída, un respondedor parcial a interferón, un no respondedor a interferón (por ejemplo, un respondedor nulo) o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado con el genotipo 1 del VHC, tal como el genotipo 1a del VHC o el genotipo 1b del VHC; o el genotipo 2 o 3 del VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos del VHC. Los AAD pueden administrarse aproximadamente al mismo tiempo o en diferentes momentos y pueden formularse en una sola formulación o formularse en diferentes composiciones. De acuerdo con una realización de la presente invención, la combinación de dos o más AAD es una combinación del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 4 (o una sal del mismo). El Compuesto 1 (o una sal del mismo) puede co-formularse con ritonavir. En un ejemplo adicional, la combinación de dos o más AAD es una combinación del Compuesto 1 (o una sal del mismo), el Compuesto 2 (o una sal del mismo) y el Compuesto 4 (o una sal del mismo). El Compuesto 1 (o una sal del mismo) puede co-formularse con ritonavir. En otro ejemplo adicional, la combinación de dos o más AAD incluye PSI-7977, el Compuesto 1 (con ritonavir), y el Compuesto 4. En otro ejemplo de la presente invención, el tratamiento comprende administrar 100 o 200 mg del Compuesto 1 junto con 100 mg de ritonavir una vez al día, y 25 mg del Compuesto 4 una vez al día. En otro ejemplo de la presente invención, el tratamiento o comprende administrar 100 o 150 mg del Compuesto 1 junto con 100 mg de ritonavir una vez al día, 25 mg del Compuesto 4, una vez al día, y 400 mg del Compuesto 2 dos veces al día. La ribavirina puede administrarse basándose en el peso del paciente y en muchos casos, de 1000 a 1200 mg dividido en dos veces al día. Otros AAD pueden también incluirse en un régimen de tratamiento de acuerdo con este aspecto de la invención. De acuerdo con una realización de la presente invención, pueden usarse 250 mg DVD para el Compuesto 2 en lugar de 400 mg DVD; se descubrió inesperadamente que aumentando la cantidad del aglutinante (por ejemplo, copovidona) en

una formulación sólida del Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), la biodisponibilidad del Compuesto 2 (o dicha sal) puede mejorarse significativamente de modo que 250 mg de Compuesto 2 (o dicha sal) en la formulación mejorada fue bioequivalente a 400 mg del Compuesto 2 (o dicha sal) en la formulación original.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento del VHC que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de dos o más AAD, junto con una cantidad eficaz de ribavirina. El tratamiento dura 12 semanas y no incluye la administración de ningún interferón. Los AAD y la ribavirina pueden administrarse a la misma o a una diferente frecuencia de dosificación. El paciente que va a tratarse puede ser un paciente sin tratamiento previo, un paciente que se ha tratado, incluyendo, pero sin limitación, un paciente que ha sufrido una recaída, un respondedor parcial a interferón, un no respondedor a interferón (por ejemplo, un respondedor nulo) o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado con, el genotipo 1 del VHC, tal como el genotipo 1a del VHC o genotipo 1b del VHC; o el genotipo 2 o 3 del VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos del VHC. Los AAD pueden administrarse aproximadamente al mismo tiempo o a diferentes tiempos y pueden co-formularse en una sola formulación o formularse en composiciones diferentes. En un ejemplo de la presente invención, la combinación de dos o más AAD es una combinación del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 4 (o una sal del mismo). El Compuesto 1 (o una sal del mismo) puede co-formularse con ritonavir. En un ejemplo adicional, la combinación de dos o más AAD es una combinación del Compuesto 1 (o una sal del mismo), el Compuesto 2 (o una sal del mismo) y el Compuesto 4 (o una sal del mismo). El Compuesto 1 (o una sal del mismo) puede co-formularse con ritonavir. En otro ejemplo de la presente invención, el tratamiento comprende administrar 100 o 200 mg del Compuesto 1 junto con 100 mg de ritonavir una vez al día, y 25 mg del Compuesto 4 una vez al día. En otro ejemplo, el tratamiento comprende administrar 100 o 150 mg del Compuesto 1 junto con 100 mg de ritonavir una vez al día, 25 mg del Compuesto 4 una vez al día y 400 mg del Compuesto 2 dos veces al día. La ribavirina puede administrarse basándose en el peso del paciente y en muchos casos dividida de 1000 a 1200 mg dos veces al día. Otros AAD también pueden incluirse en un régimen de tratamiento de acuerdo con este aspecto de la invención.

35



En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento del VHC que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de dos o más AAD, junto con una cantidad eficaz de ribavirina. El tratamiento dura 11 semanas y no incluye la administración de ningún interferón. Los AAD y la ribavirina pueden administrarse a la misma o a una diferente frecuencia de dosificación. El paciente que va a tratarse puede ser un paciente sin tratamiento previo, un paciente que se ha tratado incluyendo, pero sin limitación, un paciente que ha sufrido una recaída, un respondedor parcial a interferón, un no respondedor a interferón (por ejemplo, un respondedor nulo) o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado con, el genotipo 1 del VHC, tal como el genotipo 1a del VHC o genotipo 1b del VHC; o el genotipo 2 o 3 del VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos del VHC. Los AAD pueden administrarse aproximadamente al mismo tiempo o a diferentes tiempos y pueden co-formularse en una sola formulación o formularse en composiciones diferentes. En un ejemplo, la combinación de dos o más AAD es una combinación del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 4 (o una sal del mismo). El Compuesto 1 (o una sal del mismo) puede co-formularse con ritonavir. En un ejemplo adicional, la combinación de dos o más AAD es una combinación del Compuesto 1 (o una sal del mismo), el Compuesto 2 (o una sal del mismo) y el Compuesto 4 (o una sal del mismo). El Compuesto 1 (o una sal del mismo) puede co-formularse con ritonavir. En otro ejemplo adicional, el tratamiento comprende administrar 100 o 200 mg del Compuesto 1 junto con 100 mg de ritonavir una vez al día, y 25 mg del Compuesto 4 una vez al día. En otro ejemplo, el tratamiento comprende administrar 100 o 150 mg del Compuesto 1 junto con 100 mg de ritonavir una vez al día, 25 mg del Compuesto 4 una vez al día y 400 mg del Compuesto 2 dos veces al día. La ribavirina puede administrarse basándose en el peso del paciente y en muchos casos dividida de 1000 a 1200 mg dos veces al día. Otros AAD también pueden incluirse en un régimen de tratamiento de acuerdo con este aspecto de la invención.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento del VHC que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de dos o más AAD, junto con una cantidad eficaz de ribavirina. El tratamiento dura 10 semanas y no incluye la administración de ningún interferón. Los AAD y la ribavirina pueden administrarse a la misma o a una diferente frecuencia de dosificación. El paciente que va a tratarse puede

ser un paciente sin tratamiento previo, a un paciente que se ha tratado incluyendo, pero sin limitación, un paciente que ha sufrido una recaída, un respondedor parcial a interferón, un no respondedor a interferón (por ejemplo, un respondedor nulo) o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado con el genotipo 1, tal como el genotipo 5 1a o genotipo 1b del VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la invención también puede ser eficaz contra otros genotipos del VHC. Los AAD pueden administrarse aproximadamente al mismo tiempo o a diferentes tiempos y pueden co-formularse en una sola formulación o formularse en composiciones diferentes. En un ejemplo, la combinación de dos o más AAD es una combinación del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el 10 Compuesto 4 (o una sal del mismo). El Compuesto 1 (o una sal del mismo) puede co-formularse con ritonavir. En un ejemplo adicional, la combinación de dos o más AAD es una combinación del Compuesto 1 (o una sal del mismo), el Compuesto 2 (o una sal del mismo) y el Compuesto 4 (o una sal del mismo). El Compuesto 1 (o una sal del mismo) puede co-formularse con ritonavir. En otro ejemplo adicional, el tratamiento comprende administrar 15 100 o 200 mg del Compuesto 1 junto con 100 mg de ritonavir una vez al día, y 25 mg del Compuesto 4 una vez al día. En otro ejemplo, el tratamiento comprende administrar 100 o 150 mg del Compuesto 1 junto con 100 mg de ritonavir una vez al día, 25 mg del Compuesto 4 una vez al día y 400 mg del Compuesto 2 dos veces al día. La ribavirina puede administrarse basándose en el peso del paciente y en muchos casos dividida de 1000 a 20 1200 mg dos veces al día. Otros AAD también pueden incluirse en un régimen de tratamiento de acuerdo con este aspecto de la invención.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento del VHC que comprende 25 administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de dos o más AAD, junto con una cantidad eficaz de ribavirina. El tratamiento dura 9 semanas y no incluye la administración de ningún interferón. Los AAD y la ribavirina pueden administrarse a la misma o a una diferente frecuencia de dosificación. El paciente que va a tratarse puede ser un paciente sin tratamiento previo, a un paciente que se ha tratado, incluyendo, pero sin 30 limitación, un paciente que ha sufrido una recaída, un respondedor parcial a interferón, un no respondedor a interferón (por ejemplo, un respondedor nulo) o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado con el genotipo 1, tal como el genotipo 1a del VHC o genotipo 1b del VHC; o el genotipo 2 o 3 del VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos del VHC. 35 Los AAD pueden administrarse aproximadamente al mismo tiempo o a diferentes tiempos y

pueden co-formularse en una sola formulación o formularse en composiciones diferentes. En otro ejemplo más, la combinación de dos o más AAD es una combinación del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 4 (o una sal del mismo). El Compuesto 1 (o una sal del mismo) puede co-formularse con ritonavir. En un ejemplo adicional, la combinación de dos o más AAD es una combinación del Compuesto 1 (o una sal del mismo), el Compuesto 2 (o una sal del mismo) y el Compuesto 4 (o una sal del mismo). El Compuesto 1 (o una sal del mismo) puede co-formularse con ritonavir.

En otro ejemplo adicional, el tratamiento comprende administrar 100 o 200 mg del Compuesto 1 junto con 100 mg de ritonavir una vez al día, y 25 mg del Compuesto 4 una vez al día. En otro ejemplo, el tratamiento comprende administrar 100 o 150 mg del Compuesto 1 junto con 100 mg de ritonavir una vez al día, 25 mg del Compuesto 4 una vez al día y 400 mg del Compuesto 2 dos veces al día. La ribavirina puede administrarse basándose en el peso del paciente y en muchos casos dividida de 1000 a 1200 mg dos veces al día. Otros AAD también pueden incluirse en un régimen de tratamiento de acuerdo con este aspecto de la invención.

Las realizaciones de la presente invención como se describe en el presente documento pueden usarse para tratar un paciente sin tratamiento previo o un paciente ya tratado. Los pacientes que ya han sido tratados incluyen no respondedores a interferón, respondedores parciales (pacientes cuyos niveles de ARN del VHC disminuyeron pero nunca fueron no detectables) y pacientes que sufrieron recaída (pacientes que consiguieron niveles indetectables de ARN del VHC durante terapia pero sufrieron efecto rebote). Las realizaciones de la presente invención también pueden usarse para tratar pacientes que no eran candidatos para el tratamiento con interferón. Los pacientes que no son candidatos para el tratamiento con interferón incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes grupos: pacientes intolerantes a interferón, pacientes que rechazan tomar el tratamiento de interferón, pacientes con afecciones médicas que los excluyen de tomar interferón y pacientes que tienen un riesgo aumentado de efectos secundarios o infección tomando interferón.

En algunas realizaciones, se administra un inhibidor del citocromo P-450, por ejemplo, ritonavir, en la misma composición o en composiciones farmacéuticas individuales, con el inhibidor de proteasa (por ejemplo, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo)) para mejorar el perfil farmacocinético. Un inhibidor del citocromo P450 reduce el

metabolismo de algunos inhibidores de proteasa, tal como el Compuesto 1, mejorando por lo tanto el perfil farmacocinético y la biodisponibilidad del inhibidor de proteasa, por ejemplo el Compuesto 1. Más preferentemente, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se co-formula con ritonavir en la misma forma de dosificación. Otros  
5 inhibidores del citocromo P450, tales como cobicistat, también pueden administrarse en lugar de ritonavir, para mejorar el perfil farmacocinético del Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

Los inhibidores del citocromo P450, tal como ritonavir, pueden co-administrarse con los  
10 AAD, secuencial o simultáneamente, en la misma o en diferentes composiciones. En algunas realizaciones, los inhibidores del citocromo P450 se administran para mejorar el perfil farmacocinético de al menos uno de los AAD. Sin querer ligarse a ninguna teoría, un inhibidor del citocromo P450 también puede reducir el desarrollo de cepas resistentes del VHC cuando se co-administran con un AAD, proporcionando por lo tanto la eficacia de un  
15 tratamiento más corto. En algunas realizaciones, el ritonavir se co-administra con el agente terapéutico 1. En algunas realizaciones, el ritonavir se co-administra con el agente terapéutico 1 en las mismas composiciones.

En algunos ejemplos, la presente invención proporciona combinaciones de agentes  
20 antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de la infección por VHC que comprende administrar al menos un inhibidor de proteasa y al menos un inhibidor de polimerasa del VHC con ribavirina en un ciclo de tratamiento de no más de, o menos de, ocho semanas en ausencia de interferón. En acuerdo con la invención, el inhibidor de proteasa del VHC es el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de infección por VHC sin el uso de interferón, comprendiendo el tratamiento administrar un inhibidor de proteasa del VHC, es decir el agente terapéutico 1, con al menos un inhibidor de NS5A del VHC a un  
30 paciente que necesite dicho tratamiento. En acuerdo con la invención, el inhibidor de NS5A es el agente terapéutico 4.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona combinaciones de agentes  
35 antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de infección por VHC sin el uso de interferón, comprendiendo la administración de al menos tres AAD y ribavirina a un

sujeto durante no más de 8 semanas sin la administración de interferón. Los al menos tres AAD pueden ser al menos un inhibidor de proteasa, al menos un inhibidor de polimerasa del VHC y al menos un inhibidor de NS5A. En una realización preferida, el al menos un inhibidor de proteasa es el agente terapéutico 1, el al menos un inhibidor de polimerasa es el agente terapéutico 2 y el al menos un inhibidor de NS5A es el agente terapéutico 4.

Los inhibidores de proteasa del VHC preferidos incluyen, pero sin limitación, el agente terapéutico 1, telaprevir (Vertex), boceprevir (Merck), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), GS-9451 (Gilead) y BMS-650032 (BMS). Otros inhibidores de proteasa adecuados incluyen, pero sin limitación, ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), BMS-650032 (BMS), danoprevir (G7227/ITMN-191, Roche), GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), M-5172 (Merck), narlaprevir (Schering-Plough Corp), PHX-1766 (Phenomix), TMC-435 (Tibotec), vaniprevir (MK-7009, Merck), VBY708 (Virobay), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex), o una combinación de los mismos.

Los inhibidores no nucleosídicos de polimerasa del VHC preferidos para uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, el agente terapéutico 2, el agente terapéutico 3, GS-9190 (Gilead), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), y VX-222 (VCH-222) (Vertex y ViraChem). Los inhibidores nucleotídicos de polimerasa del VHC preferidos incluyen, pero sin limitación, PSI-7977 (Pharmasset), y PSI-938 (Pharmasset). Otros ejemplos adecuados y no limitantes de inhibidores de polimerasa del VHC adecuados incluyen ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex y ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-759 (Vertex), GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), GSK625433 (GlaxoSmithKline), BCX-4678 (BioCryst), ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex), ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex), o una combinación de los mismos. Un inhibidor de polimerasa puede ser un inhibidor nucleosídico de polimerasa, tal como GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex), ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex), o una combinación de los mismos. Un inhibidor de polimerasa también puede ser un inhibidor no nucleosídico de polimerasa, tal como PF-00868554 (Pfizer), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer

Ingelheim), BMS-791325 (BMS), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex y ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex y ViraChem), VX-759 (Vertex) o una combinación de los mismos.

5

Los inhibidores de NS5A preferidos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, el agente terapéutico 4, BMS-790052 (BMS) y GS-5885 (Gilead). Los ejemplos no limitantes de inhibidores de NS5A adecuados incluyen GSK62336805 (GlaxoSmithKline), ACH-2928 (Achillion), AZD2836 (Astra-Zeneca), AZD7295 (Astra-Zeneca), BMS-790052 (BMS), BMS-824393 (BMS), GS-5885 (Gilead), PPI-1301 (Presidio), PPI-461 (Presidio) A-831 (Arrow Therapeutics), A-689 (Arrow Therapeutics) o una combinación de los mismos.

10

Ejemplos no limitantes de inhibidores de ciclofilina adecuados incluyen alisporovir (Novartis y Debiopharm), NM-81 1 (Novartis), SCY-635 (Scynexis), o una combinación de los mismos.

15

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de entrada del VHC adecuados para su uso en el tratamiento de VHC de la presente divulgación incluyen ITX-4520 (iTherx), ITX-5061 (iTherx), o una combinación de los mismos.

20

Los ejemplos específicos de otros agentes AAD que son adecuados para las combinaciones presentes incluyen, pero sin limitación, AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (inhibidor de NS5A), A-689 (Arrow Therapeutics) (inhibidor de NS5A), INX08189 (Inhibitex) (inhibidor de polimerasa), ITMN-191 (Intermune/Roche) (inhibidor de NS3/4A proteasa), VBY-376 (inhibidor de proteasa) (Virobay), ACH-1625 (Achillion, inhibidor de proteasa), IDX136 (Idenix, inhibidor de proteasa), IDX316 (Idenix, inhibidor de proteasa), VX-813 (Vertex), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec), ITMN-191 (Intermune, Roche), MK-7009 (Merck), IDX-PI (Novartis), R7128 (Roche), PF-868554 (Pfizer) (inhibidor no nucleosídico de polimerasa), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Idenix), IDX-375 (Idenix, inhibidor de polimerasa NS5B), PPI-461 (Presidio), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), CTS-1027 (Conatus), GS-9620 (Gilead), PF-4878691 (Pfizer), RO5303253 (Roche), ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex), ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex), GSK62336805 (GlaxoSmithKline) o una combinación de los mismos.

25

30

En otro aspecto, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para su uso en el tratamiento de pacientes con infección por VHC. El

35

tratamiento comprende administrar a dicho paciente una combinación de al menos 2 AAD y ribavirina durante no más de 12 semanas (por ejemplo, siendo la duración de 12 semanas), preferentemente no más de 8 semanas (por ejemplo, siendo la duración de 8 semanas), en el que el tratamiento no incluye la administración de interferón. La combinación comprende el agente terapéutico 1, agente terapéutico 2, agente terapéutico 4 y ribavirina. En algunas realizaciones, el paciente está infectado con el genotipo 1 del VHC, tal como el genotipo 1a. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos del VHC. La duración del tratamiento puede ser no más de 12 semanas, incluyendo pero sin limitación, no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferentemente no más de 8 semanas o siendo la duración de 8 semanas. El agente terapéutico 1, el agente terapéutico 2 y el agente terapéutico 4 pueden proporcionarse en cantidades eficaces para proporcionar una RVS (por ejemplo, una RVS8, RVS12, RVS16 o RVS24) después de una duración de tratamiento de no más de 12 semanas, preferentemente no más de 8 semanas. La dosificación diaria total del agente terapéutico 1 puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, de aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 300 mg. El agente terapéutico 2 puede administrarse con el agente terapéutico 1 administrándose el agente terapéutico 1 o cualquiera de las dosificaciones descritas anteriormente. La dosificación diaria total del agente terapéutico 2 puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, de aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg o aproximadamente 1.000 mg. El agente terapéutico 4 puede proporcionarse en combinación con el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 2 en el que el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 2 se administran en cualquier combinación de las dosificaciones para el agente terapéutico 1 y agente terapéutico 2 descritos anteriormente. El agente terapéutico 4 puede proporcionarse en combinación con el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 2 en una dosis diaria total del agente terapéutico 4 de una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 350 mg, preferentemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 300 mg, más preferentemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg. La dosificación

diaria total del agente terapéutico 4 puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, de aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg o aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, el ritonavir puede co-administrarse o administrarse individualmente con el agente terapéutico 1. Las dosificaciones adecuadas de ritonavir incluyen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg al día, preferentemente de aproximadamente 100 mg al día. Adecuadamente, la ribavirina puede administrarse junto con el agente terapéutico 1, agente terapéutico 2 y agente terapéutico 4 en el que el agente terapéutico 1, agente terapéutico 2 y agente terapéutico 4 se administran en cualquier combinación de las dosificaciones descritas anteriormente. Las dosificaciones diarias totales adecuadas de la ribavirina pueden basarse en el peso del paciente e incluyen, pero sin limitación de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente de 1000 mg al día para un paciente < 75 kg o aproximadamente 1200 mg al día para un paciente  $\geq$  75 kg. Adecuadamente, en algunas realizaciones, el paciente puede ser un paciente sin tratamiento previo, un paciente que ha recibido tratamiento o un no respondedor a interferón.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona las combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para su uso en el tratamiento de pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC, tal como 1a o 1b. El tratamiento comprende administrar a dicho paciente una combinación de al menos 2 AAD y ribavirina durante no más de 12 semanas (por ejemplo, siendo la duración de 12 semanas), preferentemente no más de 8 semanas (por ejemplo, siendo la duración de 8 semanas), en el que el tratamiento no incluye la administración de interferón. La combinación comprende el agente terapéutico 1, agente terapéutico 4 y ribavirina. Los pacientes con infección del genotipo 1a o 1b pueden tratarse con una combinación de al menos 2 AAD sin interferón en el que al menos los dos AAD incluyen el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 con ribavirina. El agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una RVS (por ejemplo, una RVS8, RVS12, RVS16 o RVS24) en una duración de tratamiento de no más de 12 semanas, preferentemente no más de 8 semanas. Los pacientes pueden ser pacientes sin tratamiento previo o pacientes que han recibido tratamiento previo. La duración del tratamiento puede no ser mayor de 12 semanas, incluyendo pero sin limitación, no más de 11 semanas, no más



de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferentemente no más de 8 semanas o siendo la duración de 8 semanas. La dosificación diaria total del agente terapéutico 1 puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg o aproximadamente 300 mg. El agente terapéutico 4 puede administrarse junto con el agente terapéutico 1, en el que el agente terapéutico 1 se administra en cualquiera de las dosificaciones descritas anteriormente. El agente terapéutico 4 puede proporcionarse en combinación con el agente terapéutico 1 en una dosis diaria total del agente terapéutico 4 de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg. La dosificación diaria total del agente terapéutico 4 puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, de aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg o aproximadamente 350 mg. En algunas realizaciones, el ritonavir puede co-administrarse o administrarse individualmente con el agente terapéutico 1. Las dosificaciones adecuadas de ritonavir incluyen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg al día, preferentemente aproximadamente 100 mg al día. En realizaciones adecuadas, el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 se administran una vez al día. Adecuadamente, la ribavirina puede administrarse junto con el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 administrándose el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 en cualquier combinación de las dosificaciones adecuadas detalladas anteriormente. Las dosificaciones diarias totales adecuadas de la ribavirina pueden basarse

en el peso del paciente e incluyen, pero sin limitación, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 1000 mg al día para un paciente < 75 kg o aproximadamente 1200 mg para un paciente  $\geq$  75 kg.

