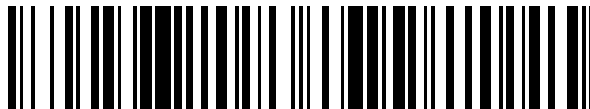


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 330**

21 Número de solicitud: 201431520

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

19.10.2012

30 Prioridad:

21.10.2011 US 61/55036

21.11.2011 US 61/56217

17.01.2012 US 61/58719

17.02.2012 US 61/60046

03.04.2012 US 61/61988

06.06.2012 US 61/65625

10.10.2012 US 61/71179

43 Fecha de publicación de la solicitud:

31.05.2016

71 Solicitantes:

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 (AAD) PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DEL VHC**

57 Resumen:

Combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (AAD) para su uso en el tratamiento del VHC.

La presente invención presenta combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en terapias sin interferón ni ribavirina en el tratamiento de VHC, durante un tiempo de tratamiento 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-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.

ES 2 572 330 A2

DESCRIPCIÓN

**COMBINACIÓN DE AL MENOS DOS AGENTES ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA
(AAD) PARA SU 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 y sin rivabirina.

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.

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 DESCRIPCIÓN 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) 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) se administran en cantidades eficaces para proporcionar una respuesta virológica sostenida (RVS) o conseguir otra medida de

35

eficacia deseada en un sujeto. Al sujeto no se le administra ribavirina durante el transcurso de la administración de los al menos dos AAD. Dicho de otra manera, en la presente invención las combinaciones de agentes antivirales para su uso en el tratamiento de VHC excluye la administración de ribavirina al sujeto durante el régimen de tratamiento y tampoco se le administra interferón, evitando por lo tanto los efectos secundarios asociados con el mismo.

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 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.

Las combinaciones de agentes antivirales descritos anteriormente en el tratamiento de VHC como el descrito en el presente documento, 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.

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 en el tratamiento del HCV, donde dicha combinación no incluye la administración de ribavirina ni 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 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
5 biodisponibilidad del agente terapéutico 1.

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

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 durante un tiempo de no más de doce semanas, en el que al sujeto no se le administra interferón ni ribavirina durante ese tiempo. En algunos aspectos, los al menos dos AAD se administran en una cantidad eficaz para producir la RVS. Algunas combinaciones de AAD comprenden adicionalmente
20 administrar un inhibidor de citocromo P450 al sujeto. En algunos aspectos, la duración no es superior a ocho semanas.

Los al menos dos agentes antivirales de acción directa comprenden (i) el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se co-administra o co-formula con
25 ritonavir y (ii) el Compuesto 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona combinaciones de agentes
35 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.

5

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). Preferentemente, la duración del régimen de tratamiento es de doce semanas. El tratamiento comprende administrar los al menos dos AAD a un sujeto infectado por el VHC. El tratamiento no incluye administrar interferón ni ribavirina. El tratamiento 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). Como un ejemplo no limitante, el paciente que va a tratarse puede estar infectado por el VHC de genotipo 1, tal como el genotipo 1a o 1b. 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.

25

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 no incluye administrar interferón ni ribavirina. 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

35

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

5 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

10 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

15 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

20 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

30 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

35 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
5 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.

10

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
15 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 no incluye administrar interferón ni ribavirina, y se administra ritonavir u otro inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, cobicistat) con
20 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)
25 puede administrarse una vez al día, y el Compuesto 2 (o la sal del mismo) puede administrarse dos veces al día. Para otro ejemplo, 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),
30 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 (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. El paciente puede infectarse con el
35 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.

5

En otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación de al menos dos AAD para uso en el tratamiento de infección por VHC, en el que el tratamiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite al menos dos agentes antivirales de acción directa (AAD), y el tratamiento no incluye la administración de interferón ni de ribavirina en el sujeto.

10

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).

15

Preferentemente, el sujeto que va a tratarse está infectado con el genotipo 1 del VHC, por ejemplo, el genotipo 1a del VHC. El sujeto que va a tratarse está infectado con el genotipo 3 del VHC.

20

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. El sujeto que recibe tratamiento está infectado con el genotipo 3 del VHC.

30

35

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. El sujeto que va a tratarse está infectado con el genotipo 3 del VHC.

5
10

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 durante un tiempo suficiente para conseguir una respuesta virológica sostenida. El tratamiento no incluye la administración ni de interferón ni de ribavirina. 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.

20 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. Preferentemente, un tratamiento o uso descrito en la presente divulgación no incluye ningún tratamiento posterior que contenga ribavirina.

25
30 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

- 5 - 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.
- 10 - 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 antagonistas en el ensayo de replicón del VHC del genotipo 1b.
- 15 - 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.
- 20 - 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
25 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
30 % 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
35 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 un estudio clínico.
- La Figura 8 (comparativa) demuestra el modelo de respuesta a exposición predicho frente al porcentaje observado de sujetos con RVS 12 en otro estudio clínico.
- 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.
- 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

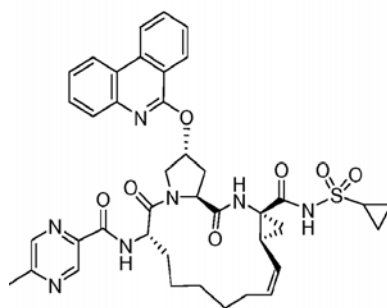
UVD; (2) GS-5885 90 mg UVD + GS-7977 (PSI-7977) 400 mg UVD, y (3) GS-9451 200 mg UVD + GS-5885 90 mg UVD + GS-7977 (PSI-7977) 400 mg UVD.

- 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-
5 AAD que contiene TMC-435 150 mg UVD y daclatasvir (BMS-790052) 60 mg UVD.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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
10 terapéutico 1 a un sujeto.

15



Compuesto 1

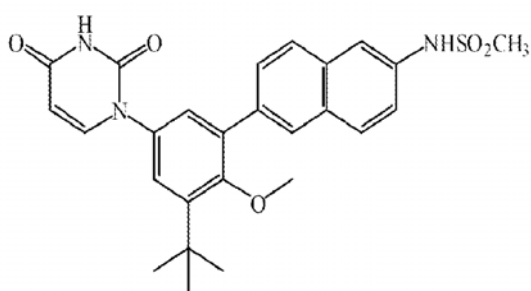
20 El agente terapéutico 1 es el Compuesto 1 o una sal aceptable farmacéuticamente aceptable del mismo. El Compuesto 1 también se conoce como (2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-hexadecahidrociclopropano [e] pirrolo [1, 2-
25 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 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
30 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
35 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.

5

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.

10 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.



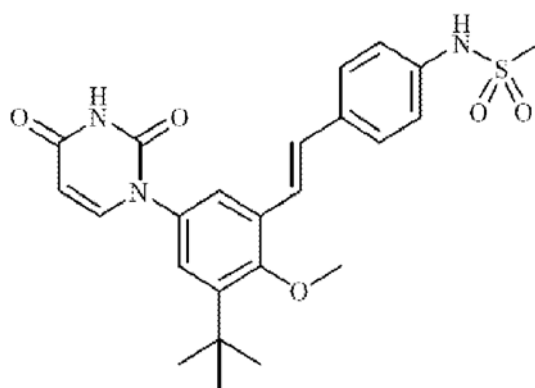
Compuesto 2

15 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.
 20 Las composiciones que comprenden el agente terapéutico 2 pueden prepararse como se describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional N° WO2009/039127.

25 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 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
 30 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.

La combinación de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de VHC puede incluir administrar 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.

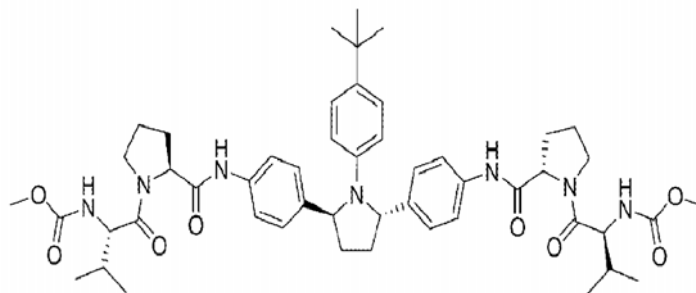


Compuesto 3

El Compuesto 3 también se conoce como (E)-N-(4-(3-terc-butyl-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 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.
- 10 La combinación de agentes antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de VHC incluye administrar 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

- 15 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.

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 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.

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 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.

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 ni ribavirina 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 semanas, como alternativa no más de nueve semanas, como alternativa 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

sujeto que comprende administrar al menos dos AAD en ausencia de interferón ni ribavirina 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) de la presente invención excluyen el interferón y la ribavirina . Los al menos dos AAD pueden
 5 coadministrarse o pueden administrarse independientemente (con 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)
 10 para su uso en e 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
 15 diferentes tiempos o frecuencias. Preferentemente, la combinación de al menos dos AAD se administra 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. Otra medida es la respuesta
 25 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
 30 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
 35 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
- 5 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.
- 10 En algunas realizaciones, las cantidades de dos o más AAD, y/o la duración del régimen de tratamiento de los dos o más AAD, 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 algunos ejemplos, dicha invención comprende tratar una población de sujetos que padecen infección por VHC (por ejemplo, en sujetos sin
- 15 tratamiento previo), y el tratamiento comprende administrar al menos dos AAD 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 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
- 20 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
- 25 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 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 se administran a los sujetos en cantidades
- 30 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
- 35 realizaciones, la cantidad de los AAD 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 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 en el presente documento 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).

Fue inesperado que un tratamiento sin interferón y sin ribavirina usando una combinación de dos o más AAD, y durante un tiempo no superior a 12 semanas, puede conseguir una RVS significativa. En algunos 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 inesperado que un tratamiento sin interferón y sin ribavirina usando una combinación de dos o más AAD y durante un tiempo

no superior a 12 semanas, puede conseguir una RVS significativa en no respondedores a interferón (por ejemplo, respondedores nulos), por ejemplo, dicho tratamiento puede 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
5 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 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
10 necesite una cantidad eficaz de una combinación de dos o más AAD. El tratamiento dura 8 semanas y no incluye la administración de ningún interferón ni ribavirina. Los AAD 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
15 respondedor parcial a interferón o un no respondedor a interferón; 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
20 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
25 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 adicional, el tratamiento comprende administrar 100 o 200 mg del Compuesto 1 junto con
30 100 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. Otros AAD pueden también incluirse en un régimen de tratamiento de acuerdo con este aspecto de la invención. De acuerdo con una realización de
35 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. El tratamiento dura 12 semanas y no incluye la administración de interferón ni ribavirina. Los AAD 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, o 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 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, la combinación de dos o más AAD incluye PSI-7977, el Compuesto 1 (con ritonavir), y el Compuesto 4. 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. 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 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. El tratamiento dura 11 semanas y no incluye la administración de interferón ni ribavirina. Los AAD 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, o 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 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 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. 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. El tratamiento dura 10 semanas y no incluye la administración de interferón ni ribavirina. Los AAD 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, o 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 o genotipo 1b del VHC; o genotipo 2 o 3 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 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 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. 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. El tratamiento dura 9 semanas y no incluye la administración de interferón ni ribavirina. Los AAD 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, o un respondedor parcial a interferón, o 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. 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, la combinación de dos o más AAD incluye PSI-7977, el Compuesto 1 (con ritonavir), y el Compuesto 4. 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. Otros AAD también pueden incluirse en un régimen de tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología.