5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para su uso en el tratamiento de pacientes con infección por VHC. El tratamiento comprende administrar a dicho paciente una combinación de al menos 2 AAD y ribavirina durante no más de 12 semanas (por ejemplo, siendo la duración de 12 semanas), preferentemente no más de 8 semanas (por ejemplo, siendo la duración de 8 semanas), en el que el tratamiento no incluye la administración de interferón. La combinación comprende el agente terapéutico 1, agente terapéutico 4 y ribavirina. Los pacientes pueden ser pacientes sin tratamiento previo o pacientes que ya se han tratado previamente. El tratamiento puede administrarse durante un tiempo no mayor de 12 semanas, incluyendo pero sin limitación, no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, 15 no más de 9 semanas, pero preferentemente no más de 8 semanas o siendo la duración de 8 semanas. El paciente puede tener el genotipo 1 del VHC, tal como genotipo 1a a 1b del VHC. En otras realizaciones, el paciente puede tener el genotipo 1b del VHC. En otras realizaciones, se contempla tratar otros genotipos del VHC. La dosificación diaria total del agente terapéutico 1 puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, de aproximadamente 100 20 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, 25 aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg o aproximadamente 300 mg. El agente terapéutico 4 puede administrarse junto con el agente terapéutico 1 en cualquiera de las dosificaciones descritas anteriormente. El agente terapéutico 4 puede proporcionarse en solitario o en combinación con el agente terapéutico 1. La dosificación diaria total del agente terapéutico 4 puede ser, pero sin limitación, por 30 ejemplo, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 120 mg, 35 aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg,

aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg,  
aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg,  
aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg,  
aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg,  
5 aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg,  
aproximadamente 310 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg,  
aproximadamente 340 mg o aproximadamente 350 mg. En algunas realizaciones, el ritonavir  
puede co-administrarse o administrarse individualmente con el agente terapéutico 1. Las  
dosificaciones adecuadas de ritonavir incluyen de aproximadamente 50 mg a  
10 aproximadamente 400 mg al día, preferentemente aproximadamente 100 mg al día. En  
realizaciones adecuadas, el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 se administran  
una vez al día. En algunas realizaciones, el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 se  
administran con ribavirina. Las dosificaciones diarias totales adecuadas de ribavirina pueden  
basarse en el peso del paciente e incluyen, pero sin limitación, de aproximadamente 800 mg  
15 a aproximadamente 1200 mg, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 1000 mg al día  
para un paciente < 75 kg o aproximadamente 1200 mg por día para un paciente  $\geq$  75 kg.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona combinaciones de agentes  
antivirales de acción directa (AAD) para su uso en el tratamiento de pacientes con infección  
20 por VHC. El tratamiento comprende administrar a dicho paciente una combinación de al  
menos 2 AAD y ribavirina durante no más de 12 semanas (por ejemplo, siendo la duración  
de 12 semanas), preferentemente no más de 8 semanas (por ejemplo, siendo la duración de  
8 semanas), en el que el tratamiento no incluye la administración de interferón. La  
combinación comprende el agente terapéutico 1, agente terapéutico 4 y ribavirina. Los  
25 pacientes pueden ser pacientes sin tratamiento previo o pacientes que ha se han tratado  
previamente. El tratamiento puede administrarse durante un tiempo no mayor de 12  
semanas, incluyendo pero sin limitación, no más de 11 semanas, no más de 10 semanas,  
no más de 9 semanas, pero preferentemente no más de 8 semanas siendo la duración de 8  
semanas. El paciente puede tener el genotipo 2 o 3 del VHC, tal como el genotipo 2a del  
30 VHC. En algunas realizaciones, el paciente puede tener el genotipo 2b del VHC. En otras  
realizaciones, el paciente puede tener el genotipo 3a del VHC. La dosis diaria total del  
agente terapéutico 1 puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, de aproximadamente 100  
mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg,  
aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg,  
35 aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg,

aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg o aproximadamente 300 mg. El agente terapéutico 4 puede administrarse junto con el agente terapéutico 1 en el que el agente terapéutico 1 se administra en cualquiera de las dosificaciones descritas anteriormente. El agente terapéutico 4 puede proporcionarse en combinación con el agente terapéutico 1. La dosificación diaria total del agente terapéutico 4 puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, de aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg o aproximadamente 350 mg. En algunas realizaciones, el ritonavir puede co-administrarse o administrarse por separado con el agente terapéutico 1. Las dosificaciones adecuadas de ritonavir incluyen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg al día, preferentemente aproximadamente 100 mg al día. En realizaciones adecuadas, el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 se administran una vez al día. En algunas realizaciones, el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 se administran con ribavirina. Las dosificaciones diarias totales adecuadas de ribavirina pueden basarse en el peso del paciente e incluyen, pero sin limitación, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 1000 mg al día para un paciente < 75 kg o aproximadamente 1200 mg al día para un paciente  $\geq 75$  kg.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para su uso en el tratamiento de pacientes con infección por VHC que no son candidatos para el tratamiento con interferón. El tratamiento comprende administrar a dicho paciente una combinación de al menos 2 AAD y ribavirina durante no

más de 12 semanas (por ejemplo, siendo la duración de 12 semanas), preferentemente no más de 8 semanas (por ejemplo, siendo la duración de 8 semanas), en el que el tratamiento no incluye la administración de interferón. La combinación comprende el agente terapéutico 1, agente terapéutico 4 y ribavirina. Los pacientes que no son candidatos para el tratamiento con interferón incluyen, pero sin limitación uno o más de los siguientes grupos: pacientes intolerantes a interferón, pacientes que renuncian a tomar el tratamiento de interferón, pacientes con afecciones médicas que los excluye de la toma de interferón, y pacientes que tienen un riesgo aumentado de efectos secundarios o infección al tomar interferón. En algunas realizaciones, el paciente está infectado con el genotipo 1 del VHC, tal como genotipo 1a. En algunas realizaciones, el paciente está infectado con el genotipo 1b del VHC. En algunas otras realizaciones, el paciente está infectado con el genotipo 2 o 3 del VHC, tal como 2a o 2b. En algunas otras realizaciones, el paciente está infectado con el genotipo 3a del VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos del VHC. El agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una RVS (por ejemplo, una RVS8, RVS12, RVS16 o RVS24) después del tratamiento de no más de 12 semanas, preferentemente no más de 8 semanas. Los pacientes no respondedores a interferón incluyen respondedores parciales a interferón y pacientes con rebote con interferón. Véase, GUIDANCE FOR INDUSTRY – CHRONIC HEPATITIS C INTERACTION: DEVELOPING DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS FOR TREATMENT (FDA, septiembre 2010, guía borrador) para las definiciones de paciente no tratado, respondedor parcial, pacientes que han sufrido una recaída (es decir, rebote) y pacientes respondedores nulos. Los pacientes no respondedores a interferón también incluyen pacientes respondedores nulos. El tratamiento puede administrarse durante un tiempo no mayor de 12 semanas incluyendo pero sin limitación no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferentemente no más de 8 semanas o siendo la duración de 8 semanas. La dosificación diaria total del agente terapéutico 1 puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg o aproximadamente 300 mg. El agente terapéutico 4 puede administrarse con el agente terapéutico 1, en el que el agente

terapéutico 1 se administra en cualquiera de las dosificaciones descritas anteriormente. El agente terapéutico 4 puede proporcionarse en combinación con el agente terapéutico 1. La dosificación diaria total del agente terapéutico 4 puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg o aproximadamente 350 mg. En algunas realizaciones, el ritonavir puede co-administrarse o administrarse individualmente con el agente terapéutico 1. Las dosificaciones adecuadas de ritonavir incluyen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg al día, preferentemente aproximadamente 100 mg al día. En realizaciones adecuadas, el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 se administran una vez al día. Adecuadamente, la ribavirina puede administrarse junto con el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 administrándose el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 en cualquier combinación de dosificaciones adecuadas como se ha descrito anteriormente. Las dosificaciones diarias totales adecuadas de ribavirina pueden basarse en el peso del paciente e incluyen, pero sin limitación, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 1000 mg al día para un paciente < 75 kg o aproximadamente 1200 mg al día para un paciente  $\geq$  75 kg.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para su uso en el tratamiento de pacientes con infección por VHC que son no respondedores a interferón (por ejemplo, respondedores nulos). El tratamiento comprende administrar a dicho paciente una combinación de al menos 2 AAD y ribavirina durante no más de 12 semanas (por ejemplo, siendo la duración de 12 semanas), preferentemente no más de 8 semanas (por ejemplo, siendo la duración de 8 semanas), en el que el tratamiento no incluye la administración de interferón. Los pacientes no

respondedores a interferón pueden tratarse con una combinación de al menos 2 AAD sin interferón con ribavirina en el que los dos AAD incluyen el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 con ribavirina. El agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una RVS (por ejemplo, una RVS8, RVS12, RVS16 o RVS24) después de una duración de tratamiento de no más de 12 semanas, preferentemente no más de 8 semanas. Los pacientes no respondedores a interferón incluyen respondedores parciales a interferón y respondedores de rebote a interferón. El paciente no respondedor a interferón puede tener el genotipo 1 del VHC tal como 1a. El paciente no respondedor a interferón puede tener el genotipo 1b del VHC. El paciente no respondedor a interferón puede tener el genotipo 2 o 3 del VHC, tal como el genotipo 2a del VHC. En algunas realizaciones, el paciente puede tener el genotipo 2b del VHC. En otras realizaciones, el paciente puede tener el genotipo 3a del VHC. En algunas realizaciones, se contempla tratar otros genotipos del VHC. El tratamiento puede administrarse durante un tiempo no mayor de 12 semanas, incluyendo pero sin limitación, no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferentemente no más de 8 semanas, siendo la duración de 12 semanas, o siendo la duración de 8 semanas. La dosificación diaria total del agente terapéutico 1 puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg o aproximadamente 300 mg. El agente terapéutico 4 puede administrarse con el agente terapéutico 1, en el que el agente terapéutico 1 se administra en cualquiera de las dosificaciones descritas anteriormente. El agente terapéutico 4 puede proporcionarse en combinación con el agente terapéutico 1. La dosificación diaria total del agente terapéutico 4 puede ser, pero sin limitación, por ejemplo, de aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 1 10 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg,

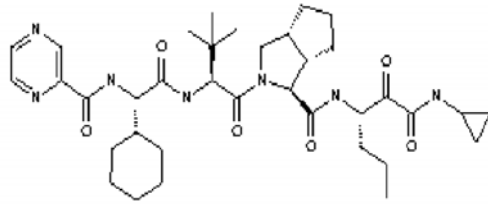
aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 310 mg, 5 aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg o aproximadamente 350 mg. En algunas realizaciones, el ritonavir puede co-administrarse o administrarse por separado con el agente terapéutico 1. Las dosificaciones adecuadas de ritonavir incluyen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg al día, preferentemente aproximadamente 100 mg al día. En algunas realizaciones, el agente 10 terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 se administran una vez al día. Adecuadamente, la ribavirina puede administrarse junto con el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 administrándose el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 en cualquier combinación de dosificaciones adecuadas como se ha descrito anteriormente. Las dosificaciones diarias 15 totales adecuadas de ribavirina pueden basarse en el peso del paciente e incluyen, pero sin limitación, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg, incluyendo, por ejemplo, aproximadamente 1000 mg al día para un paciente < 75 kg o aproximadamente 1200 mg al día para un paciente  $\geq$  75 kg.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona 20 combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para su uso en el tratamiento de infección del VHC que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de dos o más AAD, junto con una cantidad eficaz de ribavirina. El tratamiento no dura más de 12 semanas, como alternativa no más de 11 semanas, como 25 alternativa no más de 10 semanas, como alternativa no más de 9 semanas, preferentemente no más de 8 semanas y no incluye la administración de ningún interferón. Los AAD y la ribavirina pueden administrarse a la misma frecuencia o a dosificaciones diferentes. El paciente que va a tratarse puede ser un paciente sin tratamiento previo para el VHC o un paciente ya tratado para el VHC, incluyendo no respondedores a interferón, respondedores 30 parciales a interferón (pacientes cuyos niveles de ARN del VHC disminuyen pero nunca se vuelven indetectables cuando se tratan con interferón), o pacientes que han sufrido una recaída (pacientes que han conseguido niveles indetectables de ARN del VHC durante terapia pero con rebote) o un paciente incapaz de tomar interferón. El paciente puede estar infectado con, por ejemplo y sin limitación, los genotipos 1 del VHC. En algunas realizaciones son preferentemente los genotipos 1a o 1b.

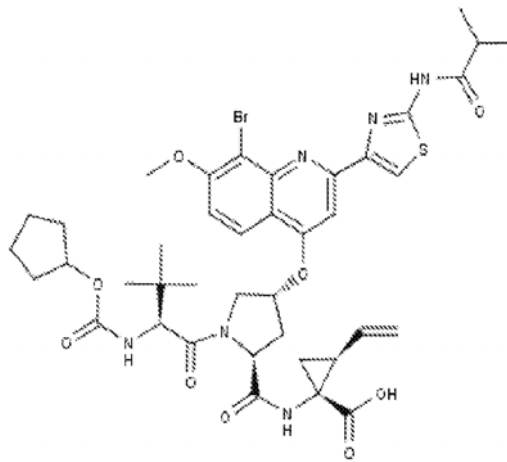
35



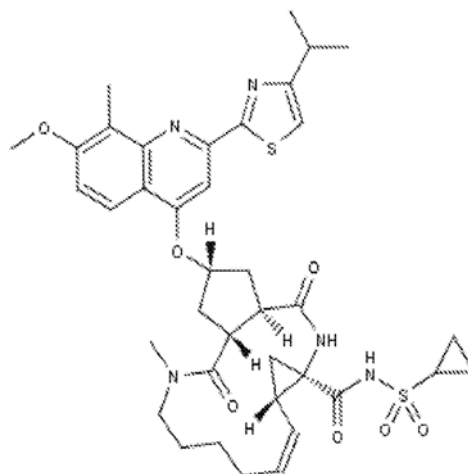
Las estructuras químicas de algunos inhibidores de VHC como publican numerosas fuentes se proporcionan a continuación:



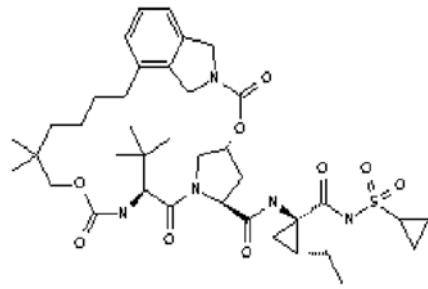
**Telaprevir**



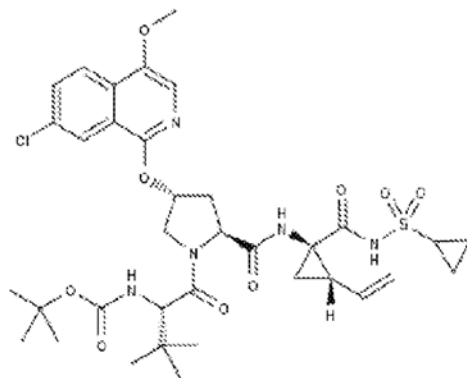
**BI-201335**



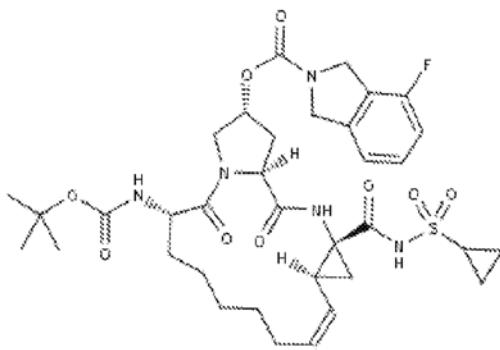
**TMC-435 (TMC-435 350)**



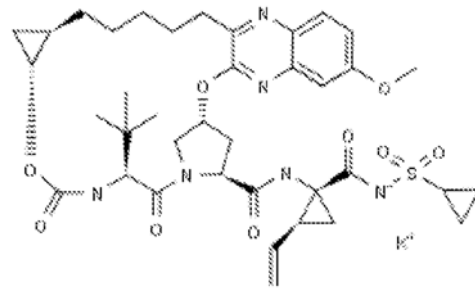
**Vaniprevir, MK-7009**



**BMS-650032 (Asunaprevir)**

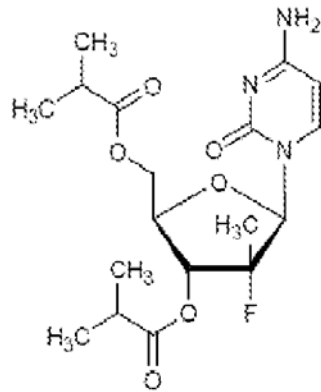


**danoprevir**

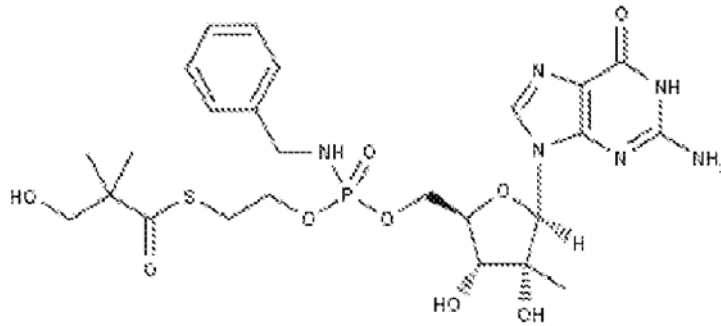


**MK-5172**

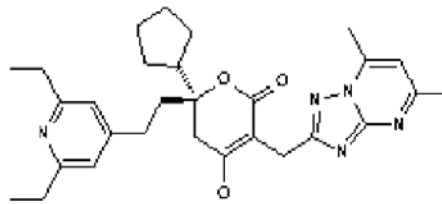




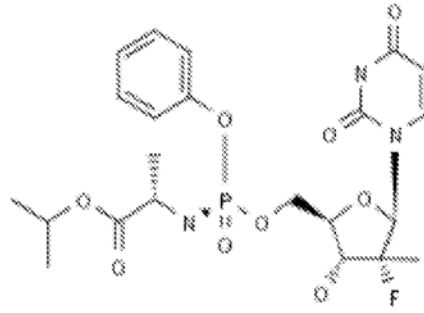
**Mericitabina (R-4048 o RG7128 o R7128)**



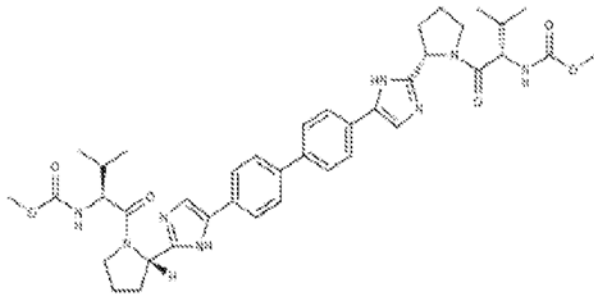
**IDX-184**



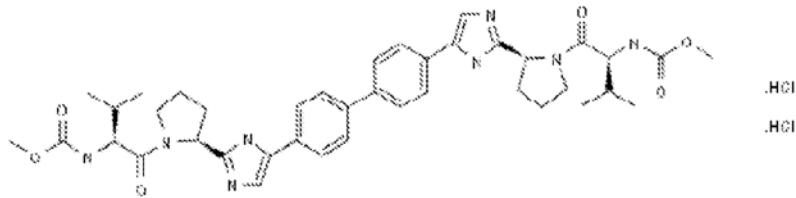
**filibuvir (PF-00868554)**



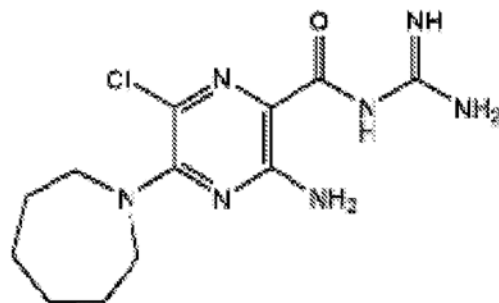
**PSI-7977 (GS-7977)**



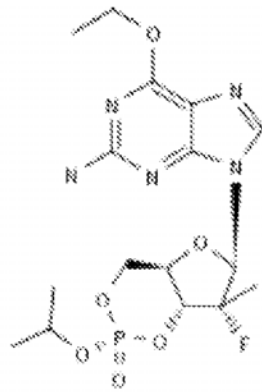
**BMS-790052 (daclatasvir)**



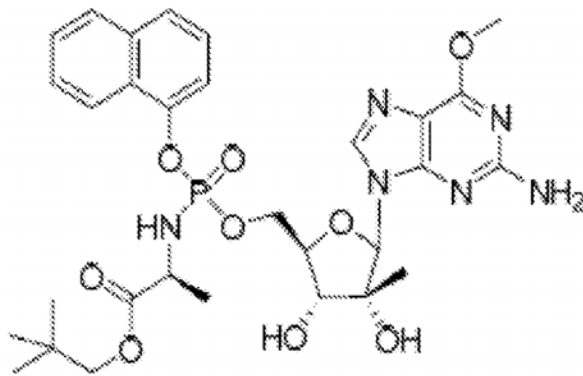
**Diclorhidrato de daclatasvir**



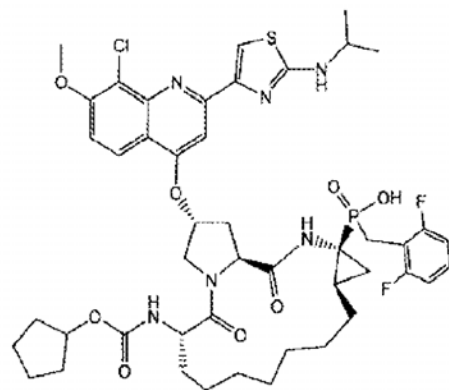
**BIT-225**



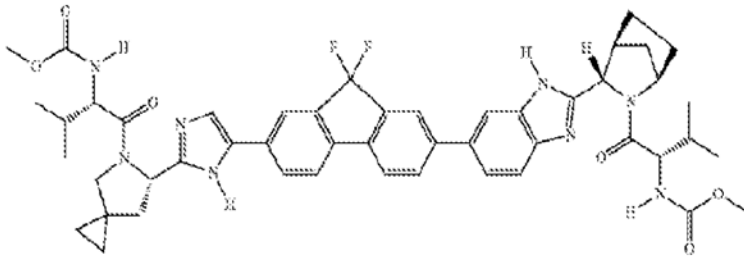
**PSI-352938**



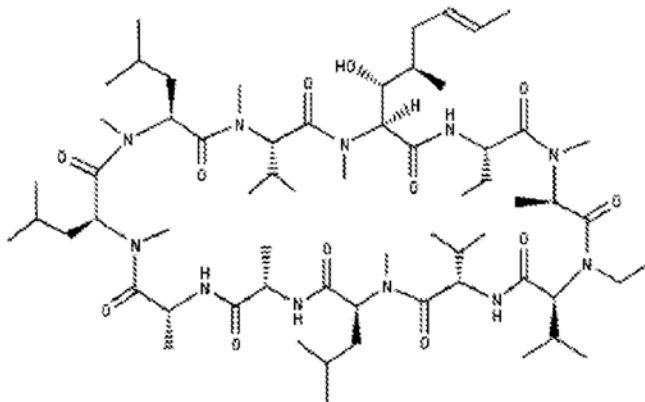
**INX-189**



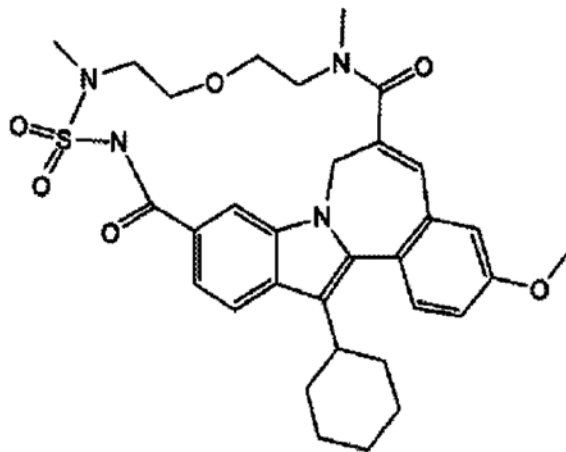
**GS-9256**



**GS-5885**



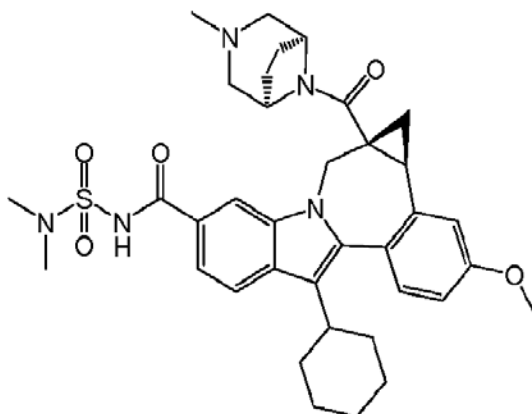
**Alisporivir (Debio 025)**



**TMC-647055**

El BMS-791325 es preferentemente

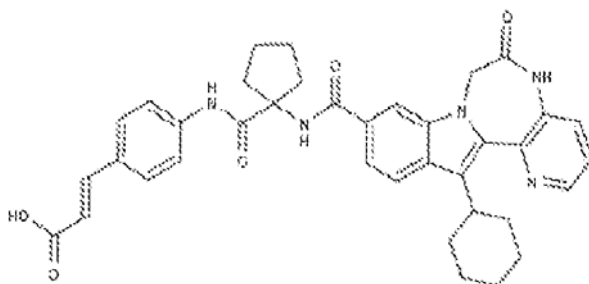
5



10

Como se usa en el presente documento, el BMS-791325 también puede ser

15



20 Véase también las publicaciones en  
<http://www1.eas1.eu/eas1201/program/Posters/Abstract680.htm> y  
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00664625>. Para GS-5885, véase las publicaciones en  
[http://www.natap.org/2011/EASL/EASL\\_68.htm](http://www.natap.org/2011/EASL/EASL_68.htm);  
<http://www1.eas1.eu/eas1201/program/Posters/Abstract1097.htm> y [http://](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353248)  
 25 [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353248](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353248).

Cualquier inhibidor del VHC o AAD descrito en el presente documento incluye sus formas salinas adecuadas cuando se usa en tratamientos terapéuticos o formulaciones farmacéuticas.

30

La siguiente tabla enumera ejemplos no limitantes de los regímenes de tratamiento de la presente invención y otros regímenes de tratamiento comparativos. En cada régimen de tratamiento, los al menos dos AAD con o sin ritonavir se administran diariamente a un paciente con VHC bajo dicho tratamiento. Cada tratamiento es sin interferón. La  
 35 administración de ribavirina se incluye en cada régimen. Cada régimen de tratamiento



también puede comprender opcionalmente administrar uno o más AAD adicionales distintos al paciente. La duración de cada régimen de tratamiento puede durar, por ejemplo, y sin limitación, no más de 12 semanas, no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, no más de 8 semanas, como alternativa no más de 7 semanas, como alternativa no más de 6 semanas, como alternativa no más de 5 semanas, como alternativa no más de 4 semanas y puede depender de la respuesta del paciente. En cualquier régimen proporcionado descrito a continuación, los fármacos pueden, por ejemplo y sin limitación, estar co-formulados en una sola forma de dosificación sólida cuando cada uno tiene la misma frecuencia de dosificación.

10

Por ejemplo, dos o más fármacos en un régimen pueden co-formularse en formas amorfas o dispersas molecularmente en una matriz que comprende un polímero hidrosoluble y opcionalmente un tensioactivo; en otro ejemplo, el agente terapéutico 1 y el ritonavir (RTV) se formulan en una forma amorfa o se dispersan molecularmente en una matriz que comprende un polímero hidrosoluble y opcionalmente un tensioactivo y el agente terapéutico 3 se combina con el compuesto 1 amorfo y RTV en una sola forma de dosificación sólida. En otro caso adicional, el Compuesto 1 y el RTV se formulan en una forma de dosificación diferente de la del agente terapéutico 3.

20

Tabla 1

**Ejemplos no limitantes de regímenes de tratamiento sin interferón con dos o más AAD (con ribavirina\*\* y con o sin ritonavir)**

Régimen	Fármacos usados en el tratamiento	Dosificaciones diarias totales adecuadas
1	Agente terapéutico 1*+	De 150 a 250 mg (pref. 150, 200, 250 mg)
	Agente terapéutico 4	De 5 mg a 300 mg (pref. 25 mg)
2	Agente terapéutico 1*+	De 150 a 250 mg (pref. 150, 200, 250 mg)
	Agente terapéutico 4+	De 5 mg a 300 mg (pref. 25 a 200 mg)
	Agente terapéutico 2	De 300 a 1800 mg (pref. 400 u 800 mg)
3	Agente terapéutico 1*+	De 150 a 250 mg (pref. 150 mg o 250 mg)
	Agente terapéutico 3+	De 50 mg a 1000 mg (pref. 400 mg)
	Agente terapéutico 4	De 5 mg a 300 mg (pref. 25 mg a 200 mg, más pref. 25 mg)
4	Agente terapéutico 1*+	De 150 a 250 mg (150 mg, 200 mg o 250 mg)

<b>Régimen</b>	<b>Fármacos usados en el tratamiento</b>	<b>Dosificaciones diarias totales adecuadas</b>
	Agente terapéutico 2	De 300 a 1800 mg (pref. 200 mg, 800 mg)
5	Agente terapéutico 1*+	De 50 mg a 250 mg (pref. 50 mg o 250 mg)
	Agente terapéutico 3	De 50 mg a 1000 mg (pref. 400 a 800 mg)
6	PSI-7977+	De 100 mg a 500 mg (pref. 200, 400 mg)
	PSI-938	De 100 mg a 500 mg (pref. 300 mg)
7	BMS-790052+	De 10 mg a 200 mg (pref. 60 mg)
	BMS-650032	De 300 mg a 1500 mg (pref. 120 mg)
8	GS-5885+	De 3 mg a 200 mg (pref. 30 mg a 90 mg)
	GS-91900	De 30 mg a 90 mg (pref. 60 mg)
	GS-9451	De 100 mg a 500 mg (pref. 200 mg)
9	GS-5885+	De 3 mg a 200 mg (pref. 30 a 90 mg)
	GS-9451	De 100 mg a 500 mg (pref. 200 mg)
10	BI-201335+	De 100 mg a 400 mg (pref. 120 mg o 240 mg)
	BI-207127	De 300 mg a 3600 mg (pref. 1200 mg a 2100 mg)
11	PSI-7977+	De 100 mg a 500 mg (pref. 400 mg)
	TMC-435	De 25 mg a 200 mg (pref. 75 mg a 150 mg)
12	Telaprevir +	De 1000 mg a 2500 mg (pref. 2250 mg)
	VX-222	De 200 mg a 800 mg
13	Danoprevir*+	De 100 mg a 2000 mg (pref. 200 mg a 400 mg)
	R7128	De 100 mg a 2000 mg (pref. 200 mg, 400 mg, 1000 mg o 2000 mg)
14	Danoprevir+	De 100 mg a 2000 mg (pref. 800 mg o 1000 mg, o 1800 mg o 2000 mg)
	R7128	De 100 mg a 2000 mg (pref. 200 mg, 400 mg, 1000 mg o 2000 mg)
15	PSI-7977+	De 100 mg a 500 mg (pref. 400 mg)
	Daclatasvir (BMS-790052)	10-200 mg (pref. 60 mg)
16	PSI-7977+	De 100 mg a 2000 mg (pref. 1800 mg o 2000 mg)

Régimen	Fármacos usados en el tratamiento	Dosificaciones diarias totales adecuadas
	Asunaprevir (BMS-650032)	De 300 a 1500 mg (pref. 1200 mg)
17	PSI-7977+	De 100 mg a 500 mg (pref. 400 mg)
	Daclatasvir (BMS-790052)	De 10 a 200 mg (pref. 60 mg)
	Asunaprevir (BMS-650032)	De 300 a 1500 mg (pref. 1200 mg)

\* Puede añadirse ritonavir o un equivalente adecuado a uno cualquiera de estos tratamientos como se describe y puede añadirse a cualquiera de estos tratamientos a una dosificación total diaria como se describe en la presente invención; preferentemente el ritonavir se co-formula con el agente terapéutico 1 o danoprevir; la dosis de ritonavir es preferentemente de 100 mg. Pref. = Preferido

\*\* En cada régimen, preferentemente se usa ribavirina en una cantidad basada en peso de 400 mg a 1400 mg (Pref. 1000-1200 mg)

Ejemplos no limitantes adicionales de regímenes de tratamiento sin interferón de acuerdo con la presente invención con dos o más AAD, con ribavirina y con o sin ritonavir o un equivalente adecuado, incluyendo lo siguiente: (a) agente terapéutico 1 a una dosis diaria total de 5 mg a 150 mg (pref. 5 mg, 25 mg, 50 mg o 100 mg) con ritonavir o un equivalente adecuado, y el agente terapéutico 4 a una dosis diaria total de 5 mg a 150 mg (pref. 5 mg, 25 mg, 50 mg o 100 mg); (b) Agente Terapéutico 1 a una dosis diaria total de 5 mg a 200 mg (pref. 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg) con ritonavir o un equivalente adecuado, Agente Terapéutico 4 a una dosis diaria total de 5 mg a 200 mg (pref. 25 mg o 100 mg) y Agente Terapéutico 2 a una dosis diaria total de 200 mg a 800 mg (pref. 400 mg u 800 mg); (c) agente terapéutico 1 a una dosis diaria total de 5 mg a 150 mg (pref. 5 mg, 25 mg, 50 mg o 100 mg) con ritonavir o un equivalente adecuado, Agente Terapéutico 3 a una dosis diaria total de 100 mg a 600 mg (pref. 400 mg), y Agente Terapéutico 4 a una dosis diaria total de 5 mg a 300 mg (pref. 25 mg a 200 mg, más pref. 25 mg). En cualquiera de estos ejemplos, el ritonavir o un equivalente adecuado pueden añadirse a uno cualquiera de estos tratamientos como se describe y puede añadirse a cualquiera de estos tratamientos a una dosificación total diaria como se describe en la presente invención; preferentemente el ritonavir se co-formula con el Agente Terapéutico 1; la dosis de ritonavir es preferentemente de 100 mg. En estos ejemplos, preferentemente la ribavirina se usa en una cantidad basada en peso de 400 mg a 1400 mg (pref. 1000 a 1200 mg).

Los tratamientos de la presente divulgación pueden ser eficaces en el tratamiento de

infección del VHC contra los genotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6, del VHC incluyendo los subgenotipos, tales como 1a, 1b, 2a y 3a.

En general y dependiendo de las afecciones de los pacientes, la dosis diaria total de los AAD de la presente invención puede administrarse (bien como una dosis sencilla o dividida) en cantidades de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 mg/kg, a aproximadamente 10 mg/kg (es decir, mg del compuesto o sal por kg de peso corporal) e incluye cualquiera de las cantidades o intervalos entre ellas, incluyendo, pero sin limitación, incrementos de 0,001 mg/kg, 0,005 mg/kg, 0,01 mg/kg, 0,05 mg/kg, y factores múltiples de los mismos (por ejemplo, 0,25x, 0,5x, 1x, 2x, 3x, 5x, 10x, 100x, etc.). Las dosificaciones adecuadas de los AAD de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1600 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1600 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg, e incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 250 mg, e incluyen cualquier incremento entre ellas incluyendo incrementos de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente

10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 y múltiplos de los mismos (por ejemplo, 0,25x, 0,5x, 1x, 2x, 3x, 5x, 10x, 100x, etc.). Sin embargo se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica y la gravedad de la enfermedad que se somete a terapia.

El inhibidor del citocromo P-450 puede administrarse en cualquier cantidad adecuada tal como, por ejemplo, en dosis de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg o de aproximadamente 0,6 mg/kg a aproximadamente 1,5 mg/kg. Como ejemplos no limitantes, el inhibidor del citocromo P-450 puede administrarse en una dosis diaria total de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor del citocromo P-450 se administra en una dosis diaria total de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, preferentemente de aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor del citocromo P-450 se administra en una cantidad de dosis diaria total de aproximadamente 25 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de citocromo P-450 se administra en una cantidad de dosis diaria total de aproximadamente 50 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor del citocromo P-450 se administra en una cantidad de dosis diaria total de aproximadamente 75 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor del citocromo P-450 se administra en una cantidad de dosis diaria total de aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor del citocromo P-450 se administra en una cantidad de dosis diaria total de aproximadamente 125 mg.

El uno o más AAD y ribavirina pueden administrarse, por ejemplo y sin limitación, simultánea o secuencialmente, y a la misma frecuencia o a diferentes frecuencias. Por ejemplo, un AAD puede administrarse inmediatamente antes o después de la administración de otro AAD. Entre la administración de un AAD y el otro AAD puede existir un corto retraso o intervalo de tiempo. La frecuencia de administración también puede ser diferente. Por ejemplo, un primer AAD puede administrarse una vez al día y un segundo AAD puede administrarse dos veces o tres veces al día. Por ejemplo, un primer AAD con o sin ritonavir puede administrarse una vez al día y un segundo AAD puede administrarse dos veces al día.

Los AAD de la presente divulgación pueden co-formularse en una forma de dosificación

sencilla. Como ejemplos no limitantes de formas de dosificación adecuadas se incluyen formas de dosificación líquida o sólida. Por ejemplo, una forma de dosificación del Compuesto 1 como una forma de dosificación sólida se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2011/0312973, presentada el 8 de marzo de 5 2011 y titulada "Solid Compositions". Más preferentemente, la forma de dosificación es una forma de dosificación sólida en la que al menos uno de los AAD está en una forma amorfa, o muy preferentemente dispersada molecularmente en una matriz que comprende un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. Los otros AAD también pueden estar en una forma amorfa o dispersados molecularmente 10 en la matriz o formularse en una forma diferente (o formas diferentes) (por ejemplo, en una forma cristalina).

Los AAD de la presente divulgación pueden co-formularse en diferentes formas de dosificación. Se entenderá que la dosificación diaria total de los compuestos y 15 composiciones para administrar las decidirá el médico tratante dentro del ámbito del buen criterio médico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de un sujeto sin tratamiento previo 20 comprende administrar al Agente Terapéutico 1 a una dosis diaria total de 100 mg o 200 mg UVD, el Agente Terapéutico 4 a una dosis diaria total de 25 mg UVD, ritonavir a una dosis de 100 mg UVD y una cantidad eficaz de ribavirina (por ejemplo, 1000 mg o 1200 mg, o una cantidad basada en el peso del sujeto) UVD, durante 12 semanas. Al final del tratamiento, el sujeto no tiene virus detectable.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de un sujeto sin tratamiento previo comprende administrar el Agente Terapéutico 1 a una dosis diaria total de 100 mg o 150 mg UVD, el Agente Terapéutico 2 a una dosis diaria total de 400 mg DVD, el agente terapéutico 30 4 a una dosis diaria total de 25 mg UVD, ritonavir a una dosis de 100 mg UVD, y una cantidad eficaz de ribavirina (por ejemplo, 1000 mg o 1200 mg o una cantidad basada en el peso del sujeto) UVD, durante 12 semanas. Al final del tratamiento, el sujeto no tiene virus detectable.

35 Debe entenderse que las realizaciones descritas anteriormente y los siguientes ejemplos se

proporcionan a modo de ilustración no limitante. Diversos cambios y modificaciones dentro del ámbito de la presente invención se pondrán de manifiesto para los expertos en la técnica a partir de la presente descripción.

**5 Ejemplo 1 (Comparativo) Uso de la combinación de 2 AAD con ribavirina (RBV) para tratar sujetos sin tratamiento previo infectados con el genotipo 1 del VHC**

Los sujetos no tratados previamente que tienen infección por VHC se trataron con un inhibidor de proteasa (en combinación con ritonavir), un inhibidor de polimerasa y ribavirina. El tratamiento fue sin interferón.

10

Los sujetos incluyeron 11 sujetos infectados con el genotipo 1 del VHC no cirróticos sin tratamiento previo entre 18 y 65 años de edad. Todos los sujetos tenían el genotipo IL28B CC. Todos los sujetos completaron 12 semanas de terapia con el Compuesto 1 y ritonavir (Compuesto 1/r) administrado en combinación con el Compuesto 3 y ribavirina (RBV). El  
15 Compuesto 1 (150 mg una vez al día (UVD)) se administró con 100 mg UVD de ritonavir, 400 mg UVD del Compuesto 3, y cantidades basadas en el peso de RBV (1000-1200 mg/día administrado dos veces al día) en sujetos sin tratamiento previo infectados con el genotipo (GT) 1 del VHC.

20

Los niveles de ARN del VHC se midieron mediante el ensayo de TaqMan. Cinco de los once sujetos tenían ácido ribonucleico de la hepatitis C (ARN del VHC) < 25 UI/ml (es decir, por debajo del límite de cuantificación) a las 2 semanas. Otros cinco sujetos tenían niveles indetectables de ARN del VHC a las 2 semanas. A la 3ª semana, tres de los once sujetos tenían niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml y ocho sujetos tenían niveles  
25 indetectables de ARN del VHC. Diez de los once sujetos tenían niveles indetectables de ARN del VHC a las 4 semanas y un sujeto tenía un nivel de ARN del VHC menor de 25 UI/ml. Los once sujetos tenían niveles indetectables de ARN del VHC a las 5 semanas. Los niveles de ARN del VHC permanecieron indetectables en todos los sujetos a la semana 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12. Todos los sujetos tenían niveles indetectables de ARN del VHC a las 2 y 4  
30 semanas postratamiento. A las 8 y 12 semanas postratamiento, un solo sujeto tuvo un ARN del VHC detectable (rebrote), y los 10 sujetos restantes no tuvieron ningún nivel detectable de ARN del VHC. Adicionalmente estos diez sujetos restantes se sometieron a ensayo a las 16 y 24 semanas postratamiento y todos ellos tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC en ambos momentos. Uno de los diez sujetos restantes inesperadamente mostró ARN  
35 del VHC detectable a la semana 36 postratamiento.

**Ejemplo 2A (Comparativo) Uso de combinación de 2-AAD con ribavirina para tratar sujetos sin tratamiento previo o no respondedores infectados con el genotipo 1 del VHC**

5 Grupo 1. Se trataron sujetos previamente no tratados que tenían infección por VHC con un inhibidor de proteasa (en combinación con ritonavir), un inhibidor de polimerasa y ribavirina. El tratamiento fue sin interferón.

10 Se incluyeron 19 sujetos sin tratamiento previo entre 18 y 65 años de edad. Un sujeto abandonó el estudio a la 3<sup>a</sup> semana. Los 18 sujetos restantes completaron las 12 semanas de la terapia con el Compuesto 1/r administrado en combinación con el Compuesto 2 y RBV. El Compuesto 1 (250 mg UVD) se administró con 100 mg UVD de ritonavir, 400 mg DVD del Compuesto 2 y RBV en sujetos sin tratamiento previo infectados con el GT1 del VHC.

15 Grupo 2. Se trataron sujetos previamente no tratados que tenían infección por VHC con un inhibidor de proteasa (en combinación con ritonavir), un inhibidor de polimerasa, y ribavirina. El tratamiento fue sin interferón.

20 Los sujetos incluyeron 14 sujetos sin tratamiento previo con edades entre 18 y 65 años. Un sujeto abandonó el estudio a la semana 1. Después de esto, un total de 13 sujetos se sometieron a estudio. Los trece sujetos completaron las 12 semanas de la terapia con el Compuesto 1/r administrado en combinación con el Compuesto 2 y RBV. El Compuesto 1 (150 mg UVD) se administró con 100 mg de ritonavir UVD, 400 mg del compuesto 2 DVD y RBV en sujetos sin tratamiento previo infectados con el GT1 del VHC.

25 Grupo 3. Se trataron no respondedores a peginterferón + ribavirina (P/RBV) con un inhibidor de proteasa (en combinación con ritonavir), un inhibidor de polimerasa, y ribavirina. El tratamiento fue sin interferón.

30 Los sujetos incluyeron 17 no respondedores a P/RBV con edades entre 18 y 65 años. Los sujetos se trataron con el Compuesto 1/r administrado en combinación con el Compuesto 2 y RBV durante 12 semanas. El Compuesto 1 (150 mg UVD) se administró con 100 mg UVD de ritonavir, 400 mg DVD del Compuesto 2 y RBV en no respondedores P/RBV infectados con el GT1 del VHC. Durante el tratamiento, cuatro pacientes tuvieron rebrotes y  
35 abandonaron el estudio antes de la semana 7.



Las características de la línea basal de los pacientes se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla 2**

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Genotipo (1a/1b)	17/2	11/3	16/1
IL28B:			
CC	10	5	0
CT	7	7	11
TT	2	2	5
Indeterminado	0	0	1
ARN del VHC de línea basal media (log UI/ml)	6,4 [4,1-7,2]	6,9 [3,1-7,5]	6,9 [6,0-7,8]

5

Resultados del Grupo 1. Diez de los diecinueve sujetos tenían ARN del VHC < 25 UI/ml a las 2 semanas. Otros ocho tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC a las 2 semanas. A la 3ª semana, un sujeto abandonó, cuatro de los restantes 18 sujetos tuvieron niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml y catorce de los 18 sujetos restantes tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC. A la 4ª semana, dieciséis de los 18 sujetos restantes tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC; un sujeto tuvo ARN del VHC < 25 UI/ml. A la semana 5, los 18 sujetos restantes tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC. A la semana 6, diecisiete de los 18 sujetos restantes tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC y un sujeto tuvo ARN del VHC < 25 UI/ml. A las semanas 7, 8, 9, 10, 11 y 12, los 18 sujetos restantes tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC (un sujeto no se sometió a ensayo en la semana 12). A las 2, 4, 8 y 12 semanas postratamiento los 18 sujetos restantes (incluyendo el que no se sometió a ensayo la semana 12 durante el tratamiento) tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC. A la semana 24 postratamiento, dieciséis de los 18 sujetos restantes se sometieron a ensayo y los diecisiete sujetos sometidos a ensayo tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC. La semana 24 postratamiento, los 18 sujetos restantes se sometieron a ensayo y se encontró que no tenían niveles detectables de ARN del VHC.

Un estudio clínico mayor usando la misma combinación farmacológica mostró aproximadamente 85-90 % de RVS4 y RVS12 después de un régimen de tratamiento de 12

semanas en pacientes sin tratamiento previo. Entre estos pacientes, las tasas de RVS4 y RVS12 (eliminados los fallos no virológicos) en pacientes con el genotipo 1a eran aproximadamente el 86 y 82 % respectivamente. Todas estas tasas de RVS4 y RVS12 se basaron en datos observados.

5

Resultados del Grupo 2. De los trece sujetos sometidos a ensayo, seis tuvieron ARN del VHC < 25 UI/ml a las 2 semanas. Otros seis sujetos tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC a las 2 semanas. A la semana 3, dos sujetos tuvieron niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml y diez sujetos tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC. Once de los trece sujetos tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC a las 4 semanas y dos tuvieron ARN del VHC < 25 UI/ml. A las semanas 5, 6, 7, 8, 9 y 10, los trece sujetos que se sometieron a ensayo tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC. Un sujeto tuvo niveles detectables de ARN del VHC a la semana 11 (los 12 sujetos restantes tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC en la semana 11), pero los niveles de ARN del VHC en ese sujeto, así como en todos los otros sujetos, eran indetectables a la semana 12. A las semanas 2, 4, 8 y 12 postratamiento, los trece sujetos sometidos a ensayo (incluyendo los dos que habían tenido niveles detectables de ARN del VHC a la semana 11 durante el tratamiento) tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC. A las 24 semanas postratamiento, doce de los trece sujetos se sometieron a ensayo y se encontró que no tenían niveles detectables de ARN del VHC.

20

Resultados del Grupo 3. Siete de los diecisiete sujetos sometidos a ensayo tuvieron ARN del VHC < 25 UI/ml a las 2 semanas. Otros siete sujetos tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC a las 2 semanas. Tres sujetos tuvieron niveles detectables de ARN del VHC a las 2 semanas. A la 3ª semana, tres sujetos tuvieron niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml, doce sujetos tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC y dos sujetos tuvieron niveles detectables de ARN del VHC. A la 4ª semana, dos sujetos tuvieron niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml, trece sujetos tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC y dos sujetos tuvieron niveles detectables de ARN del VHC. Dieciséis sujetos se sometieron a ensayo a las 5 semanas; trece sujetos tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC y tres sujetos tuvieron niveles detectables del ARN del VHC. Quince sujetos se sometieron a ensayo a las 6 semanas; doce sujetos tuvieron niveles indetectables del ARN del VHC y tres sujetos tuvieron niveles detectables de ARN del VHC. Los trece sujetos que se sometieron a ensayo a las 7 semanas tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC. Doce de los trece sujetos que se sometieron a ensayo a las 8 semanas tuvieron niveles detectables de ARN

30

35

del VHC; un sujeto tuvo niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml. Los diez sujetos que se sometieron a ensayo a las 9 semanas tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC. Doce de los trece sujetos que se sometieron a ensayo a las 9 semanas tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC; un sujeto tuvo niveles detectables de ARN del VHC. Doce de los trece sujetos que se sometieron a ensayo a las 10 semanas tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC; un sujeto tuvo niveles detectables de ARN del VHC. Once de los doce sujetos que se sometieron a ensayo a las 11 semanas tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC; un sujeto tuvo niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml. Diez de los doce sujetos que se sometieron a ensayo a la semana 12 del tratamiento tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC; un sujeto tuvo niveles de ARN del VHC menor de 25 UI/ml y otro sujeto tuvo niveles detectables de ARN del VHC. El sujeto que tuvo niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml a la semana 12 del tratamiento tuvo rebrote a la semana 2 postratamiento. A las semanas 2 y 4 postratamiento, diez sujetos que tuvieron ARN del VHC indetectable a la semana 12 del tratamiento se sometieron a ensayo: ocho de los diez sujetos tuvieron niveles indetectables de ARN del VHC y los dos sujetos restantes tuvieron ARN del VHC detectable (rebrote). Los ocho sujetos que tenían ARN del VHC indetectable a las 2 y 4 semanas postratamiento se sometieron adicionalmente a ensayo a las 8 y 12 semanas postratamiento y se encontró que no tenían ARN del VHC detectable.

Los diecisiete sujetos no respondedores del grupo 3 incluyeron 6 respondedores nulos y 11 respondedores parciales. Tres de los seis respondedores nulos y cinco de los once respondedores parciales consiguieron RVS12.

El estudio también mostró que el genotipo del hospedador IL28B parecía no tener un impacto significativo sobre RVS12 en este estudio (incluyendo los grupos 1, 2 y 3).

**Ejemplo 2B. (Invención) Uso de combinaciones de 2 AAD con ribavirina para tratar sujetos sin tratamiento previo infectados con el genotipo 1, 2 o 3**

*Genotipo 1*

Diez sujetos sin tratamiento previo infectados con el genotipo 1 del VHC se trataron con una combinación de 2 AAD con ribavirina. El tratamiento era sin interferón y se diseñó para una duración de 12 semanas. La combinación de 2 AAD incluyó el Compuesto 1/r (200/100 mg UVD) y el Compuesto 4 (25 mg UVD). La dosificación basada en peso de ribavirina varió de 1000 a 1200 mg dividido dos veces al día. A las semanas 5, 6 y 7 del tratamiento, nueve de los diez sujetos mostraron ARN del VHC no detectable y el sujeto restante tuvo niveles de

ARN del VHC menor de 25 UI/ml. A la semana 8 del tratamiento, cinco de los nueve sujetos se sometieron a ensayo y se demostró que no había ARN del VHC detectable. A las semanas 9 y 10 del tratamiento, cuatro de los cinco sujetos se sometieron a ensayo adicionalmente y se encontró que no tenía ARN del VHC detectable. A la semana 11, dos de los cuatro sujetos se sometieron a ensayo y se encontró que no tenían ARN del VHC detectable.

Ensayos adicionales demostraron que los diez sujetos iniciales a las semanas 8, 9, 10 y 11 del tratamiento no tuvieron ARN del VHC detectable. La semana 12, nueve de los diez sujetos iniciales mostraron ARN del VHC indetectable y uno tuvo niveles de ARN del VHC menor de 25 UI/ml. A la semana 2 postratamiento, los diez sujetos se sometieron a ensayo (incluyendo el que tenía niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml a la semana 12 del tratamiento) y ninguno de los diez sujetos mostró ARN del VHC detectable. A las 4, 8 y 12 semanas postratamiento, los diez sujetos se sometieron a ensayo y se encontró que no tenían ARN del VHC detectable. Ocho de los diez sujetos se sometieron a ensayo adicionalmente a la semana 24 postratamiento y se encontró que no tenían ARN del VHC detectable.

Un estudio clínico mayor usando la misma combinación farmacológica mostró una tasa de RVS4 de aproximadamente el 90 % y una tasa de RVS12 de aproximadamente el 83 % después de un régimen de tratamiento de 12 semanas en pacientes sin tratamiento previo. Entre estos pacientes, las tasas de RVS4 y RVS12 (eliminados fallos no virológicos) en pacientes con el genotipo 1 eran aproximadamente del 92 y 85 %, respectivamente. Todas estas tasas RVS4 y RVS12 se basaron en datos observados.

25

#### *Genotipo 2*

Se trataron diez sujetos previamente no tratados infectados con el genotipo 2 del VHC con el mismo régimen de este ejemplo. A la semana 4 del tratamiento, los diez sujetos se sometieron a ensayo y se no observó ARN del VHC detectable. A las semanas 5 y 6 del tratamiento, los diez sujetos se sometieron a ensayo y no se encontró ARN del VHC detectable. A las semanas 9-11 del tratamiento, los diez sujetos se sometieron a ensayo adicionalmente y nueve de ellos no mostraron ARN del VHC detectable y un sujeto mostró niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml. A la semana 12 del tratamiento, nueve de los diez sujetos iniciales se sometieron a ensayo, se encontró que ocho de los nueve sujetos no tenían ARN del VHC detectable y uno mostró ARN del VHC detectable.