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 (por ejemplo, respondedores nulos), 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 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 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 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 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 en un ciclo de tratamiento de no más de, o menos de, ocho semanas en ausencia de interferón y ribavirina. En acuerdo con la invención, el inhibidor de proteasa del VHC es el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

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 ni ribavirina, que comprende administrar al menos dos AAD a un paciente que necesite dicho tratamiento, en el que al menos los dos AAD incluyen al menos un inhibidor de proteasa y al menos un inhibidor de polimerasa del VHC. En algunas realizaciones, los al menos dos AAD incluyen el agente terapéutico 1 con al menos un inhibidor de polimerasa del VHC. En algunas realizaciones, el inhibidor de polimerasa del VHC es al menos un inhibidor no nucleosídico de polimerasa. En algunas formas realizaciones, el inhibidor no nucleosídico de polimerasa es el agente terapéutico 2 o el agente terapéutico 3 o una combinación de los mismos.

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 ni ribavirina, que comprende administrar un inhibidor de proteasa del VHC, el agente terapéutico 1, con al menos un inhibidor de NS5A del VHC a un 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 antivirales de acción directa (AAD) para uso en el tratamiento de infección por VHC sin el uso de interferón ni ribavirina, comprendiendo el tratamiento administrar al menos tres AAD a un sujeto durante no más de 8 semanas sin la administración de interferón ni ribavirina. 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 o el agente terapéutico 3 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 o nucleotídico 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 (Gilead), 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.

15

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.

20

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.

25

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.

30

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

35

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.

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 tratamiento comprende administrar a dicho paciente una combinación de al menos 2 AAD 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 ni ribavirina. La combinación comprende el agente terapéutico 1, agente terapéutico 2 y agente terapéutico 4. 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, siendo la duración de 12 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, 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 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 ni ribavirina. La combinación comprende el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4. Los pacientes con infección del genotipo 1a o 1b pueden tratarse con una combinación de al menos 2 AAD sin interferón y sin ribavirina en el que al menos los dos AAD incluyen el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4. 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, siendo la duración de 12 semanas, 5 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, 10 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 15 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, 20 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, 25 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, 30 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 35 una vez al día.

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 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 ni ribavirina. La combinación comprende el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4. 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, 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. 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 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 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 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, 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.

10

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 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 ni ribavirina. La combinación comprende el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4. Los 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

20

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. El paciente 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. 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, 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

35

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, 5 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, 10 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 15 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.

20

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 durante no más de 12 25 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 ni ribavirina. La combinación comprende el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4. Los pacientes que no son candidatos para el tratamiento con interferón incluyen, pero sin limitación uno o más de los siguientes grupos: 30 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 35 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, 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, 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, 5 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 10 agente terapéutico 4 se administran una vez al día.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona combinaciones de agentes antivirales de acción directa (AAD) para su uso en el el tratamiento de pacientes con infección por VHC que son no respondedores a interferón (por ejemplo, respondedores 15 nulos). El tratamiento comprenden administrar a dicho paciente una combinación de al menos 2 AAD 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 ni ribavirina. El agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 pueden administrarse en cantidades 20 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 25 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 30 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, 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 o

5 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

10 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,

15 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,

20 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

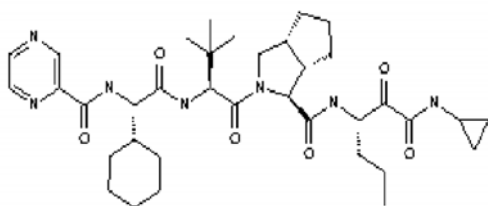
25 aproximadamente 100 mg al día. En algunas realizaciones, el agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 se administran una vez al día. El agente terapéutico 1 y el agente terapéutico 4 pueden administrarse en cualquier combinación de dosificaciones adecuadas como se ha descrito anteriormente.

30 Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona 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 sin ribavirina. El tratamiento no dura más de 12 semanas (por ejemplo, siendo la duración de 12 semanas), como alternativa no más de

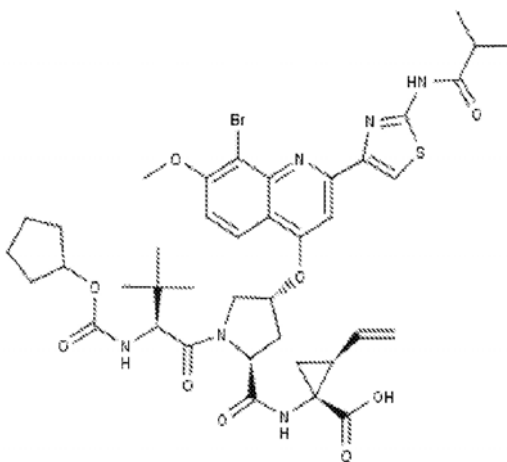
35 11 semanas, como alternativa no más de 10 semanas, como alternativa no más de 9

semanas, preferentemente no más de 8 semanas, siendo la duración de 8 semanas y no incluye la administración de interferón ni ribavirina. Los AAD 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 (por ejemplo, respondedores nulos), respondedores 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 o 2 del VHC. En algunas realizaciones son preferentemente los genotipos 1a o 1b. En otras realizaciones, el genotipo del VHC es el 2 o 3.

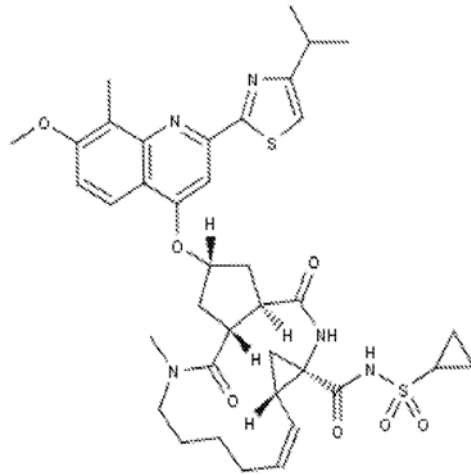
Las estructuras químicas de algunos inhibidores de VHC como publican numerosas fuentes se proporcionan a continuación:



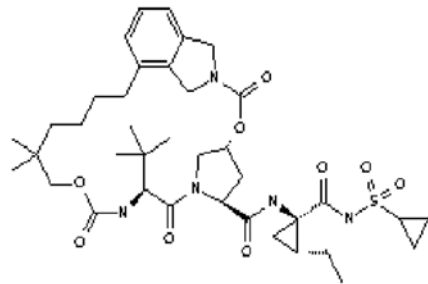
Telaprevir



BI-201335

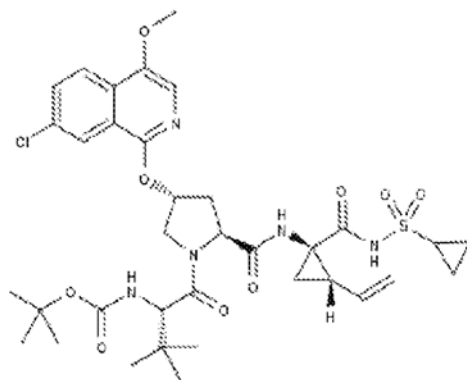


TMC-435 (TMC-435350)

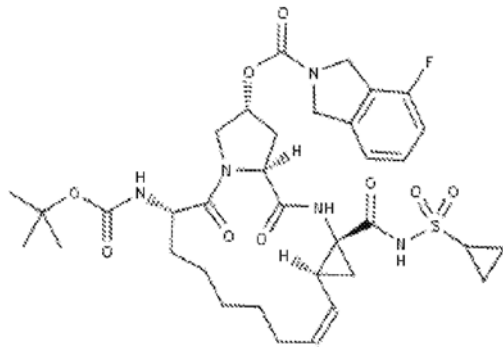


Vaniprevir, MK-7009

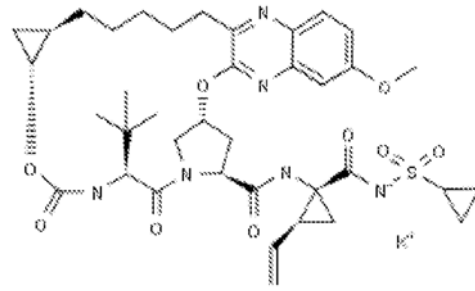
5



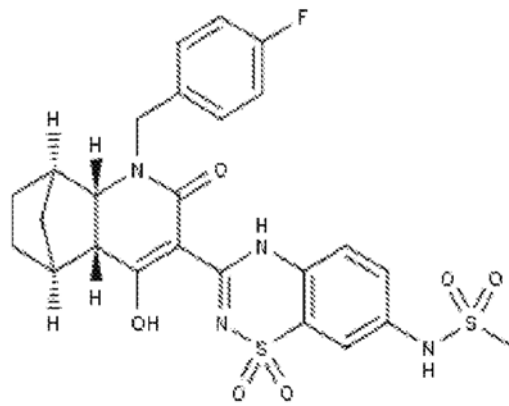
BMS-650032 (Asunaprevir)



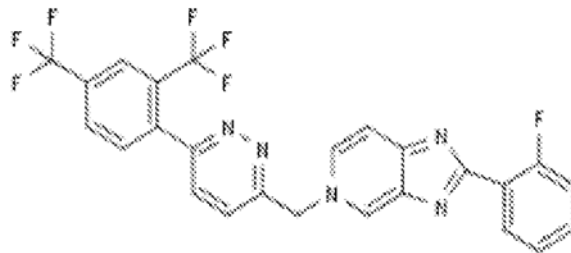
danoprevir



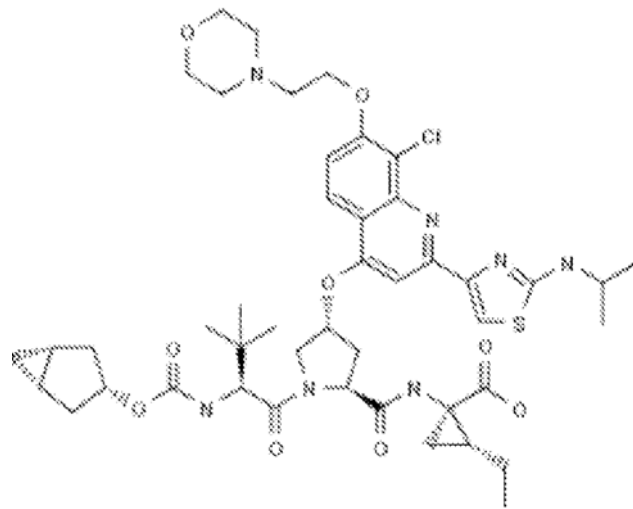
MK-5172



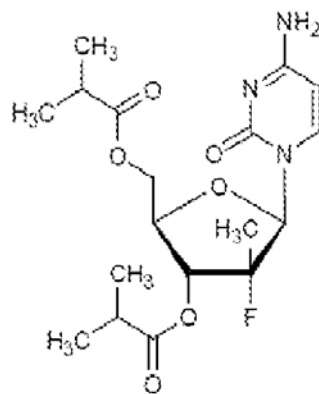
ANA-598 (Setrobuvir)