35

Se confirmó rebrote del sujeto que mostraba ARN del VHC detectable en la semana 12 del tratamiento a la semana 2 postratamiento. Ocho de los diez sujetos iniciales también se sometieron a ensayo a la semana 2 post- tratamiento y no se encontró ARN del VHC detectable, ocho de los diez sujetos iniciales se sometieron a ensayo adicionalmente a las semanas 4, 8 y 12 post- tratamiento y se encontró que no tenían ARN del VHC detectable; y tres de los diez sujetos iniciales se sometieron a ensayo adicionalmente a la semana 24 postratamiento y se encontró que no tenían ARN del VHC detectable.

10 *Genotipo 3*

De manera similar, diez sujetos previamente no tratados infectados con el genotipo 3 del VHC se trataron con el mismo régimen de este ejemplo. A la semana 5 del tratamiento, dos sujetos tuvieron recaída viral; siete de los ocho sujetos restantes no tuvieron ARN del VHC detectable; y uno de los ocho sujetos restantes tuvo niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml. A la semana 12 del tratamiento, y entre los ocho sujetos sin rebrote, un sujeto abandonó el estudio, otro mostró ARN del VHC detectable y se encontró que los seis restantes no tenían ARN del VHC detectable.

A las semanas 2, 4 y 8 postratamiento, dos sujetos más parecían tener rebrote y seis sujetos no tuvieron ARN del VHC detectable. Las semanas 14 y 24 postratamiento se encontró que cinco sujetos tenían ARN del VHC detectable.

Uno de los dos sujetos que tenían recaída viral a la semana 5 del tratamiento se trató con una combinación de peginterferón y ribavirina (P/RBV) comenzando a la semana 12. Después de cuatro semanas del tratamiento con P/RBV, el sujeto se sometió a ensayo y se encontró que no tenía ARN del VHC detectable.

**Ejemplo 2C. (Invención) Uso de una combinación 2 AAD con ribavirina para tratar sujetos que ya habían sido tratados infectados con el genotipo 1**

30 Seis sujetos que ya habían recibido tratamiento con infección del genotipo 1 del VHC se trataron con una combinación de 2 AAD con ribavirina durante 12 semanas. El tratamiento carecía de interferón. La combinación de 2 AAD incluía el Compuesto 1/r (200/100 mg UVD) y el Compuesto 4 (25 mg UVD). La dosificación basada en peso de ribavirina varió de 1000 a 1200 mg dividido dos veces al día. Estos pacientes previamente se habían expuesto a un  
35 terapia convencional de interferón/ribavirina pero no respondieron a la misma

(respondedores nulos a interferón).

A la 6ª semana del tratamiento, ninguno de los seis sujetos mostró ARN del VHC detectable. A la semana 8 del tratamiento, los seis sujetos se sometieron a ensayo y, entre ellos, cinco  
5 no mostraron ARN del VHC detectable y uno tuvo niveles de ARN del VHC menor de 25 UI/ml. A las semanas 10 y 12 del tratamiento, los seis sujetos se sometieron a ensayo y se observó que no había ARN del VHC detectable.

A las 2 y 4 semanas postratamiento, los seis sujetos se sometieron a ensayo, uno tuvo  
10 rebrote y se encontró que los cinco sujetos restantes no tenían ARN del VHC detectable. A la semana 8 y 12 postratamiento, los cinco sujetos sin rebrote se sometieron a ensayo adicionalmente y se encontró que no tenían ARN del VHC detectable.

Un estudio clínico más prolongado usando la misma combinación farmacológica mostró  
15 tasas de aproximadamente 85 %-90 % de RVS4 y RVS12 después de un régimen de tratamiento de 12 semanas en respondedores nulos a interferón. Entre estos pacientes, las tasas de RVS4 y RVS12 (eliminados fallos no virológicos) en pacientes con el genotipo 1a eran de aproximadamente el 80 %. Todas estas tasas de RVS4 y RVS12 se basaron en datos observados.

20

**Ejemplo 2D (Invención) Uso de una combinación de 3 AAD con ribavirina para tratar sujetos sin tratamiento previo o previamente tratados infectados con el genotipo 1**

*Pacientes sin tratamiento previo*

Seis sujetos sin tratamiento previo que tenían infección con el genotipo 1 del VHC se  
25 trataron con una combinación de 3 AAD con ribavirina durante 8 semanas. El tratamiento carecía de interferón. La combinación de 3 AAD incluía Compuesto 1/R (150/100 mg UVD), Compuesto 2 (400 mg DVD), y Compuesto 4 (25 mg UVD). La dosificación basada en peso de ribavirina variaba de 1000 a 1200 mg dividida dos veces al día. A la semana 8 del tratamiento, ninguno de los seis sujetos tuvo ARN del VHC detectable. A las semanas 2, 4,  
30 8, 12 y 24 postratamiento, ninguno de los seis sujetos tuvo ARN del VHC detectable.

Nueve sujetos sin tratamiento previo que tenían infección por genotipo 1 del VHC se trataron con una combinación de 3 AAD con ribavirina durante 12 semanas. El tratamiento carecía de interferón. La combinación de 3 AAD incluía Compuesto 1/r (150/100 mg UVD o 100/100  
35 mg UVD), Compuesto 2 (400 mg DVD) y Compuesto 4 (25 mg UVD). La dosificación basada

en peso de ribavirina varió de 1000 a 1200 mg dividida dos veces al día. A la semana 8 del tratamiento, ninguno de los nueve sujetos tuvo ARN del VHC detectable. A la semana 12 del tratamiento, los nueve sujetos se sometieron a ensayo y no se encontró ARN del VHC detectable. A las 2, 4, 8, 12 y 24 semanas postratamiento, los nueve sujetos se sometieron  
5 adicionalmente a ensayo y no mostraron niveles detectables de ARN del VHC.

Un estudio clínico más prolongado usando la misma combinación farmacológica mostró tasas de aproximadamente 95 % de RVS4 y RVS12 después de un régimen de tratamiento de 12 semanas en pacientes sin tratamiento previo y tasas de aproximadamente 85-90 % de  
10 RVS4 y RVS12 después de un régimen de tratamiento de 8 semanas en pacientes sin tratamiento previo. Entre estos pacientes, las tasas de RVS4 y RVS12 (eliminados fallos no virológicos) en pacientes con el genotipo 1a eran de aproximadamente 98 % después de un régimen de tratamiento de 12 semanas y aproximadamente 85-90 % después de un régimen de tratamiento de 8 semanas. Todas estas tasas de RVS4 y RVS12 se basaron en datos  
15 observados.

#### *Pacientes que ya habían recibido tratamiento*

Diez sujetos que ya habían recibido tratamiento con infección del genotipo 1 del VHC se trataron con una combinación de 3 AAD con ribavirina: cuatro sujetos se trataron durante 12  
20 semanas, un sujeto se trató durante un tratamiento de 16 semanas y los cinco sujetos restantes se trataron durante un tratamiento de 24 semanas. El tratamiento carecía de interferón. La combinación de 3 AAD incluía Compuesto 1/r (150/100 mg UVD o 100/100 mg UVD), Compuesto 2 (400 mg DVD), y el Compuesto 4 (25 mg UVD). La dosificación basada en peso de ribavirina variaba de 1000 a 1200 mg dividido dos veces al día. Estos pacientes  
25 se habían sometido previamente a terapia convencional de interferón/ribavirina pero no fueron sensibles (respondedores nulos a interferón).

A las semanas 6, 8, 10 y 12 del tratamiento, los diez sujetos mostraron ARN del VHC no detectable.  
30

A las semanas 2, 4, 8 y 12 postratamiento se encontró que ninguno de los cuatro sujetos en el régimen de tratamiento de 12 semanas tenían ARN del VHC detectable; y dos de los cuatro sujetos se sometieron a ensayo adicionalmente a la semana 24 postratamiento y no se encontró ARN del VHC detectable. A las semanas 2, 4, 8 y 12 postratamiento, se  
35 encontró que el sujeto en el régimen de tratamiento de 16 semanas no tenía ARN del VHC

detectable. Los cinco sujetos en el régimen de tratamiento de 24 semanas se sometieron a ensayo a las semanas 2 y 4 postratamiento y se encontró que no tenían ARN del VHC detectable; y cuatro de los cinco sujetos se ensayaron adicionalmente a la semana 8 postratamiento y se observó que no tenían ARN del VHC detectable y uno de los cinco sujetos se sometió a ensayo adicionalmente a la semana 12 postratamiento y se encontró que no tenía ARN del VHC detectable.

Un estudio clínico mayor usando la misma combinación farmacológica mostró unas tasas de aproximadamente 90-95 % de RVS4 y RVS12 después de un régimen de tratamiento de 12 semanas en respondedores nulos a interferón. Entre estos pacientes, las tasas RVS4 y RVS12 (eliminados fallos no virológicos) en pacientes con genotipo 1a eran de aproximadamente 85-90 %. Todas estas tasas de RVS4 y RVS12 se basaron en datos observados.

### 15 **Ejemplo 3 (Comparativo) Concentraciones sinérgicas del Compuesto 1 y Compuesto 2 en un ensayo de replicón del VHC del genotipo 1b.**

Los Ejemplos 3-5 son para ilustrar y no para limitar el alcance de la presente descripción de ninguna manera. Sin querer ligarse a ninguna teoría, los efectos sinérgicos inesperados de combinar diferentes clases de inhibidores del VHC (por ejemplo, una combinación de un inhibidor de proteasa (tal como el Compuesto 1) y un inhibidor de polimerasa (tal como el Compuesto 2), o una combinación de un inhibidor de proteasa (tal como el Compuesto 1) y un inhibidor de NS5A (tal como el Compuesto 4)) puede contribuir a la eficacia de terapias libres de interferón de corta duración de la presente invención.

25 **Materiales:** Una línea celular de replicón derivó de la línea celular de hepatoma humano Huh7. Esta derivaba del genotipo 1b del VHC (Con1) y es un replicón subgenómico bicistrónico, esencialmente similar al descrito en Science 285 (5424): 110-3 (1999). El primer cistrón de la construcción contiene un marcador de selección indicador de luciferasa de luciérnaga y una neomicin fosfotransferasa. Las células del replicón se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 100 UI/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomycin (Invitrogen), 200 mg/ml de G418, un antibiótico aminoglucósido (Invitrogen) y suero bovino fetal (SBF) al 10 % a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>.

35 *Cultivo de células de replicón:* las células de replicón se sembraron a una densidad de 5000 células por pocillo de una placa de 96 pocillos en DMEM 100 µl que contenía SBF al 5 %. Al



día siguiente los Compuestos 1 y 2 se diluyeron en dimetilsulfóxido (DMSO) para generar una reserva 200X en una serie de 6 diluciones dobles. Las series de dilución se diluyeron después adicionalmente 100 veces en el medio que contenía SBF al 5 %.

- 5 *Estudios de combinación:* se realizaron estudios de combinación para evaluar los efectos de interacción del Agente Terapéutico 1 y Agente Terapéutico 2 en el ensayo de replicón descrito anteriormente. La finalidad de estos estudios era determinar si hay dosis o concentraciones de cada compuesto en las que se demuestra la sinergia o antagonismo con el otro compuesto. Tres experimentos con tres placas en cada experimento se realizaron en
- 10 tres días separados. Seis concentraciones del Compuesto 1 en solitario y seis concentraciones del Compuesto 2 en solitario se ensayaron en cada placa. Además, se ensayaron 36 combinaciones de concentraciones de los dos compuestos en cada placa. La variable analizada fue la fracción de inhibición de la señal de la luciferasa.
- 15 Las diluciones de cada compuesto se combinaron con las diluciones del otro compuesto en un patrón de tablero de ajedrez. Las concentraciones ensayadas se seleccionaron para garantizar que la  $CE_{50}$  de cada compuesto en solitario está en la mitad del intervalo de la dilución en serie. El medio con inhibidor (o inhibidores) se añadió a las placas de cultivo celular que ya contenían 100  $\mu$ l de DMEM con SBF al 5 %. Las células se incubaron en una
- 20 incubadora de cultivo tisular a 37 °C y  $CO_2$  al 5 % durante tres días. Los efectos inhibidores de los compuestos sobre la replicación del VHC se determinaron midiendo la actividad de un gen indicador de luciferasa usando un kit del sistema de ensayo de luciferasa (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante. A cada pocillo se añadió tampón de lisis Passive (30  $\mu$ l, Promega) y las placas se incubaron durante 15 minutos con balanceo para lisar las
- 25 células. Se añadió solución de luciferina (100  $\mu$ l, Promega) a cada pocillo y se midió la actividad luciferasa usando un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). Para determinar la  $CE_{50}$ , los datos de inhibición de luciferasa se analizaron usando el programa informático GraphPad Prism 4. Se realizaron tres experimentos con tres copias por experimento. Los resultados de porcentaje de inhibición se analizaron con respecto a sinergia, aditividad y antagonismo de
- 30 acuerdo con el modelo de Pritchard y Shipman (Antiviral Research 14: 181-206 (1990)).

*Análisis de combinación:* Prichard y Shipman propusieron una estrategia directa para resolver este problema de interacción fármaco-fármaco. El método podía calcular los efectos aditivos teóricos directamente partir de curvas de respuesta a la dosis individuales

35 determinadas en el ensayo. La aditividad teórica calculada se comparó después con la

superficie de respuesta a dosis experimental y posteriormente se restó para revelar cualquier área de interacción aberrante. Para calcular los efectos aditivos teóricos se utilizó la siguiente ecuación:

$$Z = X + Y(1 - X) = X + Y - XY,$$

5 en la que Z es la inhibición total producida por la combinación de los fármacos X y Y, representando X y Y la inhibición producida por los fármacos X y Y en solitario respectivamente.

10 Se calculó una diferencia entre la fracción de inhibición real observada y el valor previsto para cada combinación de concentración para cada placa en cada experimento para determinar si el efecto combinado observado era mayor que el efecto aditivo teórico Z calculado a partir de la ecuación anterior. Para cada combinación de concentración, las copias (a través de todas las placas y experimentos) se usaron para calcular una diferencia media entre la fracción observada y la prevista de inhibición, su error típico y su intervalo de  
15 confianza al 95 % de dos caras.

La sinergia o antagonismo de una combinación de concentración se determinó basándose en las siguientes 2 reglas: en primer lugar, se calculó el IC al 95 % de la diferencia media entre la fracción observada y la prevista de inhibición a cada combinación de concentración.  
20 Si el límite inferior del IC al 95 % es mayor que cero, entonces se consideraría que la combinación farmacológica tiene un efecto sinérgico. Si el límite superior del IC al 95 % es menor de cero, entonces se consideraría que la combinación farmacológica tiene un efecto antagonista; de otro modo, no hay antagonismo o sinergia significativo a esta combinación de concentración.

25 En segundo lugar, el efecto sinérgico o antagonista debe tener su diferencia media relativa, la diferencia media absoluta dividida entre su inhibición media observada correspondiente, mayor del 1 %. Haciendo esto, se podrían excluir pequeñas diferencias de significación estadística producidas por una varianza muy pequeña.

30 *Combinación del Agente Terapéutico 1 y Agente Terapéutico 2:* los efectos inhibidores sobre los replicones producidos por cada fármaco en solitario o en combinación con el otro a concentraciones hasta diez veces por encima de la CE<sub>50</sub> se examinaron en el replicón del genotipo 1b (Con1) utilizando un patrón de titulación en tablero de ajedrez (diluciones en serie de factor 2) en un ensayo antiviral convencional de tres días. Las concentraciones  
35

ensayadas se seleccionaron para garantizar que los valores  $CE_{50}$  de los compuestos estaban en el medio del intervalo de dilución en serie. Para el Compuesto 1, las concentraciones variaban de 0,031 nM a 1,0 nM. Para el Compuesto 2, las concentraciones variaban de 0,125 nM a 4,0 nM. La sinergia, aditividad y antagonismo se evaluaron usando el modelo de Pritchard y Shipman.

*Resultados:* Los resultados de este análisis de ensayo se ilustran en las Figuras 1 y 2 y en la Tabla 3. En la representación gráfica de superficie 3-D en la Figura 1, las desviaciones a partir de las interacciones esperadas entre el Compuesto 1 y el Compuesto 2 son exclusivamente aditivas a concentraciones asociadas con un plano horizontal al 0 %. Las interacciones sinérgicas entre el Compuesto 1 y el Compuesto 2 aparecen como un pico por encima del plano horizontal con una altura correspondiente al porcentaje por encima de la aditividad calculada. Las interacciones antagonistas entre el Compuesto 1 y el Compuesto 2 aparecían como un foso o depresión por debajo del plano horizontal con un valor negativo lo que significa el porcentaje por debajo de la aditividad calculada. Las interacciones sinérgicas aparecen como gris oscuro, las interacciones aditivas aparecen en blanco y las interacciones antagonistas aparecen punteadas.

Como se ilustra en la representación de superficie 3-D de la Figura 1 y en la representación de contorno de la Figura 2, existe un efecto aditivo o sinérgico en la mayoría de las concentraciones del Compuesto 1 y Compuesto 2. En particular, hay una región de concentración que muestra sinergia en la mayoría de las concentraciones del Compuesto 1 y a las concentraciones de dosis bajas a intermedias del Compuesto 2.

La siguiente Tabla 3 enumera combinaciones de las concentraciones del Compuesto 1 y el Compuesto 2 con efectos sinérgicos o antagonistas estadísticamente significativos basándose en el análisis del modelo de Pritchard y Shipman. Para cada combinación de concentraciones, la Tabla 3 incluye la diferencia media en la fracción de inhibición observada y prevista, la desviación o error típico de la diferencia media, y los límites superior e inferior del intervalo de confianza al 95 %.

De acuerdo con la Tabla 3, todas las combinaciones del Compuesto 1 y Compuesto 2 enumeradas en la tabla tienen efectos sinérgicos estadísticamente significativos.

Los resultados presentados en las Figuras 1 y 2 y en la Tabla 3 demuestran que la

combinación del Agente Terapéutico 1 y Agente Terapéutico 2 consigue aditividad o sinergia a la mayoría de las combinaciones de concentración de los dos agentes. Considerados en su conjunto, estos resultados de replicación *in vitro* sugieren que el Agente Terapéutico 2 debe producir un efecto antiviral significativo en pacientes cuando se administra en combinación con el Agente Terapéutico 1 en pacientes infectados por el VHC.

Tabla 3

Compuesto 2 nM	Compuesto 1 nM	Diferencia			
		media en la fracción de inhibición: observado- predicho	Error típico de la diferencia media	Límite de confianza al 95 % inferior	Límite de confianza al 95 % superior
0,125	0,12500	0,06176	0,023352	0,007912	0,11561
0,125	0,25000	0,05321	0,022199	0,002024	0,10440
0,125	0,50000	0,01176	0,002680	0,005583	0,01794
0,250	0,25000c	0,06626	0,020630	0,018692	0,11384
0,250	0,50000	0,01061	0,002677	0,004438	0,01679
0,500	0,06250	0,04373	0,014897	0,009375	0,07808
0,500	0,12500	0,10416	0,026757	0,042454	0,16586
0,500	0,25000	0,09327	0,019859	0,047471	0,13906
0,500	0,50000	0,01422	0,003333	0,006535	0,02191
1,00	0,06250	0,06696	0,020488	0,019715	0,11421
1,00	0,12500	0,14103	0,021289	0,091939	0,19013
1,00	0,25000	0,016762	0,071617	0,11027	0,14892
1,00	0,50000	0,01365	0,002312	0,008315	0,01898
2,00	0,06250	0,05974	0,007690	0,042004	0,07747
2,00	0,12500	0,10032	0,011820	0,073066	0,12758
2,00	0,25000	0,07117	0,009428	0,049428	0,09291
4,00	0,03125	0,03235	0,003950	0,023236	0,04145
4,00	0,06250	0,05141	0,004313	0,041470	0,06136
4,00	0,12500	0,06572	0,004692	0,054901	0,07654
4,00	0,25000	0,03452	0,004775	0,023509	0,04553

**Ejemplo 4 (Invención) Concentraciones sinérgicas del Compuesto 1 y Compuesto 4 en**

**el ensayo con replicón del VHC genotipo 1b.**

*Materiales:* La línea celular de replicón derivó de la línea celular de hepatoma humano Huh7. Esta derivaba del genotipo 1b del VHC (Con1) y es un replicón subgenómico bicistrónico, esencialmente similar a los descritos en Science 285 (5424): 110-3 (1999). El primer cistrón de la construcción contiene un marcador de selección indicador de luciferasa de luciérnaga y una neomicin fosfotransferasa. Las células del replicón se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 100 UI/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomycin (Invitrogen), 200 mg/ml de G418, un antibiótico aminoglucósido (Invitrogen) y suero bovino fetal (SBF) al 10 % a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>.

10

*Cultivo de células de replicón:* las células de replicón se sembraron a una densidad de 5000 células por pocillo de una placa de 96 pocillos en 100 µl de DMEM que contenía SBF al 5 %. Al día siguiente los Compuestos 1 y 2 se diluyeron en dimetilsulfóxido (DMSO) para generar una reserva 200X en una serie de factor de dilución 6. Las series de dilución se diluyeron después adicionalmente 100 veces en el medio que contenía SBF al 5 %.

15

*Estudios de combinación:* se realizaron estudios de combinación para evaluar los efectos de interacción del Agente Terapéutico 1 y Agente Terapéutico 4 en el ensayo de replicón descrito anteriormente. La finalidad de estos estudios era determinar si hay dosis o concentraciones de cada compuesto en las que se demuestra la sinergia o antagonismo con el otro compuesto. Se realizaron tres experimentos con tres placas en cada experimento en tres días separados. Se ensayaron seis concentraciones del Compuesto 1 en solitario y seis concentraciones del Compuesto 2 en solitario en cada placa. Además, se ensayaron 36 combinaciones de concentraciones de los dos compuestos en cada placa. La variable analizada fue la fracción de inhibición de la señal de la luciferasa.

20

25

Las diluciones de cada compuesto se combinaron con las diluciones del otro compuesto en un patrón de tablero de ajedrez. Las concentraciones ensayadas se seleccionaron para garantizar que la CE<sub>50</sub> de cada compuesto en solitario fuera la mitad del intervalo de la dilución en serie. El medio con inhibidor (o inhibidores) se añadió a las placas de cultivo celular que ya contenían 100 µl de DMEM con SBF al 5 %. Las células se incubaron en una incubadora de cultivo tisular a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % durante tres días. Los efectos inhibidores de los compuestos sobre la replicación del VHC se determinaron midiendo la actividad de un gen indicador de luciferasa usando un kit del sistema de ensayo de luciferasa (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante. A cada pocillo se añadió tampón de lisis Passive

30

35

(30  $\mu$ l, Promega) y las placas se incubaron durante 15 minutos con balanceo para lisar las células. Se añadió solución de luciferina (100  $\mu$ l, Promega) a cada pocillo y se midió la actividad luciferasa usando un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). Para determinar la  $CE_{50}$ , los datos de inhibición de luciferasa se analizaron usando el programa informático GraphPad Prism 4. Se realizaron tres experimentos con tres copias por experimento. Los resultados de porcentaje de inhibición se analizaron con respecto a sinergia, aditividad y antagonismo de acuerdo con el modelo de Pritchard y Shipman (Antiviral Research 14: 181-206 (1990)).

5 *Análisis de combinación:* Para el presente ejemplo se usó el enfoque de Prichard y Shipman para calcular efectos aditivos teóricos (descrito en el ejemplo 3).

10 Se calculó la diferencia entre la fracción de inhibición real observada y el valor previsto para cada combinación de concentración para cada placa en cada experimento para determinar si el efecto combinado observado era mayor que el efecto aditivo teórico Z calculado a partir de la ecuación de Prichard y Shipman. Para cada combinación de concentración, las copias (a través de todas las placas y experimentos) se usaron para calcular una diferencia media entre la fracción observada y la prevista de inhibición, su error típico y su intervalo de confianza al 95 % de dos caras.

20 La sinergia o antagonismo de una combinación de concentración se determinó basándose en las mismas normas expuestas en el Ejemplo 3.

25 *Combinación del Agente Terapéutico 1 y Agente terapéutico 4:* Los efectos inhibidores en replicón producidos por cada fármaco en solitario o en combinación con el otro a concentraciones de hasta diez veces por encima de la  $CE_{50}$  se examinaron en el replicón del genotipo 1b (Con1) usando un patrón de titulación en tablero de ajedrez (diluciones en serie de factor dos) en el ensayo antiviral de tres días convencional. Las concentraciones ensayadas se seleccionaron para garantizar que los valores  $CE_{50}$  de los compuestos estuvieran en el centro del intervalo de la dilución en serie. Para el Compuesto 4, las concentraciones variaban de 0,0002 nM a 0,0063 nM y para el Compuesto 1, las concentraciones variaban de 0,023 nM a 0,75 nM. La sinergia, aditividad y antagonismo se evaluaron usando el modelo de Pritchard y Shipman.

35 *Resultados:* Los resultados de este análisis del ensayo se ilustran en las Figuras 3 y 4 y en la Tabla 4. En la representación de superficie 3-D de la Figura 3, las desviaciones de las

interacciones esperadas entre el Compuesto 1 y Compuesto 4 son exclusivamente aditivas a concentraciones asociadas con un plano horizontal al 0 %. Las interacciones sinérgicas entre el Compuesto 1 y el Compuesto 4 aparecían como un pico por encima del plano horizontal con una altura correspondiente al porcentaje por encima de la aditividad calculada. Las interacciones antagonistas entre el Compuesto 1 y el Compuesto 4 aparecían como un foso o depresión por debajo del plano horizontal con un valor negativo lo que significa un porcentaje por debajo de la aditividad calculada. Las interacciones sinérgicas aparecen como sombras de color gris oscuro, las interacciones aditivas aparecen en blanco y las interacciones antagonistas aparecen punteadas.