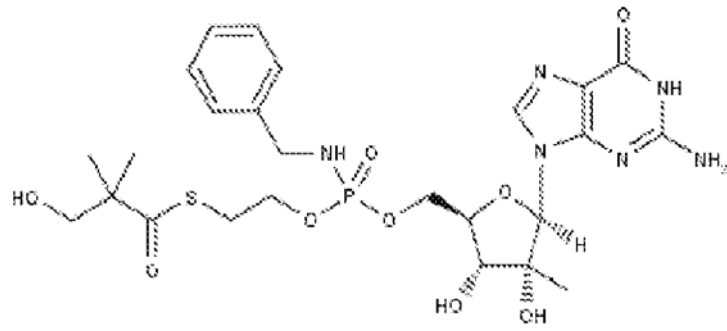
GS-333126 (GS-9190 o tegobuvir)



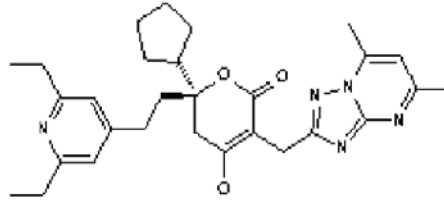
GS-9451



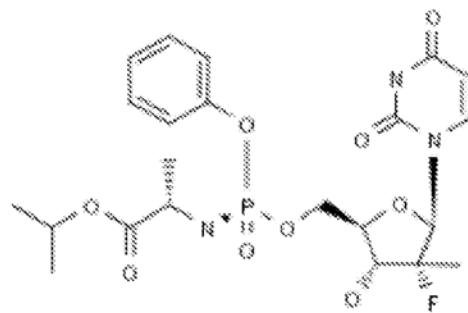
Mericitabina (R-4048 o RG7128)



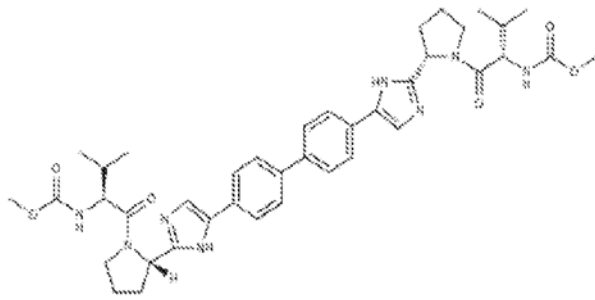
IDX-184



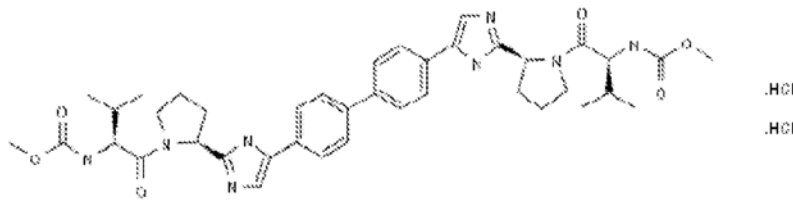
filibuvir (PF-00868554)



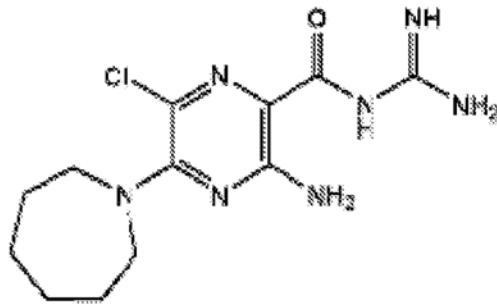
PSI-7977



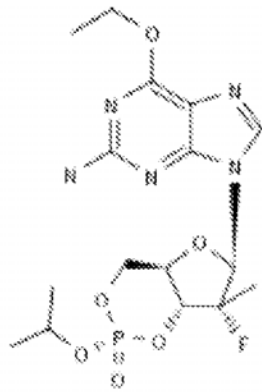
BMS-790052 (daclatasvir)