10

Como se ilustra en la representación de superficie 3-D de la Figura 3 y en la representación contorno de la Figura 4, existe un efecto aditivo o sinérgico a la mayoría de las concentraciones del Compuesto 1 y el Compuesto 4. En particular, hay una región de concentración que muestra sinergia a las concentraciones de dosis más bajas del Compuesto 4 y a concentraciones de dosis intermedias del Compuesto 1.

15

La siguiente Tabla 4 enumera combinaciones de concentraciones del Compuesto 1 y Compuesto 4 con efectos sinérgicos o antagonistas estadísticamente significativos basándose en el análisis del modelo de Prichard y Shipman. Para cada combinación de concentraciones, la Tabla 4 incluye la diferencia media en la fracción de inhibición observada y prevista, la desviación típica o error de la diferencia media y los límites superior e inferior del intervalo de confianza al 95 %.

20

De acuerdo con la Tabla 4, la mayoría de las combinaciones del Compuesto 1 y Compuesto 4 indicadas en la tabla tiene efectos sinérgicos estadísticamente significativos. Se observó una pequeña cantidad de antagonismo a las concentraciones más bajas del Compuesto 1.

25

Los resultados presentados en las Figuras 3 y 4 y en la Tabla 4 demuestran que la combinación del Agente Terapéutico 4 y el Agente Terapéutico 1 consigue aditividad en la mayoría de las combinaciones de concentraciones de los dos agentes y consigue sinergia a determinadas combinaciones de concentraciones, en particular, a concentraciones bajas del Agente Terapéutico 4 y concentraciones intermedias del Agente Terapéutico 1. Considerados en su conjunto, estos resultados de replicones *in vitro* sugieren que el Agente Terapéutico 4 debe producir un efecto antiviral significativo en pacientes cuando se administra en combinación con el Agente Terapéutico 1 en pacientes infectados con el VHC.

30

35

Tabla 4

Compuesto 4 nM	Compuesto 1 nM	Diferencia media en la fracción de inhibición: observado- predicho	Error típico de la diferencia media	Límite de confianza al 95 % inferior	Límite de confianza al 95 % superior
0,000197	0,375000	0,09895	0,033975	0,02060	0,17729
0,000394	0,187500	0,16900	0,038934	0,07922	0,25878
0,000394	0,375000	0,11401	0,027710	0,0501	0,17791
0,000788	0,187500	0,15349	0,038860	0,06388	0,24310
0,000788	0,375000	0,09992	0,027266	0,03704	0,16279
0,001575	0,023438	-0,08326	0,027126	-0,14582	-0,02071
0,001575	0,046875	-0,17913	0,026099	-0,11894	-0,05876
0,001575	0,187500	0,07958	0,020080	0,03328	0,12588
0,003150	0,023438	-0,10156	0,018406	-0,14401	-0,05912
0,003150	0,046875	-0,08091	0,014615	-0,11462	-0,04721

**Ejemplo 5. (Invención) Reducción de células infectadas por VHC con combinaciones de los Agentes Terapéuticos 1, 2 y 4**

- 5 Para cuantificar la frecuencia de las colonias de replicón resistentes seleccionadas por el Agente Terapéutico 1, Agente Terapéutico 2, Agente Terapéutico 4 o diversas combinaciones de estos agentes, se utilizó la línea celular de replicón subgenómica estable derivada del genotipo 1a del VHC (H77; número de registro Genbank AF011751). La construcción del replicón era bicistrónica y la línea celular se generó introduciendo las
- 10 construcciones en líneas celulares derivadas de la línea celular de hepatoma humano Huh-7. El replicón también tenía un indicador de luciferasa de luciérnaga y un marcador de selección de neomicina fosfotransferasa (Neo). Las dos regiones codificantes, separadas por la proteasa FMDV 2a, comprenden el primer cistrón de la construcción de replicón bicistrónico, conteniendo el segundo cistrón la región codificante de NS3-NS5B del VHC con
- 15 la adición de mutaciones adaptativas E1202G, K1691R, K2040R y S22041. Esta línea celular de replicón del VHC se mantuvo en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen) que contenía suero bovino fetal al 10 % (v/v), 100 UI/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina y 200 µg/ml de G418 (todos de Invitrogen). Las células de replicón 1a-H77 (105-106) se sembraron en placas de cultivo celular de 150 mm y se



cultivaron en presencia de G418 (400 µg/ml) y Compuesto 1, Compuesto 2 y/o Compuesto 4 a concentraciones que eran o bien 10 veces (10X) o 100 veces (100X) por encima del valor CE50 para la línea celular del replicón del genotipo 1a del VHC. Los valores CE50 del Compuesto 1, Compuesto 2 y Compuesto 4 usados para este experimento eran 0,9, 7,7 y 0,01 nM, respectivamente. Después de tres semanas de tratamiento, la mayoría de las células de replicón se vaciaron de ARN de replicón y, por lo tanto, eran incapaces de sobrevivir en medio que contenía G418 ya que el ARN del replicón incluía el marcador neo que confiere resistencia a G418. Las células que contenían variantes de replicón resistentes sobrevivieron y formaron colonias y estas colonias se tiñeron con violeta cristal al 1 % en reactivo Protocol SafeFix II al 10 % (Fisher Scientific) y se contaron. Como se muestra en la Figura 5A, la combinación del Compuesto 4 más cualquiera del Compuesto 1 o Compuesto 2, a cualquiera de las 10 veces o 100 veces anteriores sus valores de CE50 respectivos dieron como resultado colonias significativamente menores que el Compuesto 1, Compuesto 2 o Compuesto 4 en solitario a 10 veces o 100 veces por encima de su valor CE50 respectivo.

La Figura 5B ilustra el porcentaje de colonias que sobreviven con combinaciones de dos frente a tres AAD. En los ensayos de supervivencia de colonias, se cultivaron células de replicón 1a-H77 en presencia de una combinación de AAD y G418 durante aproximadamente tres semanas, tiempo después del cual las células que contenían variantes de replicón resistentes habían formado colonias. Las células se tiñeron con violeta de cristal y se contaron. "Triple combinación" es o bien una combinación de los Compuestos 1, 2 y 4 a concentraciones de 5 veces (5X) por encima de sus valores CE50 respectivos o una combinación de los Compuestos 1, 2 y 4 a concentraciones de 10 veces (10X) sobre sus valores CE50 respectivos.

Las Figuras 5C y 5D muestran el efecto de una combinación de los Compuestos 1 y 4 en ensayos de reducción de ARN del VHC a largo plazo en líneas celulares de replicón de genotipo 1. En los ensayos de reducción de ARN de replicón a largo plazo, 106 células de replicón se sembraron en placas en ausencia de G418. Los inhibidores a concentraciones de cualquiera de 10 veces (10X) o 100 veces (100X) sobre sus valores CE<sub>50</sub> respectivos se añadieron y las células se cultivaron a aproximadamente una confluencia del 95 % (4 días). En cada pase, 106 células se eliminaron y se congelaron, y 106 células adicionales se pasaron a otro matraz con medios recientes e inhibidores. El ARN se extrajo de las 106 células y el ARN del VHC se midió en un ensayo RT-PCR en tiempo real. Las Figuras 5C y

5D muestran que tanto en las células de replicón 1a como 1b, la combinación de los Compuestos 1 y 4, cada una a 10 veces por encima de  $CE_{50}$ , es más eficaz al eliminar las células de replicón que 100 veces por encima del  $CE_{50}$  de cualquier inhibidor en solitario.

5 También se determinaron las variantes resistentes predominantes seleccionadas por el Compuesto 1, 2 o 4 en replicones del genotipo 1. Para el Compuesto 1, las variantes de resistencia predominantes en replicones 1a-H77 incluyen R155K, D168A y D168V con un factor de resistencia de 26, 48 y 128, respectivamente; y las variantes de resistencia predominantes en replicones 1b-Con1 incluyen R155K, A156T y D168V con un factor de resistencia de 48, 9 y 190, respectivamente. Para el Compuesto 2, las variantes de resistencia predominantes en replicones 1a-H77 incluyen C316Y, M414T, Y448C y S556G con un factor de resistencia de 1600, 36, 980 y 15, respectivamente; y las variantes de resistencia predominantes en replicones 1b-Con1 incluyen C316Y, M414T y D559G con un factor de resistencia de 1400, 26 y 100, respectivamente. Para el Compuesto 4, las variantes de resistencia predominantes en replicones 1a-H77 incluyen M28T, M28V, Q30R, Y93C y Y93H con un factor de resistencia de 9000, 60, 800, 1700 y 41000, respectivamente; y las variantes de resistencia predominantes en replicones 1b-Con1 incluyen Y93H con un factor de resistencia de 55. Estos experimentos también mostraron que en el genotipo 1a, diversas variantes seleccionadas por los Compuestos 2 o 4 conferirían niveles más elevados de resistencia que las seleccionadas por el Compuesto 1 y que en el genotipo 1b, una variante (C316Y) seleccionada por el Compuesto 2 confería un nivel más elevado de resistencia que las seleccionadas por el Compuesto 1 o Compuesto 4.

Los ejemplos anteriores muestran que la combinación de dos diferentes clases de AAD (por ejemplo, una combinación de un inhibidor de proteasa del VHC y un inhibidor de polimerasa del VHC o una combinación de inhibidor de proteasa del VHC y un inhibidor de NS5A del VHC o una combinación de un inhibidor de polimerasa del VHC y un inhibidor de NS5A del VHC) puede conducir a una barrera de resistencia mejorada en pacientes con respecto a una AAD en solitario, aunque la combinación de tres clases diferentes de AAD (por ejemplo, una combinación de un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de polimerasa del VHC y un inhibidor de NS5A del VHC) puede conducir a una barrera incluso más significativa de resistencia. Se espera que la mejora en la barrera a resistencia conseguida a través de la co-administración de AAD múltiples de diferentes clases o con diferente mecanismo de acción se correlacione con una eficacia mejorada en pacientes.

35

**Ejemplo 6. (Comparativo) Modelo clínico para terapias de combinación de AAD sin interferón**

Este ejemplo describe un nuevo modelo clínico para evaluar dosis y duraciones óptimas de terapias con VHC sin interferón usando combinaciones de diferentes AAD. Este modelo predijo razonablemente la eficacia de numerosas combinaciones AAD en terapias de corta duración libres de interferón.

Se usó un modelo mecánico para modelar la relación entre exposiciones a AAD y eficacia antiviral en sujetos infectados por VHC. Este modelo se usó para realizar simulaciones de ensayos clínicos de resultados clínicos después de administración de diversos regímenes de combinaciones AAD (por ejemplo, combinaciones AAD específicas y diferentes dosis de AAD) y duraciones de terapia.

Numerosos AAD se han documentado ampliamente para seleccionar mutantes después de una corta duración de monoterapia (por ejemplo, menor de 1 semana). El modelo dinámico viral de este Ejemplo incluyó mutantes sencillos y dobles. Específicamente, el modelo incluye 2 mutantes sencillos y un mutante doble para cada uno de los 2 regímenes de combinación AAD. Por tanto, un régimen de combinación de 2 AAD (por ejemplo, una combinación de un inhibidor de proteasa y un inhibidor de NS5A) incluye 2 mutantes sencillos y un mutante doble. Una combinación de 3 AAD (por ejemplo, una combinación de un inhibidor de proteasa, un inhibidor de polimerasa y un inhibidor de NS5A, tal como una combinación de un inhibidor de proteasa, un inhibidor no nucleosídico de polimerasa (NNPI) y un inhibidor de NS5A) incluyó 3 mutantes sencillos y 2 mutantes dobles.

El modelo tiene 3 componentes: hepatocitos (células no infectadas o diana), células infectadas y dinámicas virales. Las ecuaciones diferenciales describen la dinámica de los 3 componentes de la siguiente manera:

(1) Dinámica de hepatocitos (células no infectadas o diana)

$$dT / dt = s - de * T - (1-\eta) * \beta * T * (VLWT + VLPoly + VLProt + VLNS5A + VLNS5AProt + VLPolyProt)$$

(2) Dinámica de células infectadas

(a) infectadas con virus de tipo silvestre

$$d IWT/dt = (1-\eta) * \beta * T * VLWT - \delta * IWT$$

(b) infectados con virus mutante de polimerasa

$$d IPoly/dt = (1-\eta) * \beta * T * VLPoly - \delta * IPoly$$

(c) infectados con virus mutante de proteasa

$$IProt/dt = (1-\eta)*\beta*T* VLProt - \delta *IProt$$

(d) infectado con virus mutante de NS5A

$$d INS5A/dt = (1-\eta)*\beta *T* VLNS5A - \delta * INS5A$$

5

(e) infectado con virus mutante doble de proteasa-NS5A

$$d INS5AProt/dt = (1-\eta)*\beta*T* VLNS5AProt - \delta * INS5AProt$$

(f) infectado con virus mutante doble de proteasa-polimerasa

$$d IPolyProt/dt = (1-\eta)*\beta*T* VLPolyProt - \delta * IPolyProt$$

(3) Dinámica viral

10

(a) Virus de tipo silvestre

$$d VLWT/dt = (1-3*\mu)*\rho*(1-Eff1)*IWT + \mu *(\rho*(1-Eff2)*Fit1*IPoly + \rho*(1-Eff3)*Fit2*IProt + \rho*(1-Eff4)*Fit3*INS5A) - c*VLWT$$

b) Virus mutante de polimerasa

$$d VLPoly/dt = (1- \mu - \phi)* \rho*(1-Eff2)*Fit1*IPoly + \mu * \rho*(1-Eff1)*IWT + \phi * \rho*(1-Eff5)*Fit4* IPolyProt - c*VLPoly$$

(c) Virus mutante de proteasa

$$d VLProt/dt = (1- \mu - 2*\phi)* \rho*(1-Eff3)*Fit2*IProt + \mu * \rho*(1-Eff3)*IWT + \phi *( \rho*(1-Eff5)*Fit4*IPolyProt + \rho*(1-Eff6)*Fit5*INS5AProt) - c*VLProt$$

15

(d) Virus mutante de NS5A

$$d VLNS5A/dt = (1- \mu - \phi)*\rho*(1-Eff4)*Fit3*INS5A + \mu * \rho*(1-Eff1)*IWT + \phi * \rho*(1-Eff6)*Fit5*INS5AProt - c*VLNS5A$$

(e) Virus mutante doble de NS5A y proteasa

$$d VLNS5AProt/dt = (1-2* \phi)*\rho*(1-Eff6)*Fit5*INS5AProt + \phi *( \rho*(1-Eff4)*Fit3*INS5A + \rho*(1-Eff3)*Fit2*IProt ) - c*VLNS5AProt$$

20

(f) Virus mutante doble de mutante de poli y proteasa

$$d VLPolyProt/dt = (1-2* \phi)*\rho*(1-Eff5)*Fit4*IPolyProt + \phi *( \rho*(1-Eff2)*Fit1*IPoly + \rho*(1-Eff3)*Fit2*IProt) - c*VLPolyProt$$

Los parámetros usados en las ecuaciones anteriores se describen en la Tabla 5.

**Tabla 5. Parámetros de dinámica viral**

<b>Parámetro</b>	<b>Descripción</b>
s	Producción de hepatocitos de orden cero
T	Número de hepatocitos diana o no infectados
de	Constante de velocidad de primer orden para la muerte de hepatocitos
$\beta$	Constante de velocidad para la infección de hepatocitos por virus
$\delta$	Constante de velocidad de primer orden para la muerte de hepatocitos infectados
$\eta$	Reducción fraccional de la constante de velocidad para la infección de hepatocitos por virus
$\mu$	Probabilidad de la formación de mutantes simples y mutación de nuevo a tipo silvestre
$\phi$	Probabilidad de la formación de mutantes dobles y mutación de nuevo a mutante sencillo
$\rho$	Velocidad de producción de virus de tipo silvestre
c	Tasa de eliminación del virus
Eff1, Eff2, Eff3, Eff4	Inhibición de la producción de tipo silvestre, mutante de polimerasa, proteasa y NS5A, respectivamente
Eff5, Eff6	Inhibición de la producción de mutante doble de proteasa-NS5A y polimerasa-proteasa, respectivamente
Fit1, Fit2, Fit3	Estado físico de mutante de polimerasa, proteasa y NS5A con respecto al virus de tipo silvestre, respectivamente
Fit4, Fit5	Estado físico de mutante doble de polimerasa-proteasa y NS5A proteasa con respecto a virus de tipo silvestre, respectivamente
IWT, IPoly, Iprot, INS5A	Número de células infectadas con tipo silvestre, mutantes de polimerasa, proteasa y NS5A, respectivamente
IPoly, Prot, INS5A-Prot	Número de células infectadas con mutante doble de polimerasa-proteasa y NS5A-proteasa, respectivamente
VLTWT, VLPoly, VLProt, VLN5A	Carga viral para virus de tipo silvestre, virus mutante de polimerasa, proteasa y NS5A, respectivamente

Parámetro	Descripción
VLPoly-Prot, VLNS5A-Prot	Carga viral para doble mutante de polimerasa-proteasa y NS5A-proteasa, respectivamente

Como se muestra en las ecuaciones diferenciales para dinámica viral, el efecto del AAD se incluye como una inhibición de la producción de carga viral. Por ejemplo, el efecto del AAD (o los ADD) sobre la producción de virus de tipo silvestre se proporciona como  $(1-\text{Eff1}) \cdot \rho$  en la que Eff1 es la fracción de producción viral que se inhibe. En ausencia del fármaco Eff1 = 0 y en presencia del fármaco Eff1 toma un valor entre 0 y 1. Eff1 se describe usando un modelo Emax:

$$\text{Eff1} = \text{Emax} \cdot \text{Conc} / (\text{CE}_{50} + \text{Conc})$$

en el que Emax representa la inhibición máxima, Conc es la concentración AAD en plasma y  $\text{CE}_{50}$  es la concentración que inhibe la producción de carga viral al 50%. Como factor de cambio en  $\text{CE}_{50}$  para los mutantes en comparación con el virus de tipo silvestre se basó en valores obtenidos a partir de estudios de replicación *in vitro*,  $\text{CE}_{50}$  se calculó solo para los virus de tipo silvestre.

Para combinaciones AAD, se supuso que el efecto era multiplicativo y se incorporó de la siguiente manera:

$$(1-\text{Eff1}) = (1-\text{Eff}_{\text{AAD1}}) \cdot (1-\text{Eff}_{\text{AAD2}}) \cdot (1-\text{Eff}_{\text{AAD3}})$$

El efecto de ribavirina (RBV) se añadió sobre la tasa de infección  $\beta$  como un modelo Emax. En presencia de ribavirina, la tasa de infección disminuye a un factor  $(1-\eta)$  en el que

$$\eta = \text{Conc}_{\text{RBV}} / (\text{CE}_{50\text{-RBV}} + \text{Conc}_{\text{RBV}})$$

El modelo no incluye un mutante doble a los inhibidores de polimerasa + NS5A. En un régimen de 3-AAD, un mutante doble de polimerasa + NS5A es frecuentemente de tipo silvestre para el inhibidor de proteasa. Por tanto, no se espera que este mutante doble afecte significativamente a los resultados clínicos para una simulación de régimen de 3-AAD. Por otro lado, el modelo puede adaptarse fácilmente para simular un régimen de 2-DAA que contiene un inhibidor de polimerasa y un inhibidor de NS5A tratando el inhibidor de polimerasa (por ejemplo, PSI-7977) como un inhibidor de proteasa en el modelo.

El límite de detección (LDD) más bajo disponible de los ensayos de carga viral es de 10 UI/ml. Suponiendo 3 partículas de virión por UI, esto constituye aproximadamente 0,5 millones de virus en el organismo a LDD. Por tanto, los sujetos tienen que tratarse durante un periodo significativo de tiempo después de que su carga viral se encontrase por debajo del LDD para conseguir curación. Esta duración depende de la fuerza de los compuestos y de la respuesta individual a la terapia.

Para predecir la duración necesaria para curar se usó un concepto "umbral". Para simulaciones, se supuso un sujeto infectado por VHC para conseguir una RVS cuando la carga viral alcanza menos de 1 virión en el plasma total y un volumen de fluido extracelular (aproximadamente 15000 ml), es decir, una medición de carga viral de  $< 1$  copia/15000 ml o  $< 0,33$  UI/15000 ml. Esto se traduce a aproximadamente de 5 log UI/ml. Consúltese. Snoeck E *et al.*, CLIN PHARMACOL THER, 87 (6): 706-13 (2010), en el que basándose en los datos de pacientes tratados con peg-IFN y ribavirina, se calculó que los sujetos conseguían una RVS cuando el número previsto de células infectadas se encontró por debajo de 1. Aunque dichas cargas virales bajas no pueden medirse experimentalmente, pueden simularse usando el modelo de dinámica viral.

El modelo puede usarse para predecir RVS para cualquier combinación de los AAD con o sin interferón y con o sin ribavirina.

Como ejemplos no limitantes, diversos regímenes de tratamiento sin interferón usando diferentes combinaciones de Compuesto 1, Compuesto 2 y/o Compuesto 4, con o sin ribavirina, se evaluaron usando el modelo de este Ejemplo. Se usó la siguiente estrategia para incluir mutantes en el modelo:

- a. Un solo mutante por AAD
- b. Un mutante doble por combinación de AAD

Para una combinación de dos AAD, por ejemplo, una combinación del Compuesto 1 y Compuesto 2, el modelo incluyó un mutante resistente al Compuesto 1, un mutante resistente al Compuesto 2 y un mutante resistente doble tanto al Compuesto 1 como al Compuesto 2. El Compuesto 1 se co-administró o se co-formuló con ritonavir (u otro potenciador farmacocinético) para mejorar su exposición farmacológica.

Un mutante doble de Compuesto 2 y Compuesto 4 no se incluyó en el modelo. En los

regímenes de 3-AAD, un mutante doble de Compuesto 2/Compuesto 4 es probablemente de tipo silvestre para el Compuesto 1 debido a la alta fuerza y perfil resistente del Compuesto 1. Por lo tanto, no se espera que el mutante doble de Compuesto 2/Compuesto 4 influya en los resultados clínicos para tratamientos que contienen el Compuesto 1.

5

Los mutantes sencillos incluidos en el modelo se basaban en mutantes observados para los ADD individuales en estudios en fase 1b y 2a (por ejemplo, estudios clínicos M10-351, M12-116 y M11-602). Para mutantes dobles con resistencia a clases de 2-AAD, se supuso que la sensibilidad ( $CE_{50}$ ) de mutantes dobles para el fármaco era una combinación de los 2 mutantes sencillos. Por tanto, para el Compuesto 1 y el Compuesto 2, los mutantes sencillos eran D168V y M414T, respectivamente, y el mutante doble era D168V-M414T. En este escenario, el mutante D168V debe ser menos sensible al Compuesto 1 pero debe ser tan sensible al Compuesto 2 como el virus de tipo silvestre. De manera similar, el mutante M414T debe ser menos sensible al Compuesto 2 pero debe ser tan sensible al Compuesto 1 como el virus de tipo silvestre. El mutante doble D168V-M414T debe ser menos sensible tanto al Compuesto 1 como al Compuesto 2.

El factor de cambio en el valor  $CE_{50}$  para los mutantes en comparación con los virus de tipo silvestre se basó en los valores obtenidos a partir de estudios de replicación *in vitro*. Dado que los datos de monoterapia del Compuesto 4 indicaron una diversidad de mutantes con diferentes valores  $CE_{50}$ , se usó un valor de factor de cambio de 1000X en  $CE_{50}$  para el Compuesto 4 para el modelado y simulaciones.

La frecuencia de la línea basal de los mutantes se calculó durante el ajuste al modelo, mientras que la tasa de mutación se basó en valores bibliográficos. Tanto la frecuencia de la línea basal como la tasa de mutación determinaron el estado físico de mutantes.

Los datos farmacocinéticos y los datos de carga viral de 140 sujetos infectados por VHC no tratados previamente se usaron para construir el modelo. Para el modelado, el número de células diana en la línea basal, el número de células infectadas en la línea basal y la tasa de mortalidad de células diana y tasas de mutación se basaban en valores bibliográficos. Véase, por ejemplo, Snoeck *et al.* mencionado anteriormente; Rong *et al.* SCI TRANSL MED. 2 (30): 30ra32 (2000); Neal y Pravin, ACOP 2009 ([http://2009.go-acop.org/sites/all/assets/webform/Lauren-Neal\\_ACoP\\_2009.pdf](http://2009.go-acop.org/sites/all/assets/webform/Lauren-Neal_ACoP_2009.pdf)); Neumann *et al.* SCIENCE 282 (5386): 103-7 (1998); Shudo *et al.* ANTIVIR THER. 13 (7): 919-26 (2008), y Dahari *et al.*



J THEOR BIOL. 247 (2):371-81 (2007). La tasa de producción de virus y tasa de infección de virus derivaba de otros parámetros en el modelo. Todos los otros parámetros se calcularon. Se realizó un modelo de respuesta a exposición antiviral usando NONMEM 7.2.

- 5 Se realizaron simulaciones de estudios clínicos usando la versión 2.2.1 de Trial Simulator. Se simularon 50 sujetos y 50 copias para cada tratamiento. Se supuso que una tasa de abandono de sujetos del estudio debida a cualquier razón era del 8 % a las 24 semanas basándose en la bibliografía disponible sobre ensayos en sujetos con VHC. Todas las simulaciones se realizaron suponiendo un 100 % de cumplimiento. Las covariantes incluidas en la simulación eran el estatus del genotipo 1a/1b. Los resultados clínicos simulados incluyeron: (1) porcentaje de sujetos por debajo del límite de detección (LDD), de 10 UI/ml y (2) porcentaje de sujetos que consiguen RVS.

15 Se realizaron simulaciones de ensayos clínicos para determinar la dosis y la duración óptima para la RVS. Se simularon más de 80 escenarios para predecir el porcentaje de sujetos con RVS después de la administración de diversas combinaciones de 2 y 3-AAD (por ejemplo, Compuesto 1 + Compuesto 2, o Compuesto 1 + Compuesto 4, o Compuesto 1 + Compuesto 2 + Compuesto 4), sin RBV a un intervalo de dosis para cada AAD (por ejemplo, Compuesto 1/ritonavir a 250/100, 150/100 o 100/100 mg UVD, Compuesto 4 a 5, 25 o 100 mg UVD y 20 Compuesto 2 a 400 u 800 mg DVD) y a través de un intervalo de duraciones de tratamiento (por ejemplo, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 y 24 semanas).

La dosificación y duración óptimas se predijeron basándose en el porcentaje de sujetos con carga viral menor de  $-5 \log$  UI/ml, umbral para RVS. Los resultados seleccionados y relevantes de simulación para las combinaciones de 2 y 3 AAD de los Compuestos 1, 2 y/o 4 se muestran en las Figuras 6A, 6B y 6C para dos diferentes dosis del Compuesto 1. La Figura 6A muestra la mediana del porcentaje de RVS prevista (“% RVS”) y un intervalo de confianza al 90 % (la barra vertical en la parte superior de cada columna de porcentaje de RVS) para diferentes duraciones de tratamiento usando una combinación del Compuesto 1 y 30 Compuesto 2; la Figura 6B muestra la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % para diferentes duraciones de tratamiento usando una combinación del Compuesto 1 y el Compuesto 4; y la Figura 6C muestra la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % para diferentes duraciones de tratamiento usando una combinación del Compuesto 1, Compuesto 2 y Compuesto 4. En cada simulación, se incluyó la RBV y el Compuesto 1 se 35 usó con 100 mg de ritonavir y los sujetos eran pacientes sin tratamiento previo del genotipo

1 del VHC. La RVS24 es menor que la RVS12 en algunos casos debido a abandono; no se predice necesariamente que duraciones más prolongadas mejoren la RVS pero podrían dar como resultado más abandonos lo que da como resultado una RVS inferior.

5 El modelo predecía que a las 8-12 semanas de dosificación al menos del 80 al 90 % de los sujetos podían conseguir una RVS con combinaciones de 2 y 3 AAD. El modelo también predijo que las duraciones más cortas de 8 semanas podían curar un número significativo de sujetos. Se predijo que un régimen de 2-AAD curaba más del 40 % de los sujetos y se predijo que un régimen de 3-AAD curaba aproximadamente el 60 % de los sujetos solo con  
10 6 semanas de administración. No se esperaba que la administración durante un tiempo superior a 12 semanas aumentase el porcentaje de sujetos con RVS significativamente. Se previó que la adición del 3º AAD acortaría la duración del tratamiento de 2 a 4 semanas ya que se predijo que las duraciones óptimas para la combinación de 3-AAD del Compuesto 1, Compuesto 2 y Compuesto 4 eran de 8-10 semanas.

15 Las Figuras 6A, 6B y 6C ilustran las predicciones para las combinaciones AAD sin ribavirina. El modelo también predice porcentajes similares o comparables de RVS para estas combinaciones de AAD cuando se usan con ribavirina. Además, el efecto de interferón (por ejemplo, interferón pegilado) también puede añadirse incorporando interferón similar a un  
20 AAD pero sin ningún mutante resistente.

Una de las ventajas que proporciona el modelo es que permite examinar diversos parámetros virales y su efecto sobre la dosis, duración y RVS. Por ejemplo, aunque determinar experimentalmente el efecto de los parámetros de mutante es muy difícil si no  
25 imposible, pueden examinarse usando el modelo. Por lo tanto, la RVS en la población de pacientes que tienen diferentes mutantes puede predecirse con el modelo.

El modelo se usó para simular el tratamiento descrito en el Ejemplo 1 que incluyó 150/100 mg del Compuesto 1/ritonavir UVD + 400 mg del Compuesto 3 UVD + cantidades basadas  
30 en peso de RBV DVD durante 12 semanas y el porcentaje de sujetos con ARN del VHC menor que LDD a las 2, 4, 8, 10 y 12 semanas se resume en la Figura 7. La media predicha frente al porcentaje observado de sujetos con una LDD por debajo (“% LDD”) a semanas respectivas se muestra en la Figura 7. Los intervalos de confianza al 95 % para los datos predichos (la barra vertical en la parte superior de cada columna de porcentaje de LDD  
35 predicha respectiva) también se indican. Como se muestra en la Figura 7, el modelo predijo

razonablemente el resultado clínico del % LDD.

El modelo también se usó para simular el tratamiento descrito en el Ejemplo 2A. La media predicha frente al porcentaje de RVS observado (“% RVS”) después de 12 semanas de tratamiento se muestra en la Figura 8. Los intervalos de confianza al 95 % para los datos predichos (la barra vertical en la parte superior de cada columna de porcentaje de RVS predicho respectiva) también se indican. Como se muestra en la Figura 8, los porcentajes de RVS predichos se alinean bien con los porcentajes de RVS observados. Las simulaciones también predicen que el mismo régimen de tratamiento al descrito en el Ejemplo 2A pero sin ribavirina tiene porcentajes de LDD similares o comparables para diferentes duraciones de tratamiento.

El modelo dinámico viral de respuesta a exposición de este ejemplo proporcionó un método cuantitativo para predecir razonablemente la RVS para diversas combinaciones de compuestos antivirales. Basándose en el modelado de respuesta antiviral-exposición y en las simulaciones de ensayos clínicos, se demostró que (1) la adición de un 3° AAD a una combinación de 2 AAD puede reducir la duración óptima del tratamiento y/o aumentar la RVS; (2) 8-12 semanas de administración es la duración óptima de terapia para combinaciones de 2 y 3 AAD del Compuesto 1/r, Compuesto 2 y Compuesto 4; y (3) se ha predicho que duraciones más cortas que 8 semanas de tratamiento sin interferón curan un porcentaje significativo de los sujetos.

#### **Ejemplo 7. (Comparativo) Modelo clínico para terapias de combinación AAD sin Interferón que contienen BMS-790052 y BMS-650032**

El modelo descrito anteriormente también se usó para predecir el porcentaje de RVS de regímenes de tratamiento sin interferón que contenía BMS-790052 y BMS-650032 sin ribavirina basándose en los datos clínicos existentes publicados que incluyen dos estudios en Fase 1 y uno en Fase 2 de BMS- 790052 y un estudio en Fase 1 y uno en Fase 2a de BMS-650032. La Figura 9 muestra el porcentaje de RVS medio predicho y el intervalo de confianza al 90 % de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de un régimen de 2-AAD que contiene BMS-790052 (60 mg UVD) y BMS-650032 (600 DVD) en sujetos sin tratamiento previo del genotipo 1. Se predijo que la combinación de BMS-790052 (60 mg UVD), más BMS-650032 (600 mg DVD) en sujetos de genotipo 1 conseguía una RVS mejorada para duraciones de 12 semanas o más con tasas de RVS predichas de aproximadamente 70 % durante 10 semanas de dosificación. Se espera que regímenes

similares pero que contienen ribavirina, o regímenes con similares dosificaciones de BMS-790052 y BMS-650032 con o sin ribavirina consigan similares tasas de RVS.

**Ejemplo 8. (Comparativo) Modelo clínico para terapias sin interferón que contienen PSI-7977**

Del mismo modo, se diseñó un régimen de 3-AAD sin interferón y ribavirina para pacientes con el genotipo 1 basándose en los datos clínicos existentes. El régimen de 3-AAD de la invención contiene 200/100 mg UVD del Compuesto 1/r, 50 mg UVD del Compuesto 4 y 400 mg UVD de PSI-7977. La Figura 10 representa las medianas de las tasas de RVS predichas para diferentes duraciones de tratamiento de esta combinación de 3-AAD. Se predijo que esta combinación de 3-AAD tenía una RVS superior al 60 % a las 6 semanas y una RVS superior al 80 % a una duración de 8 semanas, 10 semanas, 12 semanas o un tratamiento más largo. Se espera que regímenes similares pero que contienen ribavirina o regímenes con similares dosificaciones del Compuesto 1/r, Compuesto 4 y PSI-7977 con o sin ribavirina, consigan similares tasas de RVS.

El modelo también puede usarse para predecir RVS para otros regímenes no contemplados por la presente invención que contienen una sola AAD o una sola AAD con ribavirina. Por ejemplo, se obtuvieron las predicciones del modelo para PSI-7977 + ribavirina para diversas duraciones para el tratamiento de pacientes sin tratamiento previo con el genotipo 1 del GCV. La Figura 11 representa la mediana predicha y el intervalo de confianza al 90 % del porcentaje de RVS para diferentes duraciones de tratamiento de dicho régimen que contiene PSI-7977 (como el único AAD; 400 mg UVD) y ribavirina (600 mg DVD). El intervalo de confianza al 90 % para la RVS predicha (la barra vertical en la parte superior de cada columna de porcentaje de RVS predicha) también se indica en la Figura 11. La predicción se basó en los datos clínicos ya publicados para PSI-7977. Se predijo que la tasa de RVS para PSI-7977 + ribavirina era aproximadamente 75-90 % después de 12 semanas de dosificación y aproximadamente 55-75 % después de 8 semanas de dosificación en sujetos con el genotipo 1. Se esperan porcentajes de RVS similares para los pacientes sin tratamiento previo del genotipo 1 para regímenes similares que contienen dosificación similar de PSI-7977 UVD (por ejemplo, 200 a 600 mg UVD) y cantidades basadas en peso de ribavirina (por ejemplo, 1000 a 1200 mg dividido dos veces al día).

Se usaron datos de dos estudios en Fase 1 y uno en Fase 2 de daclatasvir (BMS-790052) y

un estudio en Fase 1 y un estudio en Fase 2 de PSI-7977 para estimar los parámetros del modelo dinámico viral y farmacocinético. Las predicciones para una combinación de 2-AAD con daclatasvir (BMS-790052) y PSI-7977 en pacientes sin tratamiento previo del genotipo 1 se muestran en la Figura 12. El modelo predijo que después de 10-12 semanas de dosificación con la combinación de daclatasvir y PSI-7977 sin ribavirina, al menos el 90 % de los pacientes sin tratamiento previo con el genotipo 1 del VHC pueden conseguir una RVS. Se predicen similares o mejores tasas de RVS si la ribavirina se incluye en los regímenes.

10 De manera similar, los datos de un estudio en Fase 1a de TMC-435 y un estudio en Fase 1 y un estudio en Fase 2 de PSI-7977 se usaron para calcular los parámetros del modelo dinámico viral y farmacocinético. Las predicciones para una combinación de 2-AAD con TMC-435 y PSI-7977 en pacientes sin tratamiento previo con genotipo 1 se muestran en la Figura 13. El modelo predice que después de 10-12 semanas de dosificación con la combinación de TMC-435 y PSI-7977 sin ribavirina, al menos el 90 % de los pacientes con VHC pueden conseguir RVS. Se predicen similares o mejores tasas de RVS si la ribavirina se incluye en los regímenes.

**Ejemplo 9. (Comparativo) Modelo clínico para terapias de combinación de AAD sin interferón que contienen danoprevir y mericitabina**

Además, los datos de un estudio en Fase 1 y un estudio en Fase 2 de danoprevir y mericitabina se usaron para calcular los parámetros del modelo dinámico viral y farmacocinético. Ritonavir se coadministró con danoprevir para mejorar la farmacocinética de danoprevir. Las predicciones para una combinación de 2-AAD con danoprevir y mericitabina en pacientes sin tratamiento previo con el genotipo 1 se muestran en la Figura 14. El modelo predice que después de 16 semanas de dosificación con la combinación de danoprevir y mericitabina sin ribavirina, al menos el 90 % de los pacientes con VHC pueden conseguir RVS. Se predicen similares o mejores tasas de RVS si se incluye ribavirina en los regímenes.

30

**Ejemplo 10. (Comparativo) Modelo clínico para terapias de combinación AAD sin interferón que contienen tegobuvir (GS-9190), GS-9451 y GS-5885**

Los datos de estudios en Fase 1 y Fase 2 de GS-9190 (tegobuvir), GS-9451 y GS-5885 se usaron para calcular los parámetros del modelo dinámico viral y farmacocinético. Las predicciones para la combinación con GS-9190 (tegobuvir), GS-9451 y GS-5885 en

35

pacientes sin tratamiento previo con el genotipo 1 se muestran en la Figura 15. El modelo predice que después de 12 semanas de dosificación con la combinación de GS-9190 (tegobuvir) + GS-9451 + GS-5885 + RBV, aproximadamente el 70 % de los pacientes sin tratamiento previo del genotipo 1 pueden conseguir una RVS y después de 24 semanas de tratamiento > 80 % de pacientes sin tratamiento previo con el genotipo 1 pueden conseguir RVS. Se esperan similares o mejores tasas de RVS cuando se incluye ribavirina en el régimen.

**Ejemplo 11. (Comparativo) Modelo clínico para terapias de combinación ADD sin interferón que contienen PSI-7977 (GS-7977)**

Los datos de estudios en Fase 1 y Fase 2 de GS-9451 y GS-7977 (PSI-7977) se usaron para calcular los parámetros del modelo dinámico viral y farmacocinético. Las predicciones para la combinación con GS-9451 y GS-7977 (PSI-7977) en pacientes sin tratamiento previo con el genotipo 1 se muestran en la Figura 16.

Los datos de los estudios en Fase 1 y Fase 2 de GS-5885 y GS-7977 (PSI-7977) se usaron para calcular los parámetros del modelo dinámico viral y farmacocinético. Las predicciones para la combinación con GS-5885 y GS-7977 (PSI-7977) en pacientes sin tratamiento previo con el genotipo 1 se muestran en la Figura 16.

Los datos de estudios en Fase 1 y Fase 2 de GS-9451, GS-5885 y GS-7977 (PSI-7977) se usaron para calcular los parámetros del modelo dinámico viral y farmacocinético. Las predicciones para las combinaciones con GS-9451, GS-5885 y GS-7977 (PSI-7977) en pacientes sin tratamiento previo con el genotipo 1 se muestran en la Figura 16.

El modelo predice que después de 12 semanas de dosificación con la combinación de GS-9451 y GS-7977 (PSI-7977) o la combinación de GS-5885 y GS-7977 (PSI-7977), o la combinación de GS-9451, GS-5885 y GS-7977 (PSI-7977) al menos el 90 % de los pacientes sin tratamiento previo con el genotipo 1 pueden conseguir una RVS. Se esperan similares o mejores tasas de RVS cuando la ribavirina se incluye en estos regímenes.

**Ejemplo 12. (Comparativo) Modelo clínico para terapias de combinación AAD sin interferón que contienen TMC-435 y daclatasvir (BMS-790052)**

Los datos a partir de un estudio en Fase 1a de TMC-435 y a partir de dos estudios en Fase 1 y uno en Fase 2 de daclatasvir (BMS-790052) se usaron para calcular los parámetros del

modelo dinámico viral y farmacocinético. Las predicciones para la combinación con TMC-435 y daclatasvir en pacientes sin tratamiento previo con el genotipo 1 se muestran en la Figura 17.

- 5 El modelo predice que después de 12 semanas de dosificación con la combinación de TMC-435 y daclatasvir (BMS-790052), aproximadamente el 80% de los pacientes sin tratamiento previo con el genotipo 1 pueden conseguir RVS. Se esperan similares o mejores tasas de RVS cuando la ribavirina se incluye en estos regímenes.
  
- 10 La anterior descripción de la presente invención proporciona ilustración y descripción, pero no pretende ser exhaustiva o limitar la invención a la específica descrita. Son posibles modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores o pueden adquirirse a partir de la práctica de la invención. Por lo tanto, se observa que el alcance de la invención se define por las reivindicaciones y sus equivalentes.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento del VHC, caracterizada por que dicho tratamiento comprende la  
5 administración de ribavirina pero no de interferón, donde dicho tratamiento dura 8, 9, 10, 11 o 12 semanas, y donde dichos al menos dos AAD comprenden:
- un Compuesto 1, que es (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,  
10 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-hexadecahidrociclopropa [e] pirrolo [1, 2-a] [1,4] diazaciclopentadecin-14a-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- un Compuesto 4, que es dimetil (2S, 2'S)-1,1'-((2S, 2'S)-2,2'- 4,4'- ((2S, 5S)-1- (4 -  
terc-butilfenil) pirrolidin-2,5, diil) bis (4,1-fenilen))bis (azanediil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-  
2,1-diil)bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil) dicarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable  
del mismo,
- 15 y donde el Compuesto 1 o la sal del mismo se coadministra con ritonavir.
2. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho tratamiento dura 12 semanas.
- 20 3. La combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde dicho paciente es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC.
4. La combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
25 3, donde dicho paciente es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1a ó 1b del VHC.
5. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dichos al menos dos ADD comprenden además un Compuesto 2, que es N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-  
30 dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il) metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde dicho tratamiento dura 12 semanas.



7. La combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, donde dicho paciente es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC.
- 5 8. La combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde dicho paciente es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1a ó 1b del VHC.