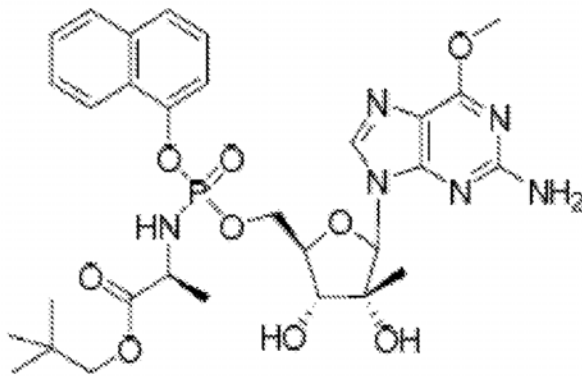
Diclorhidrato de daclatasvir



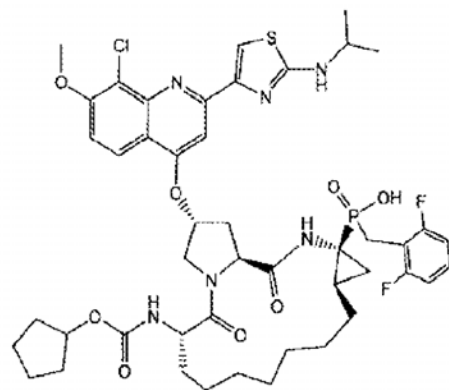
BIT-225



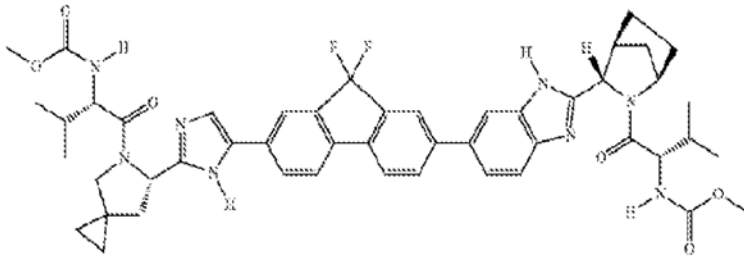
PSI-352938



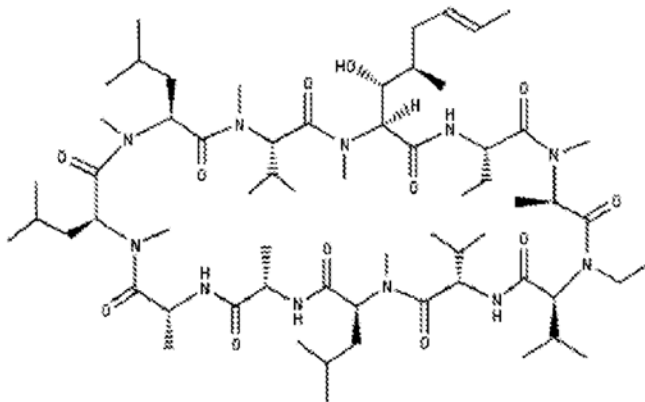
INX-189



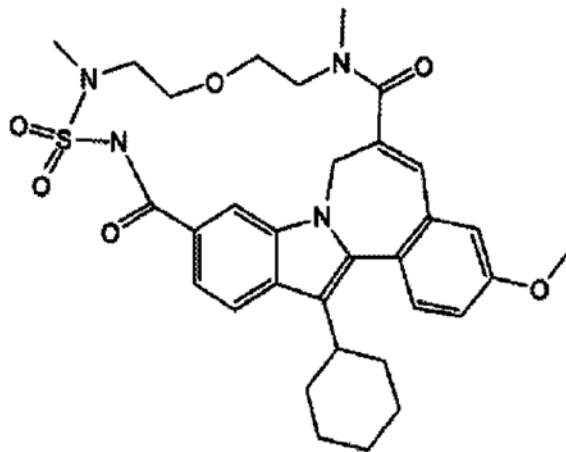
GS-9256



GS-5885



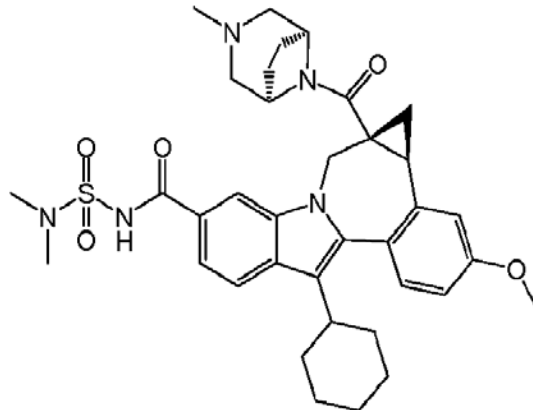
Alisporivir (Debio 025)



TMC-647055

El BMS-791325 es preferentemente

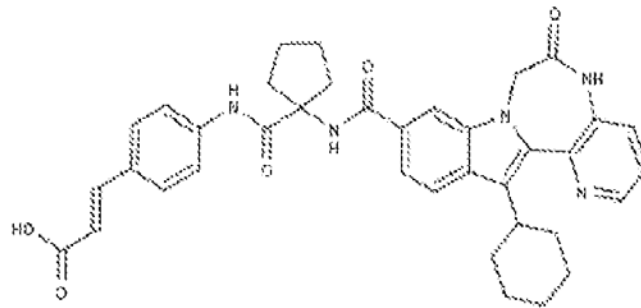
5



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
 25 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)
clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353248.

30 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.

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
 35 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 ni ribavirina. 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, 5 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 10 cuando cada uno tiene la misma frecuencia de dosificación.

Por ejemplo, dos o más fármacos usados 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) 15 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 puede combinarse 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 (sin 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)

Régimen	Fármacos usados en el tratamiento	Dosificaciones diarias totales adecuadas
	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)
	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

Régimen	Fármacos usados en el tratamiento	Dosificaciones diarias totales adecuadas
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)
	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

Ejemplos no limitantes de acuerdo con la presente invención de regímenes de tratamiento sin interferón con dos o más AAD, sin 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.

Los tratamientos de la presente invención 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 invención 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,
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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 pueden administrarse, por ejemplo y sin limitación, simultánea o
35 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
5 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 invención pueden co-formularse en una forma de dosificación sencilla. Como ejemplos no limitantes de formas de dosificación adecuadas se incluyen
10 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 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
15 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 en la matriz o formularse en una forma diferente (o formas diferentes) (por ejemplo, en una forma cristalina).

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

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 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, ritonavir a una dosis de 100
30 mg UVD durante 12 semanas. Al final del tratamiento, el sujeto no tiene virus detectable.

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
35 UVD, el Agente Terapéutico 2 a una dosis de 400 mg DVD, el agente terapéutico 4 a una

dosis diaria total de 25 mg, ritonavir a una dosis de 100 mg UVD durante 12 semanas. Al final del tratamiento, el sujeto no tiene virus detectable.

5 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.

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

Los Ejemplos 1-3 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
15 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 y ribavirina de corta duración de la presente invención.

Materiales: Una línea celular de replicón derivó de la línea celular de hepatoma humano
20 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
25 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 CO₂.

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
30 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 %.

Estudios de combinación: se realizaron estudios de combinación para evaluar los efectos de
35 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 tres días separados. Seis concentraciones del Compuesto 1 en solitario y seis
 5 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.

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 μ l de DMEM con SBF al 5 %. Las células se incubaron en una incubadora de cultivo tisular a 37 °C y CO_2 al 5 % durante tres días. Los efectos inhibidores
 15 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 μ l, Promega) y las placas se incubaron durante 15 minutos con balanceo para lisar las células. Se añadió solución de luciferina (100 μ l, Promega) a cada pocillo y se midió la
 20 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)).

25 *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 determinadas en el ensayo. La aditividad teórica calculada se comparó después con la
 30 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:

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

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

respectivamente.

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 confianza al 95 % de dos caras.

10

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. 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.

15

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.

20

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_{50} 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 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.

30

35

Resultados: Los resultados de este análisis de ensayo se ilustran en las Figuras 1 y 2 y en la Tabla 2. 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 2 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 Prichard y Shipman. Para cada combinación de concentraciones, la Tabla 2 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 2, 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 2 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 2

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 2. (Invención) Concentraciones sinérgicas del Compuesto 1 y Compuesto 4 en el ensayo con replicón del VHC genotipo 1b

- 5 *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 estreptomina (Invitrogen), 200 mg/ml de G418, un antibiótico aminoglucósido (Invitrogen) y suero bovino fetal (SBF) al 10 % a 37 °C y 5 % de CO₂.

5 *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 %.

10

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

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 CE₅₀ 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 CO₂ 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 µl, Promega) y las placas se incubaron durante 15 minutos con balanceo para lisar las células. Se añadió solución de luciferina (100 µl, Promega) a cada pocillo y se midió la actividad luciferasa usando un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). Para determinar la CE₅₀, 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

35

acuerdo con el modelo de Pritchard y Shipman (Antiviral Research 14: 181-206 (1990)).

Análisis de combinación: Para el presente ejemplo se usó el enfoque de Prichard y Shipman para calcular efectos aditivos teóricos (descrito en el ejemplo 1).

5

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.

10

La sinergia o antagonismo de una combinación de concentración se determinó basándose en las mismas normas expuestas en el Ejemplo 1.

15

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.

20

25

Resultados: Los resultados de este análisis del ensayo se ilustran en las Figuras 3 y 4 y en la Tabla 3. 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

30

35

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.

5 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.

10

La siguiente Tabla 3 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 3 incluye la diferencia media en la fracción de inhibición
15 observada y prevista, la desviación típica o error de la diferencia media y los límites superior e inferior del intervalo de confianza al 95 %.

15

De acuerdo con la Tabla 3, la mayoría de las combinaciones del Compuesto 1 y Compuesto 4 indicadas en la tabla tiene efectos sinérgicos estadísticamente significativos. Se observó
20 una pequeña cantidad de antagonismo a las concentraciones más bajas del Compuesto 1.

20

Los resultados presentados en las Figuras 3 y 4 y en la Tabla 3 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
25 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 3

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

También se demostraron resultados similares para la combinación de agente terapéutico 2 y agente terapéutico 4, en los que se observó aditividad a la mayoría de las combinaciones de concentraciones de los dos agentes y se observó sinergia a concentraciones bajas de agente terapéutico 2 y agente terapéutico 4.

10 Ejemplo 3. (Invención) Reducción de células infectadas por VHC con combinaciones de los Agentes Terapéuticos 1, 2 y 4

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 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 cistron de la construcción de replicón

bicistrónico, conteniendo el segundo cistrón la región codificante de NS3-NS5B del VHC con 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_{50} 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.

10

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 conferiría un nivel más elevado de resistencia que las seleccionadas por el Compuesto 1 o Compuesto 4.

30

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,

35

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.

Ejemplo 4. (Invención) Uso de combinaciones de 2 AAD sin interferón y ribavirina para tratar sujetos sin tratamiento previo infectados con el genotipo 1, 2 o 3

Genotipo 1

10 Diez sujetos sin tratamiento previo infectados con el genotipo 1 del VHC se trataron con una combinación de 2 AAD durante 12 semanas. El tratamiento era sin interferón y ribavirina 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). A la semana 3 del tratamiento, siete de los diez sujetos no mostraron ARN del VHC detectable; y los tres
15 sujetos restantes tenían niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml. A la semana 4, ocho sujetos no mostraron ARN del VHC detectable y los dos restantes mostraron (o se cree que tenían) un nivel de ARN del VHC menor de 25 UI/ml. A la semana 5, nueve sujetos no tenían ARN del VHC detectable; y el sujeto restante tenía un nivel de ARN del VHC menor de 25 UI/ml. A las semanas 6 y 7 del tratamiento, los diez sujetos se sometieron a ensayo y
20 se encontró que no tenían ARN del VHC detectable. A las semanas 9, 10, 11 y 12 del tratamiento, un sujeto mostró rebote viral (rebrote) y los nueve sujetos restantes no mostraron ARN del VHC detectable.

A la semana 2 postratamiento, no se encontró ARN del VHC detectable en al menos siete
25 sujetos. A la semana 4 postratamiento, no se encontró ARN del VHC detectable en siete sujetos. A la semana 8 postratamiento, no se encontró ARN del VHC detectable en siete sujetos. A la semana 12 postratamiento, no se encontró ARN del VHC detectable en seis sujetos. A la semana 24 postratamiento, no se encontró ARN del VHC detectable en al menos dos sujetos.

30

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 3 del tratamiento, ocho de los diez sujetos no mostraron ARN del VHC detectable, uno tuvo rebrote viral y uno tuvo niveles de ARN del
35 VHC menores de 25 UI/ml. A la semana 5 del tratamiento, nueve de los diez sujetos no

mostraron ARN del VHC detectable y uno tuvo rebrote. A las semanas 10, 11 y 12 del tratamiento, al menos siete de los diez sujetos se sometieron a ensayo y no se encontró ARN del VHC detectable.