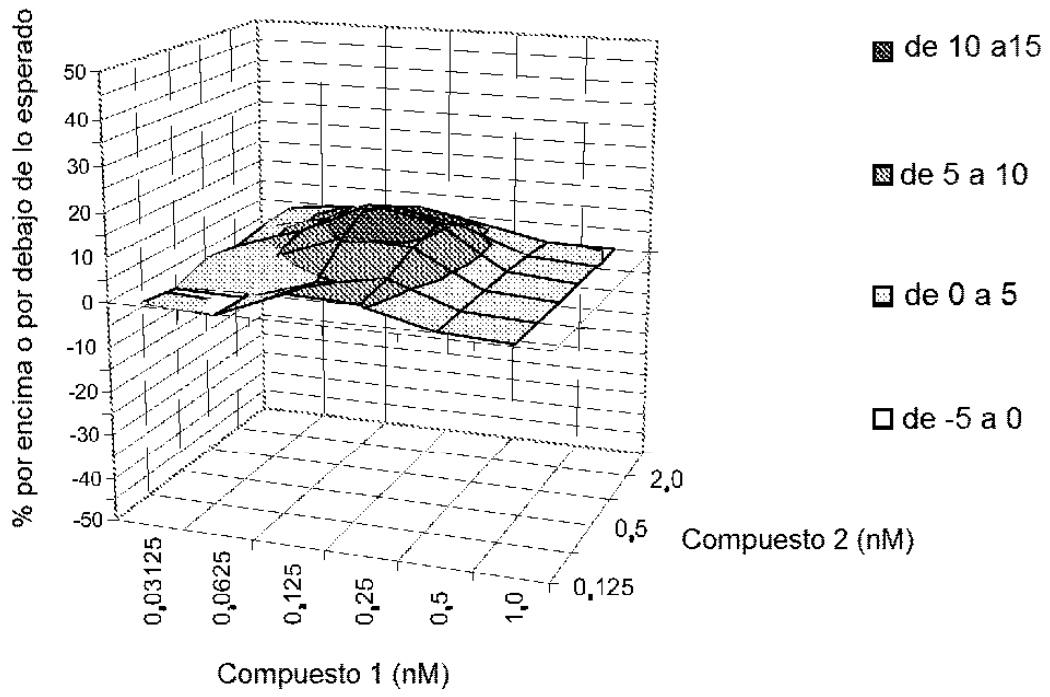


Figura 1

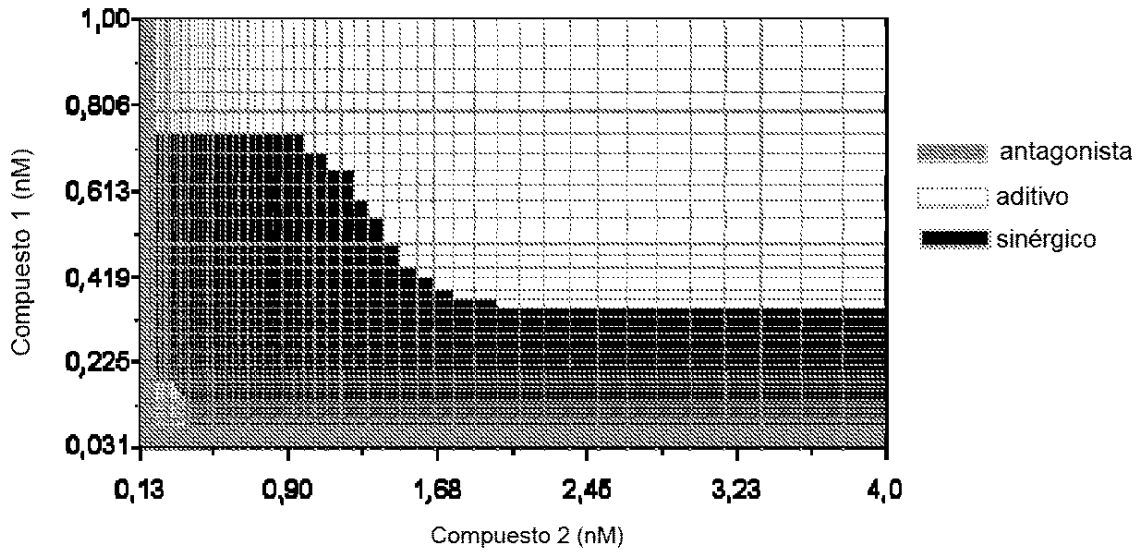


Figura 2

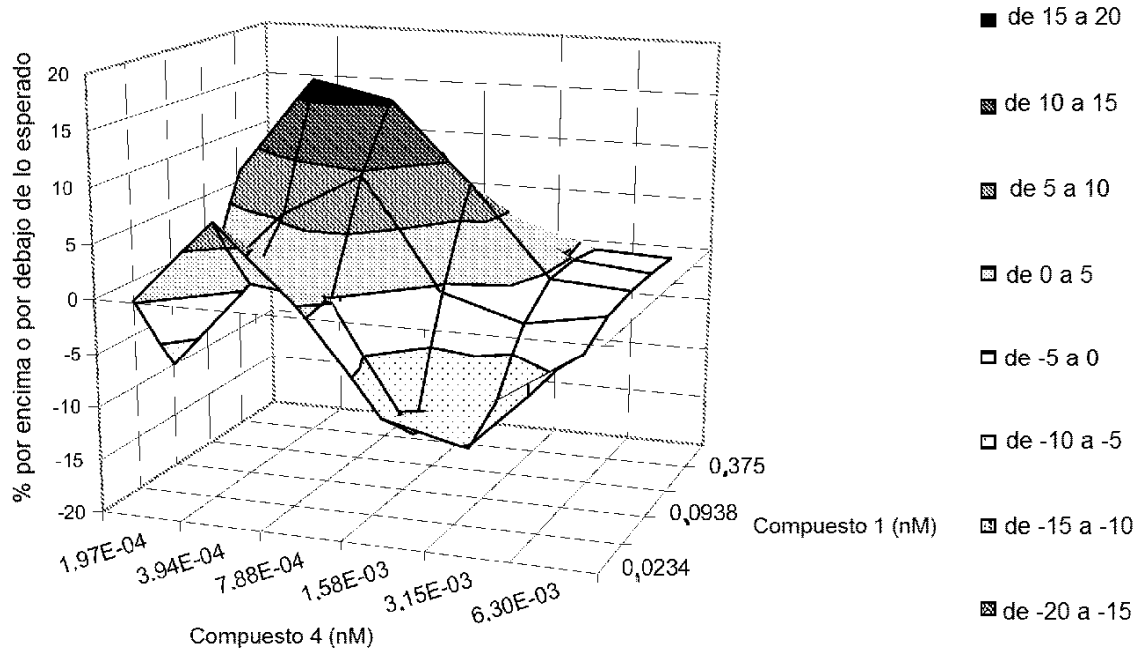


Figura 3

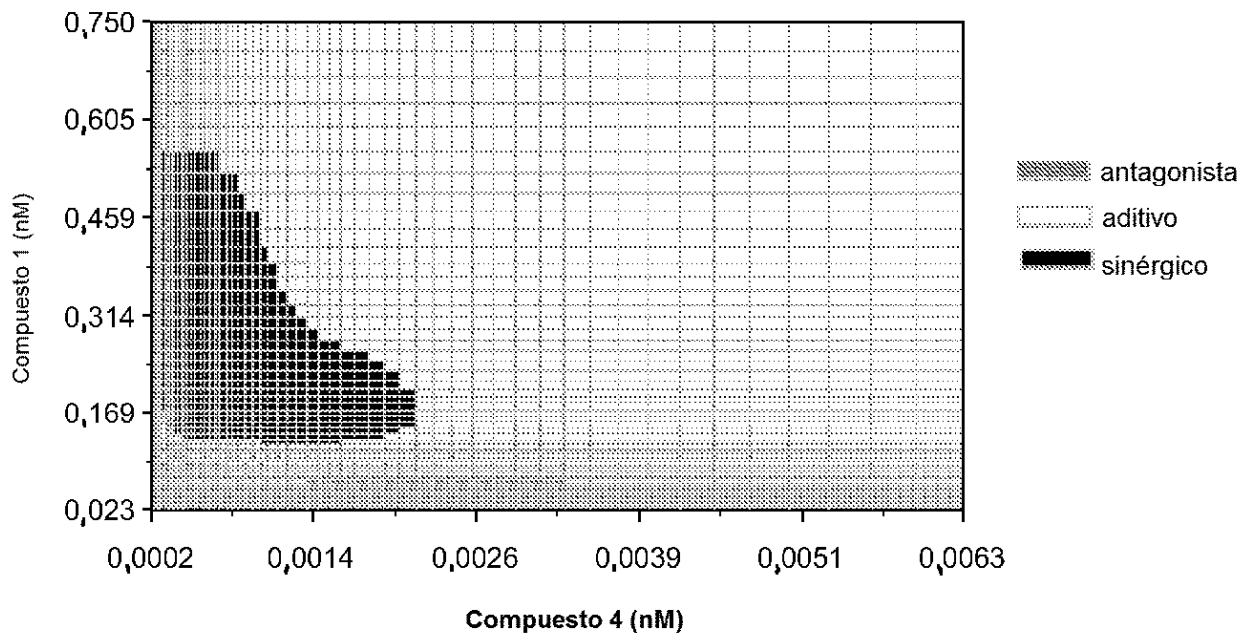


Figura 4

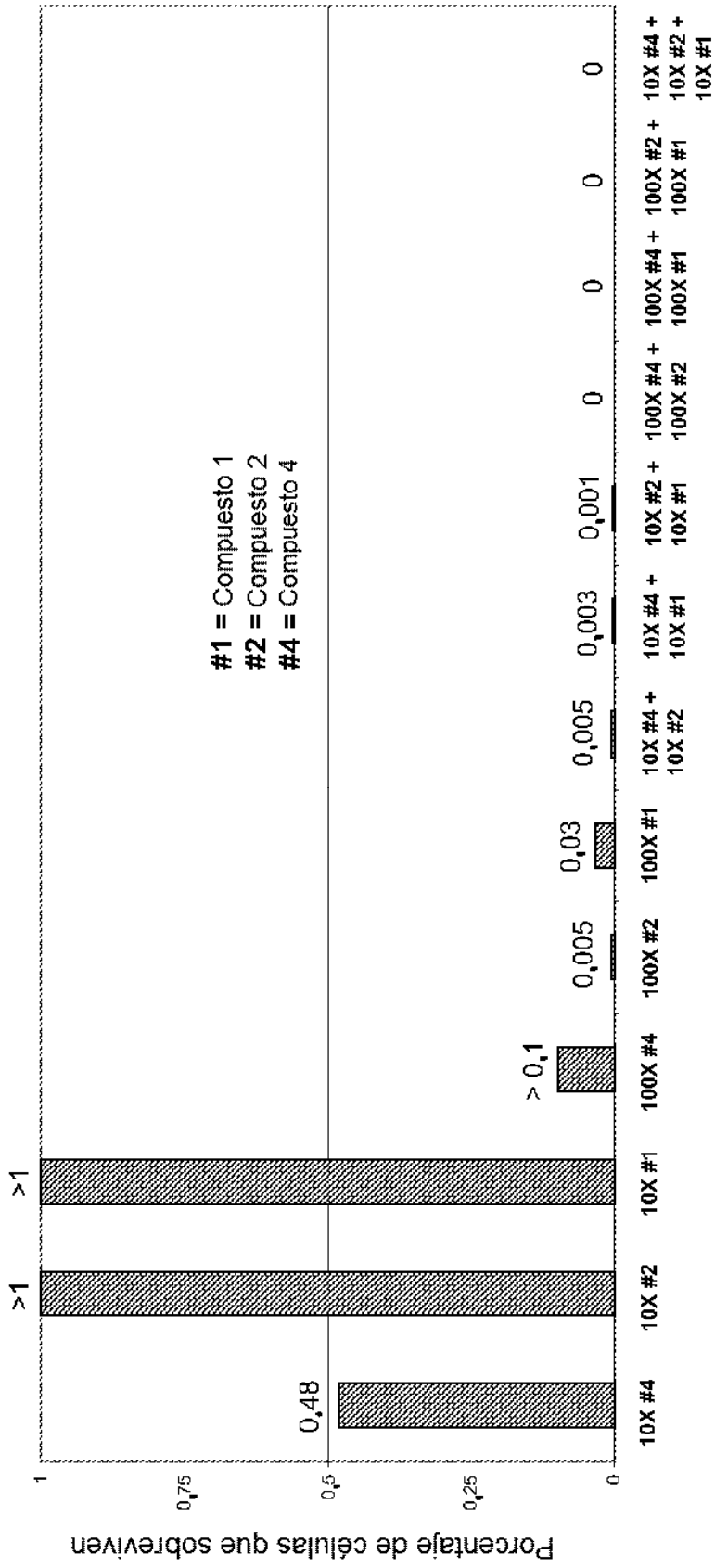


Figura 5A

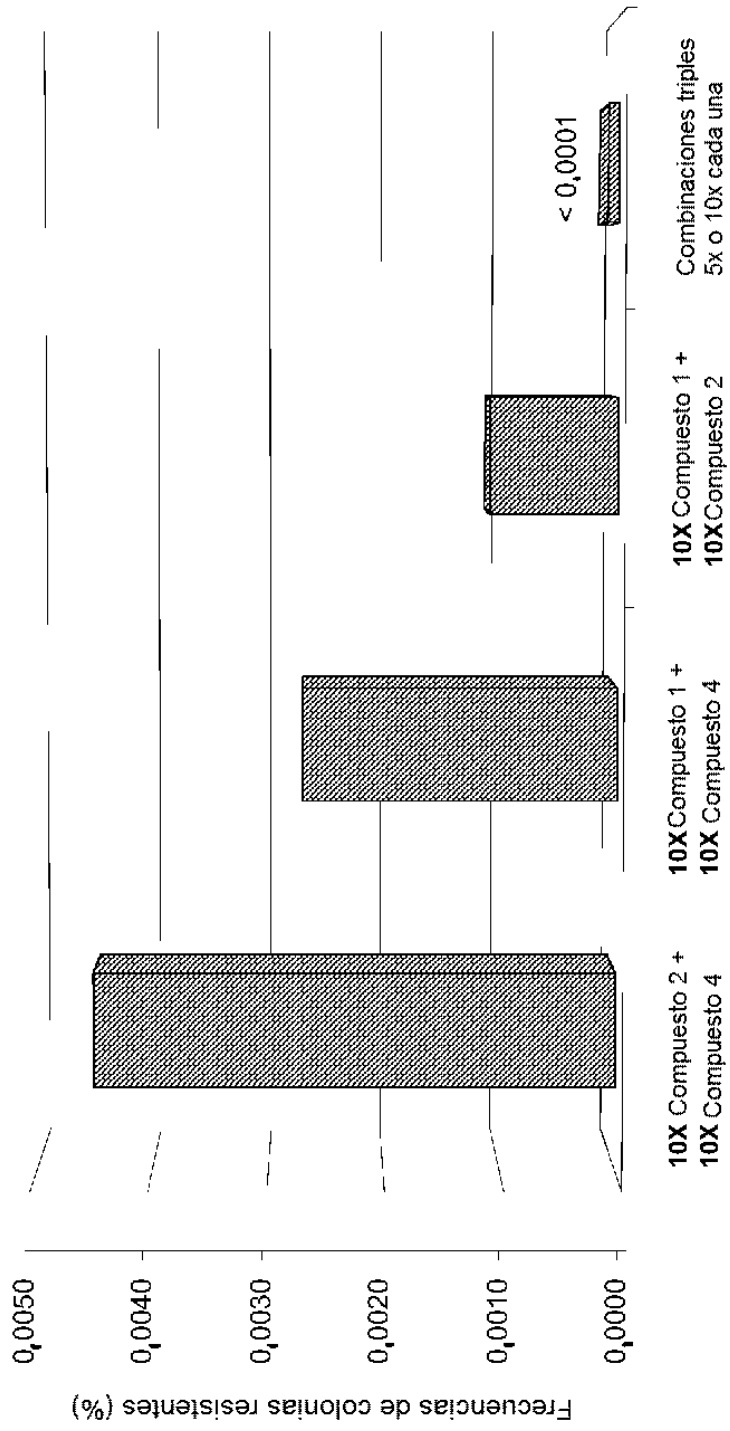


Figura 5B

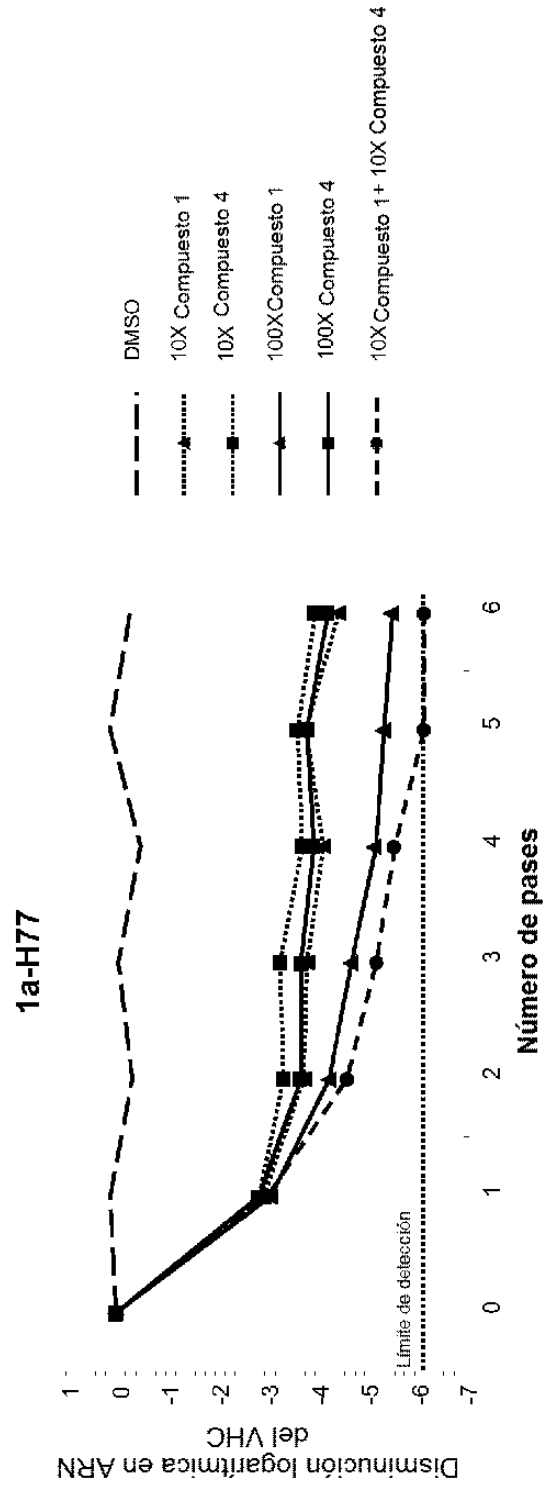


Figura 5C



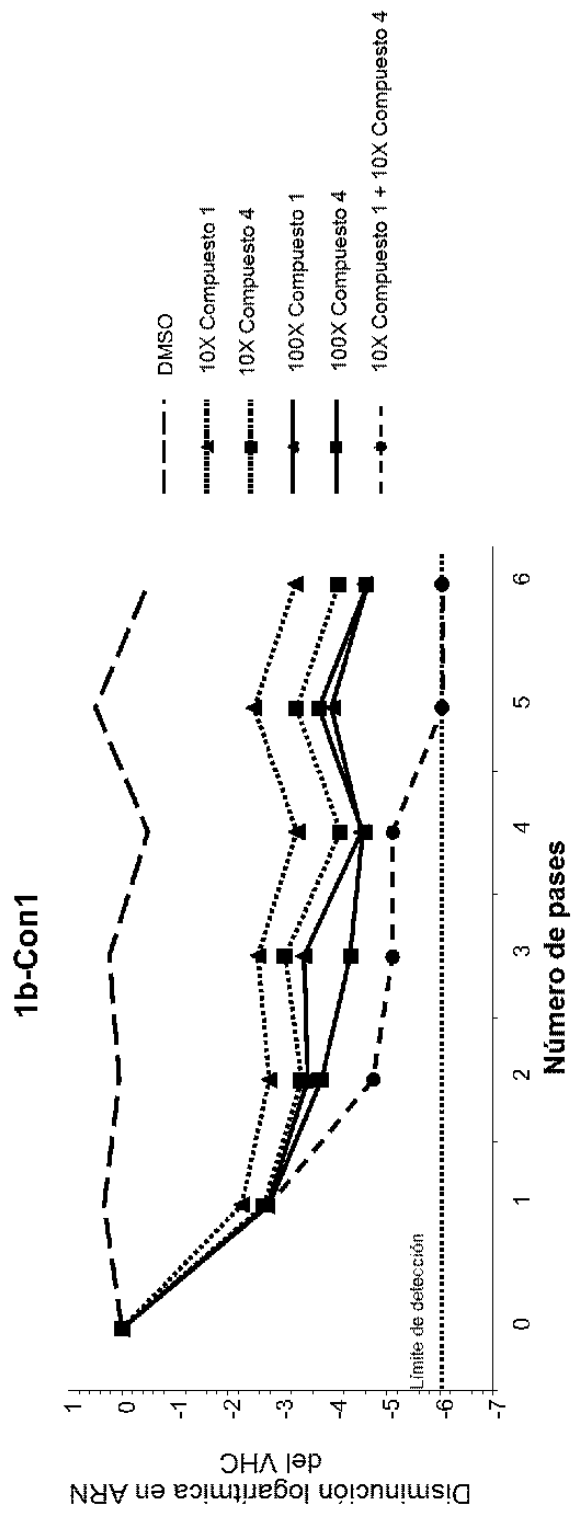


Figura 5D

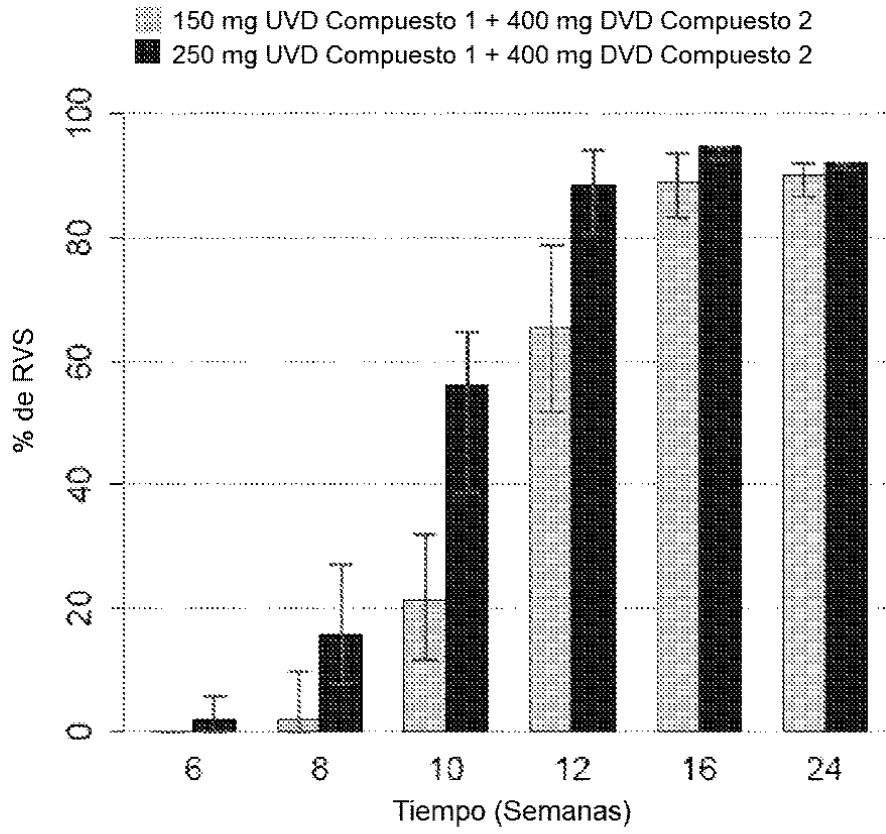


Figura 6A

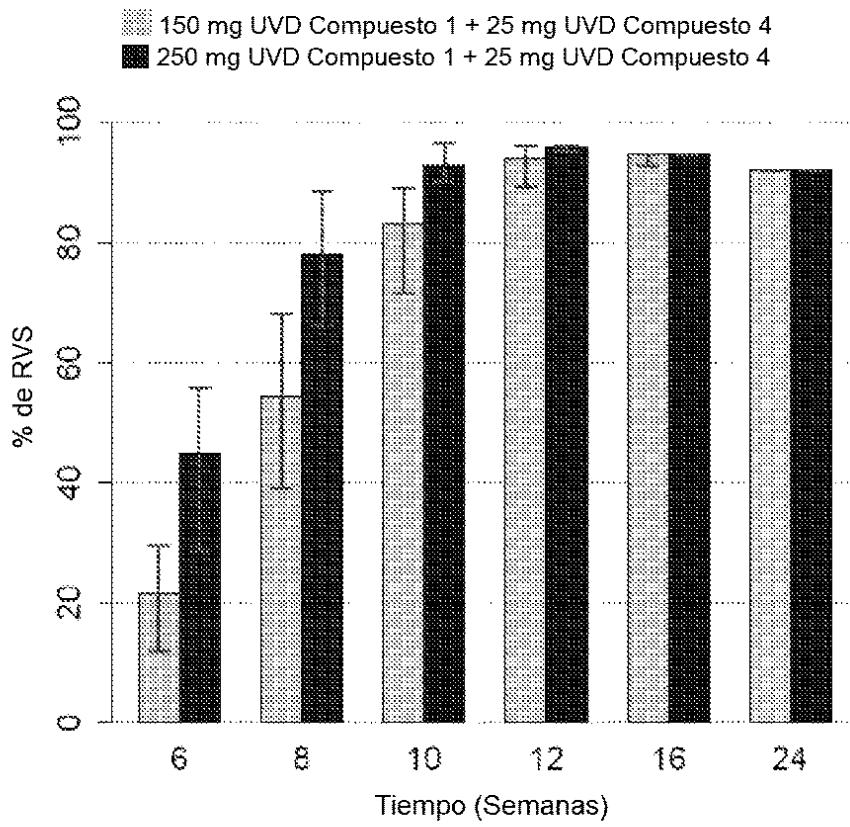


Figura 6B

▨ 150 mg UVD Compuesto 1 + 400 mg DVD Compuesto 2 + 25 mg UVD Compuesto 4  
■ 250 mg UVD Compuesto 1 + 400 mg DVD Compuesto 2 + 25 mg UVD Compuesto 4

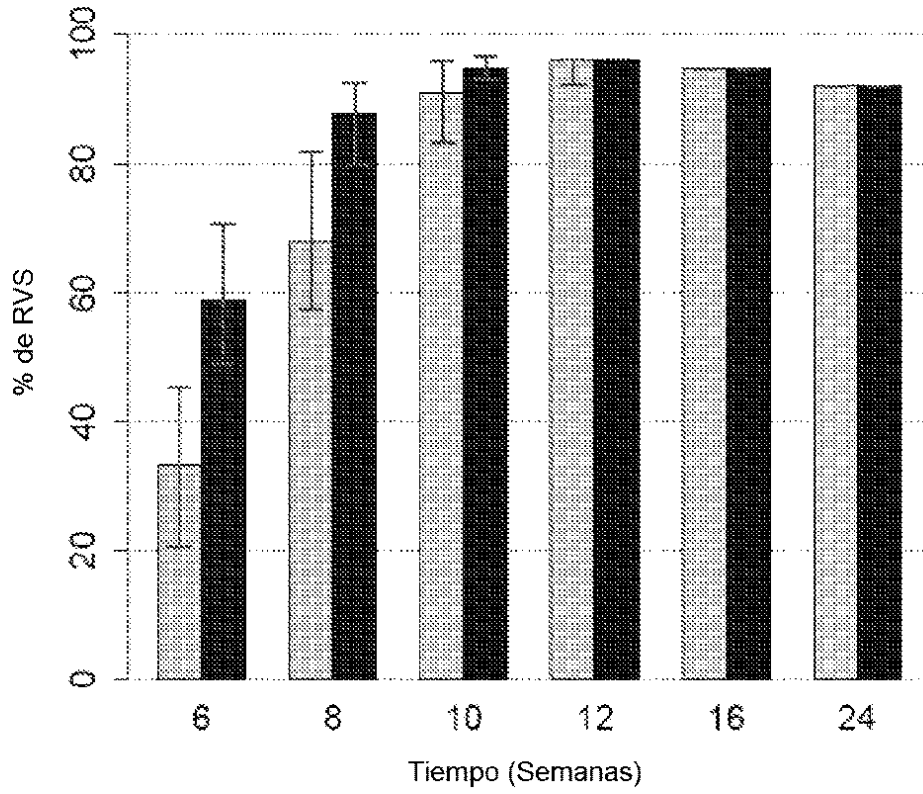


Figura 6C

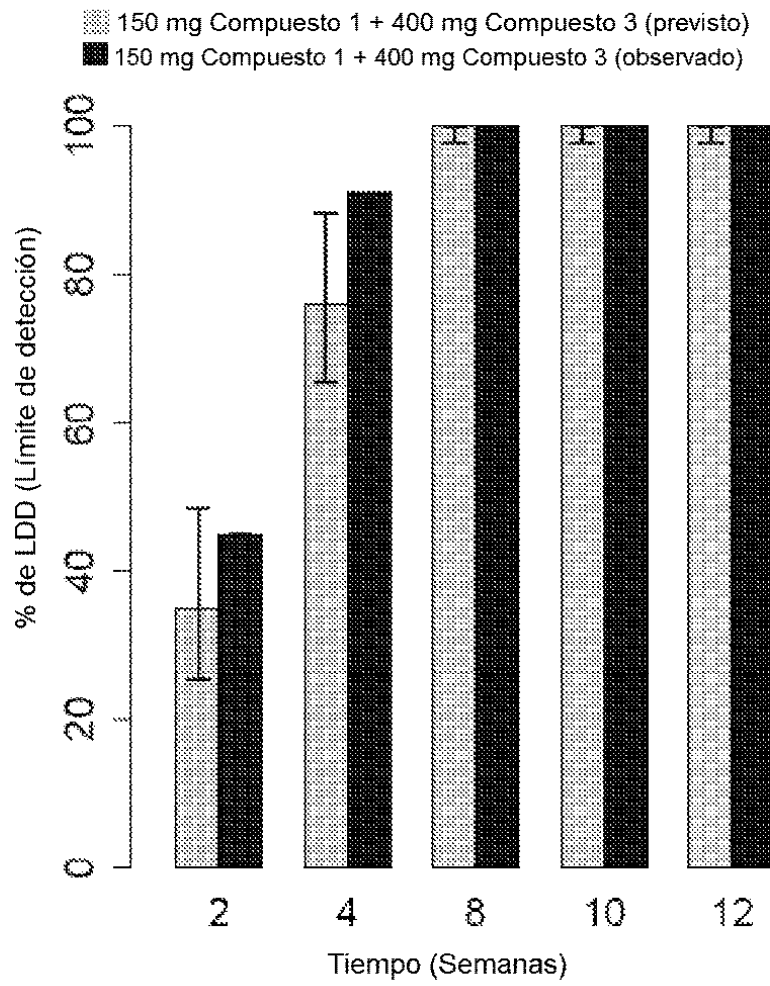


Figura 7

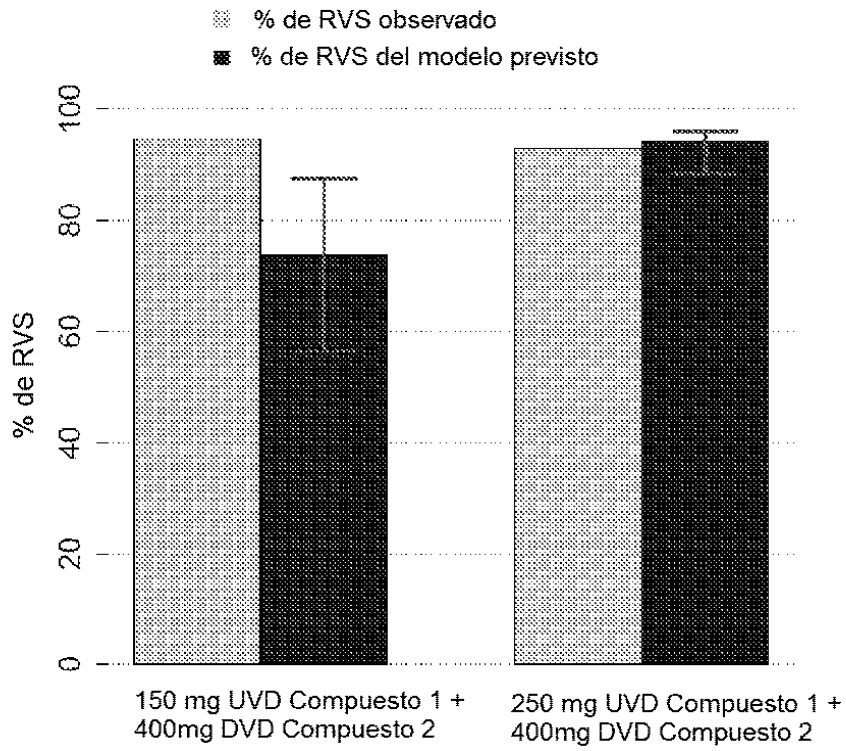
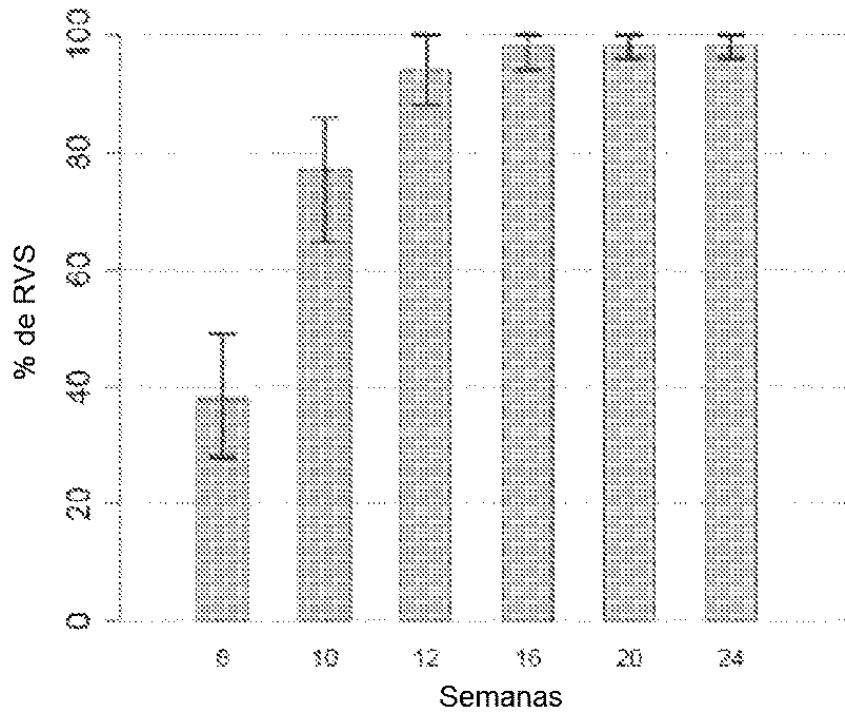


Figura 8

**BMS-790052 (60 mg UVD) + BMS-650032 (600 mg DVD)**



**Figura 9**

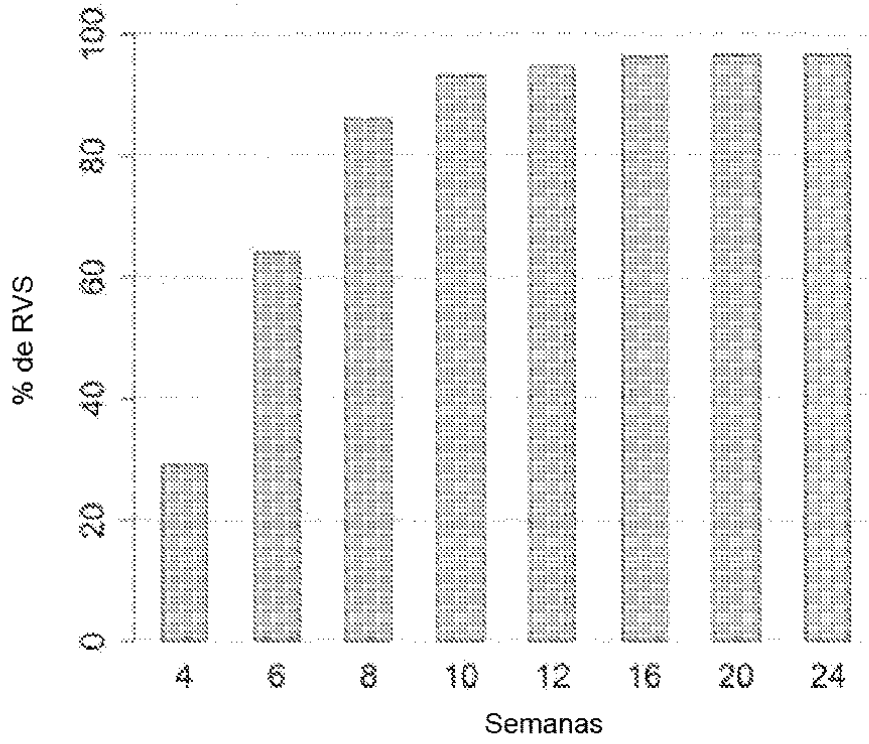
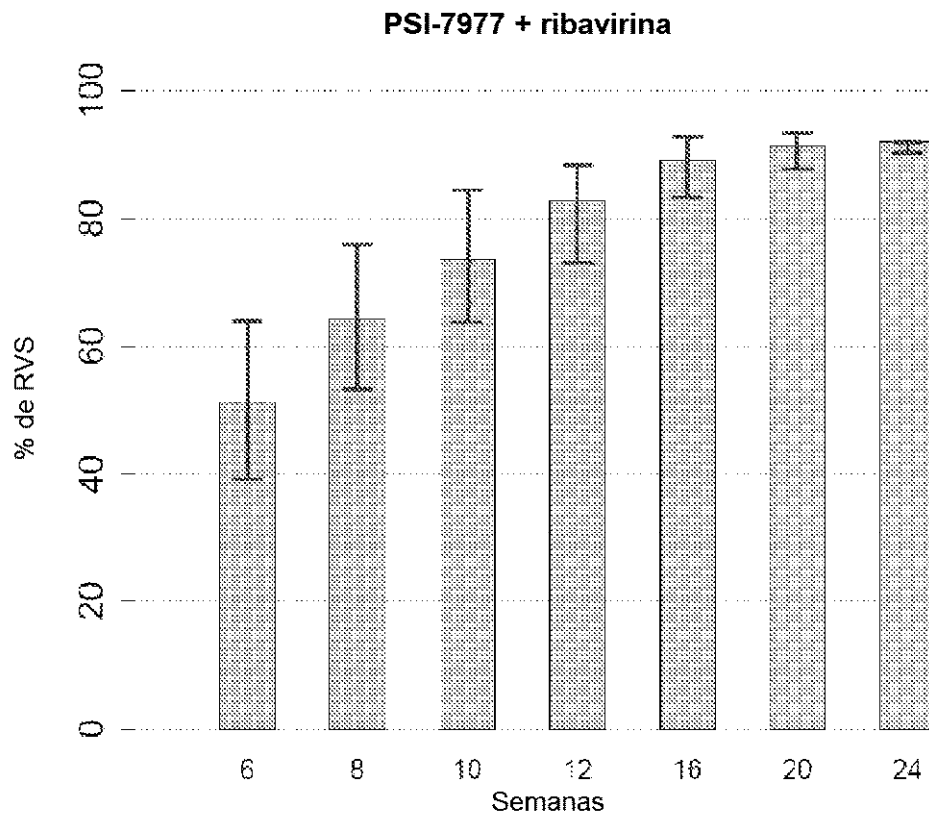


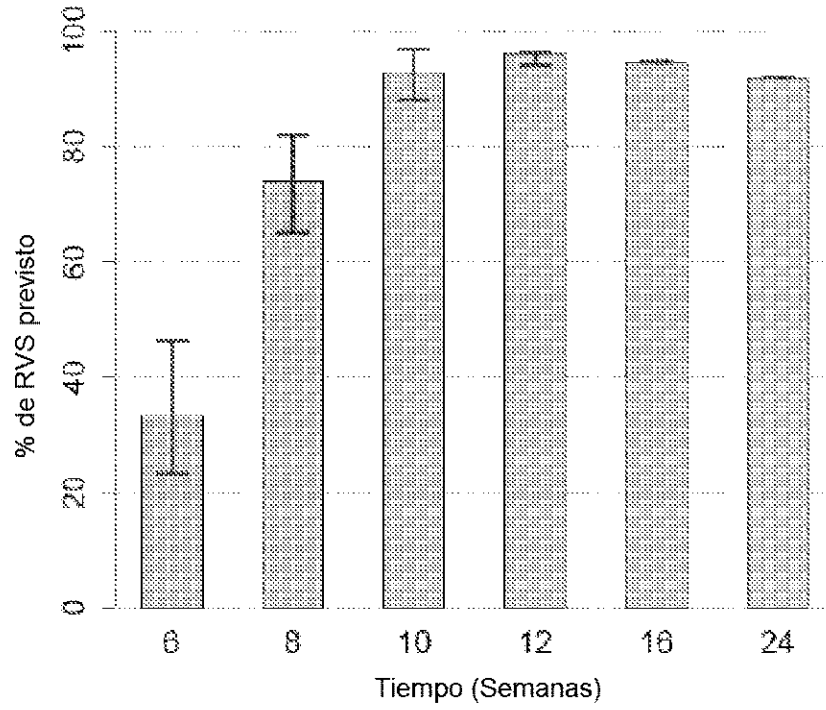
Figura 10





**Figura 11**

**PSI-7977 + Daclatasvir**



**Figura 12**

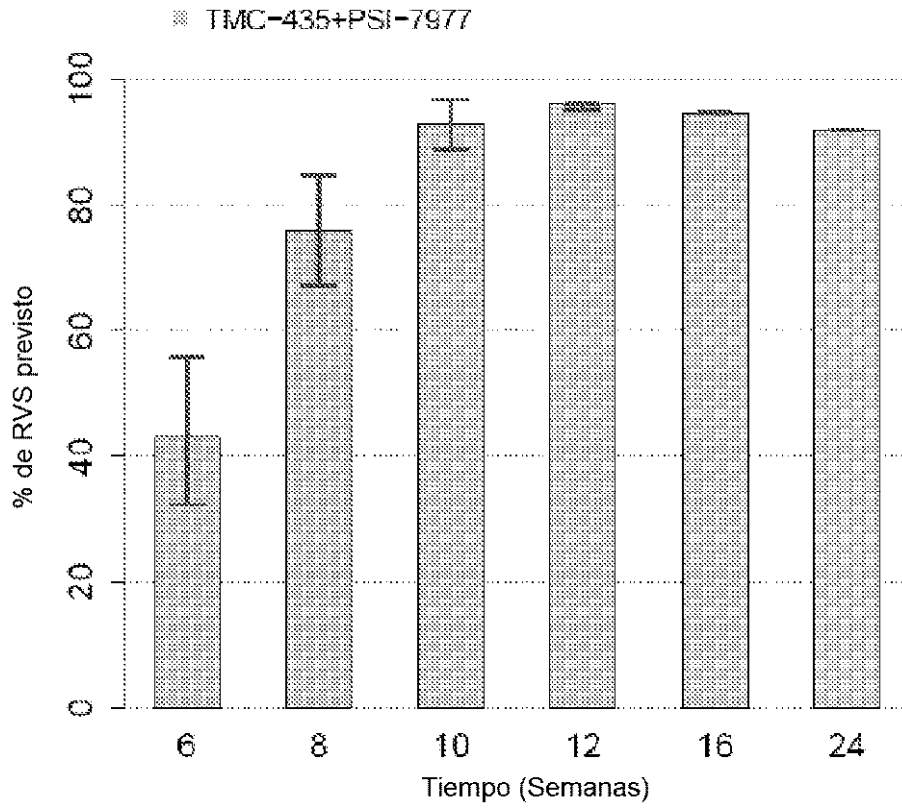


Figura 13

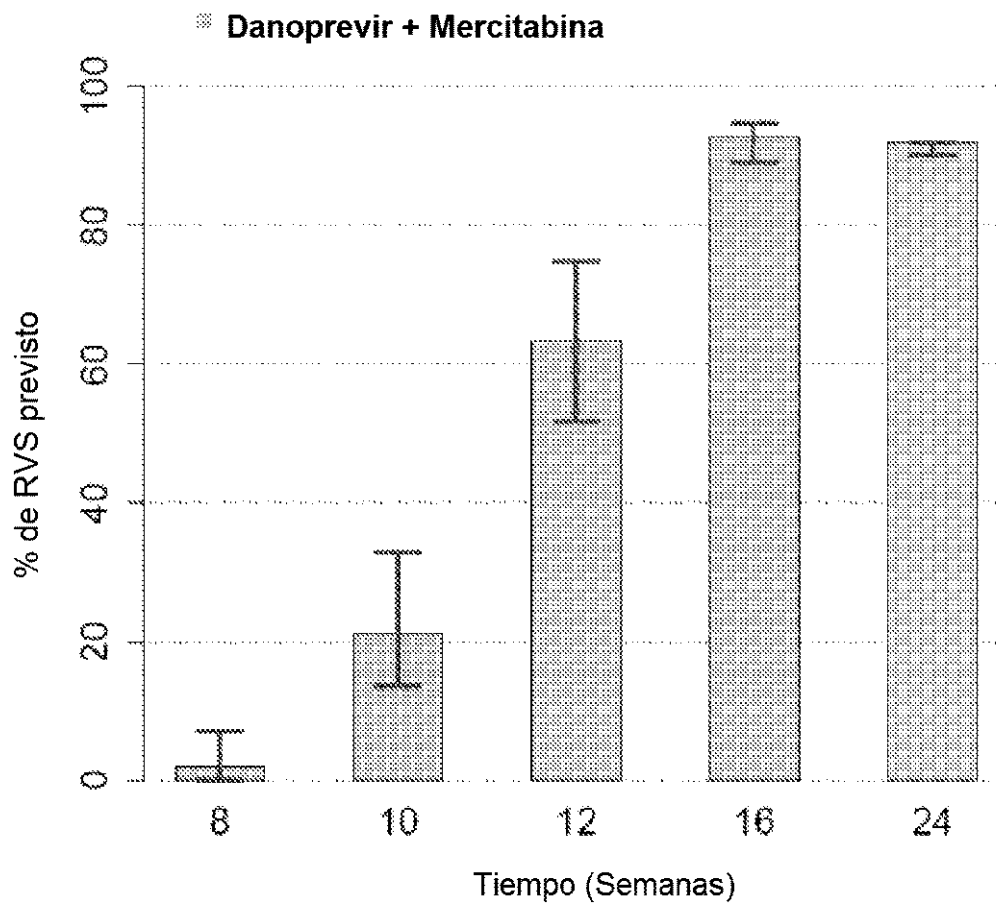
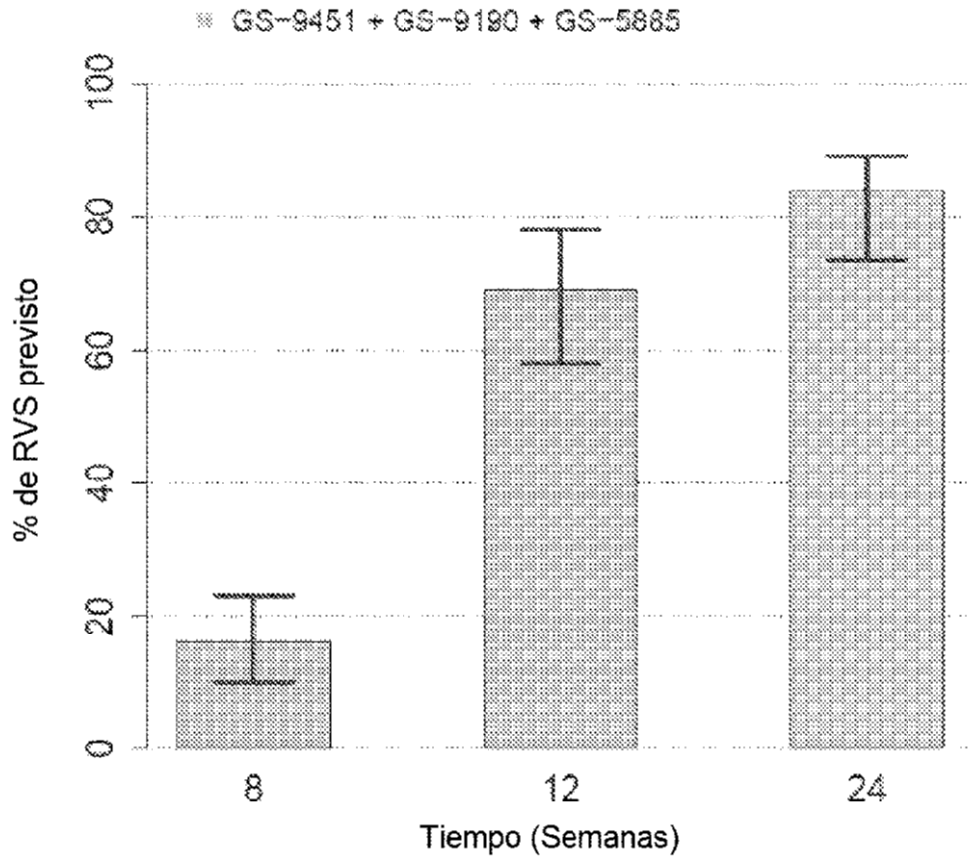


Figura 14



**Figura 15**

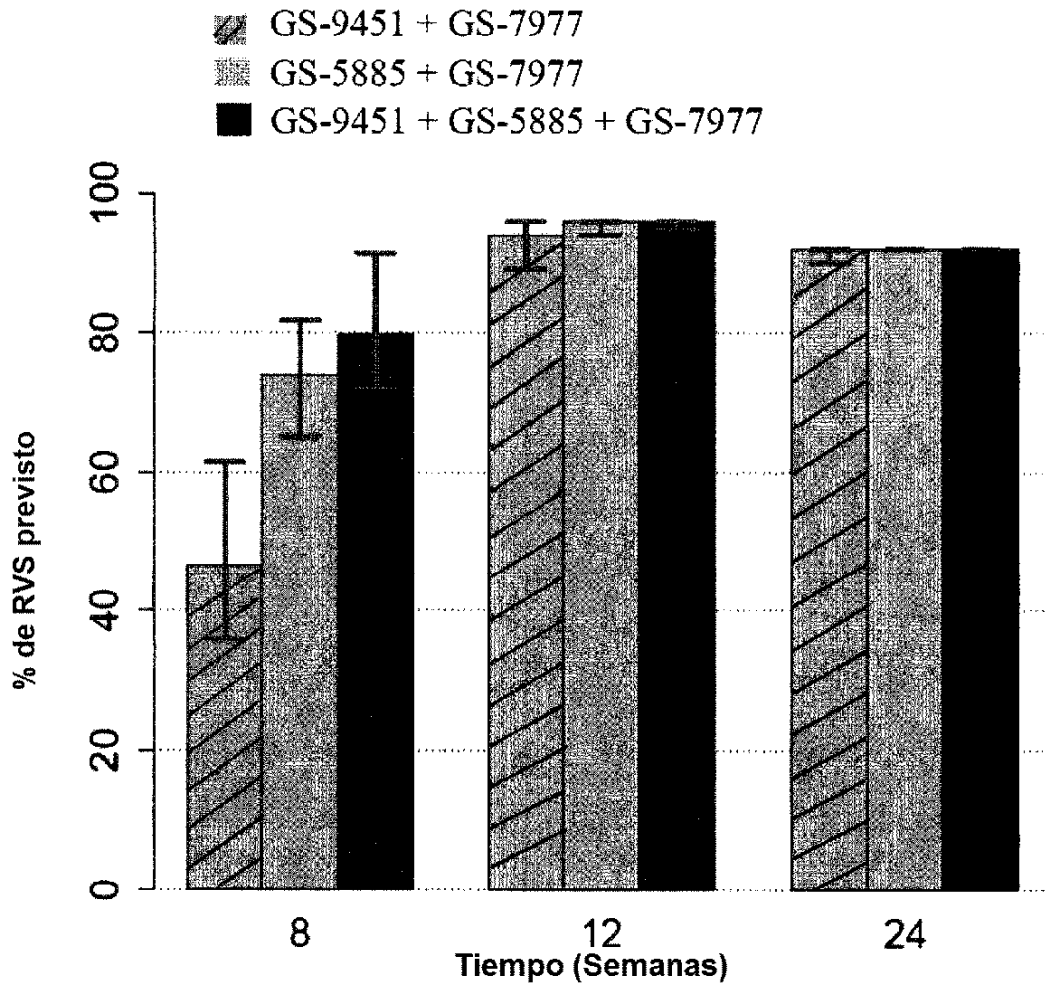


Figura 16

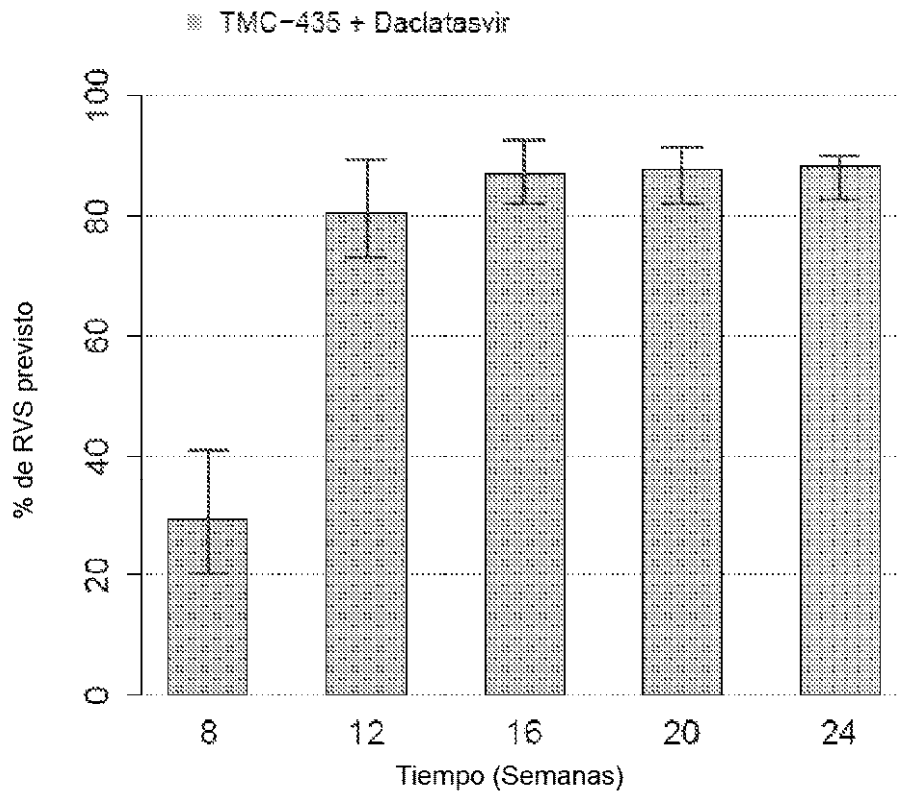


Figura 17



- ②① N.º solicitud: 201431517  
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 19.10.2012  
 ③② Fecha de prioridad: **21-10-2011**  
**21-11-2011**  
**17-01-2012**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	WO 2011112558 A2 (ABBOTT LAB et al.) 15/09/2011, página 25, ejemplo 4, párrafos 53 y 78	1-8
Y	US 2010317568 A1 (DEGOEY DAVID A et al.) 16/12/2010, ejemplo 34	1-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
19.10.2016

Examinador  
H. Aylagas Cancio

Página  
1/4



## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K31/7056** (2006.01)

**A61K38/05** (2006.01)

**A61K31/497** (2006.01)

**A61P31/12** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61P, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE,

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 19.10.2016

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-8	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-8	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2011112558 A2 (ABBOTT LAB et al.)	15.09.2011
D02	US 2010317568 A1 (DEGOEY DAVID A et al.)	16.12.2010

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud se refiere a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en terapias con ribavirina pero sin interferón en el tratamiento del VHC (Virus de la hepatitis C) de genotipo 1 con una duración de 8, 9, 10, 11 o 12 semanas. Los compuestos AAD comprenden un inhibidor de proteasa que es un agente terapéutico 1 o compuesto 1 conocido como (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)- N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)- 5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-hexadecahidrociclopropano (e) pirrolo (1, 2-a) (1,4) diazaciclopentadecin-14a-carboxamida y al menos un inhibidor de NS5A que es un agente terapéutico 4 o compuesto 4 conocido como dimetil (2S, 2'S) 1, 1' - (( 2S, 2'S)-2,2'-4, 4'-((2S, 5S)-1- (4-terc-butilfenil) pirrolidin-2, 5, diil) bis (4, 1.fenilen)) bis (azanediil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2, 1 diil)bis (3-metil-1 oxobutano-2, 1-diil) dicarbamato y donde el compuesto 1 se administra con ritonavir. Alternativamente, se puede incorporar también un compuesto 2.

El documento D1 se refiere a composiciones sólidas que contienen compuestos anti-HVC y métodos para usar los mismos en el tratamiento de infecciones HVC. El compuesto que contienen es el compuesto 1 descrito más arriba. En el ejemplo 4, ver página 25, se habla del compuesto 1 combinado con ritonavir. En los párrafos 53 y 78 se habla de que dichas composiciones pueden incluir otros agentes anti-VHC, tales como inhibidores de polimerasa (nucleosídicos y no nucleosídicos), inhibidores de proteasa e inhibidores de NS5A. Se cita por ejemplo a la ribavirina, y el daclatasvir (BMS-790052) que es un inhibidor de NS5A.

El documento D2 se refiere a compuestos antivirales que inhiben la replicación del virus VHC, procedimiento de obtención, composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para tratar la infección con HVC. En el ejemplo 34 se describe el compuesto 4, inhibidor de NS5A, así como su aplicación como antiviral.

Ninguno de los documentos citados se refiere a una combinación del compuesto 1 con el compuesto 4, ni con el compuesto 2, por lo tanto las reivindicaciones 1-8 tienen novedad según el artículo 6.1 L.P.

Sin embargo dichas reivindicaciones carecen de actividad inventiva a la vista de las siguientes consideraciones:

El objeto de las reivindicaciones 1-8 de la presente solicitud difiere del documento D1 en la incorporación a la combinación del compuesto 1 con ribavirina y ritonavir, de un compuesto 4 (reivindicaciones 1-4) y además un compuesto 2 (reivindicaciones 5-8). Se hace notar que ya en el documento D1 se cita la adición de uno o más agentes anti-VHC (párrafos 53 y 78). Por lo tanto hay una clara indicación de adición de otros agentes activos.

El compuesto 4, inhibidor de NS5A es un compuesto conocido en el estado de la técnica (ver documento D2, ejemplo 34), así como su aplicación como antiviral.

En consecuencia, se considera que un experto en la materia, conociendo la actividad de los compuestos descritos como 1, 2 y 4 podría formular diferentes combinaciones de compuestos conocidos tanto por separado como en combinaciones para el tratamiento del VHC, sin el ejercicio de un esfuerzo inventivo.

En consecuencia, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-8 de la presente solicitud carece de actividad inventiva según el artículo 8.1 de la L.P.