5 A la semana 2 postratamiento, en seis sujetos no se encontró ARN del VHC detectable; y dos sujetos más tuvieron rebrote. A la semana 4 postratamiento, en cinco sujetos no se encontró ARN del VHC detectable. A la semana 8 postratamiento, en seis sujetos no se encontró ARN del VHC detectable. A la semana 4 postratamiento, en al menos cinco sujetos no se encontró 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 las semanas 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 del tratamiento, dos sujetos no mostraron ARN del VHC detectable. A las semanas 2
15 y 4 postratamiento, se confirmó que los mismos dos sujetos no tenían ARN del VHC detectable. Varios sujetos parecen haber tenido rebrote durante el tratamiento.

A la semana 24 postratamiento, al menos tres sujetos no mostraron ARN del VHC detectable.

20

Ejemplo 5. (Invención) Uso de una combinación de 3 AAD sin interferón ni ribavirina para tratar sujetos sin tratamiento previo infectados con el genotipo 1

Doce sujetos sin tratamiento previo que tenía infección con el genotipo 1 del VHC se trataron con una combinación de 3 AAD durante 12 semanas. El tratamiento carecía de
25 interferón y ribavirina. 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 3 del tratamiento, siete de los doce sujetos no tuvieron ARN del VHC
30 detectable y los cinco sujetos restantes tenían un nivel de ARN del VHC menor de 25 UI/ml. A la semana 4 del tratamiento, nueve de los doce sujetos no tuvieron ARN del VHC detectable y los tres sujetos restantes tenían niveles de ARN del VHC menores de 25 UI/ml. A las semanas 6 y 8 los doce sujetos no tuvieron ARN del VHC detectable. A las semanas 10 y 12 once de los doce sujetos no mostraron ARN del VHC detectable y un sujeto tenía
35 ARN del VHC detectable.

A las semanas 2 y 4 postratamiento, al menos diez de los doce sujetos se sometieron a ensayo y se encontró que no tenían ARN del VHC detectable. A la semana 8 postratamiento, al menos siete de los doce sujetos se sometieron a ensayo y se encontró que no tenían ARN del VHC detectable. Dos sujetos parecían tener rebrote durante o después del tratamiento. Ensayos adicionales mostraron que a las 12 semanas postratamiento, en al menos nueve de los doce sujetos iniciales no se encontró ARN del VHC.

10 Un estudio clínico mayor usando la misma combinación farmacológica mostró una tasa de aproximadamente 91 % (o aproximadamente 97 % si se eliminaron fallos no virológicos) de RVS4 y una tasa de aproximadamente 82 % (o aproximadamente 90 % si se eliminaron fallos no virológicos) de RVS12, después de un régimen de tratamiento de 12 semanas en pacientes sin tratamiento previo. Entre estos pacientes, las tasas de RVS4 y RVS12
15 (eliminados fallos no virológicos) en pacientes con genotipo 1a eran de aproximadamente 96 % y 86 %, respectivamente. Todas estas tasas de RVS4 y RVS12 se basaron en datos observados.

**Ejemplo 6. (Comparativo) Modelo clínico para terapias de combinación de AAD sin
20 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.

25 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
30 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
35 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

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

(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

(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*

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

(d) *Virus mutante de NS5A*

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

5

(e) *Virus mutante doble de NS5A y proteasa*

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

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

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

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

Tabla 5. Parámetros de dinámica viral

Parámetro	Descripción
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
β	Constante de velocidad para la infección de hepatocitos por virus
δ	Constante de velocidad de primer orden para la muerte de hepatocitos infectados
η	Reducción fraccional de la constante de velocidad para la infección de hepatocitos por virus
μ	Probabilidad de la formación de mutantes simples y mutación de nuevo a tipo silvestre
ϕ	Probabilidad de la formación de mutantes dobles y mutación de nuevo a mutante sencillo
ρ	Velocidad de producción de virus de tipo silvestre
c	Tasa de eliminación del virus
Eff1, Eff2, Eff3,	Inhibición de la producción de tipo silvestre, mutante de polimerasa,

Parámetro	Descripción
Eff4	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
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 AAD) 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 CE_{50} es la concentración que inhibe la producción de carga viral al 50%. Como factor de cambio en 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*, 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) también puede añadirse sobre la tasa de infección β como un

modelo Emax. En presencia de ribavirina, la tasa de infección disminuye a un factor $(1-\eta)$ en el que

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

- 5 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-
10 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
15 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.

- 20 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
25 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.

30

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

- 35 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

5

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.

10

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.

15

Los mutantes sencillos incluidos en el modelo se basaban en mutantes observados para los AAD 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.

25

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.

35

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.

5 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
 10 MED. 2 (30): 30ra32 (2000); Neal y Pravin, ACOP 2009 (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
 15 calcularon. Se realizó un modelo de respuesta a exposición antiviral usando NONMEM 7.2.

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
 20 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.

25 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
 30 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 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).

35 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 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 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.

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 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.

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 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 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.

- 5 El modelo se usó para simular un régimen de tratamiento que incluyó 150/100 mg del Compuesto 1/ritonavir UVD + 400 mg del Compuesto 3 UVD + cantidades basadas en peso de RBV DVD durante 12 semanas. Los sujetos con el tratamiento incluyeron 11 sujetos sin tratamiento previo entre las edades de 18 y 65. Todos los sujetos completaron 12 semanas de terapia con el Compuesto 1 y ritonavir (Compuesto 1/r) dosificado en combinación con el
- 10 Compuesto 3 y ribavirina (RBV). El Compuesto 1 (150 mg una vez al día (UVD)) se dosificó con 100 mg UVD de ritonavir, 400 mg UVD del Compuesto 3 y cantidades basadas en peso de RBV en sujetos sin tratamiento previo infectados con el genotipo (GT) 1 del VHC. 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
- 15 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 predicha respectiva) también se indican. Como se muestra en la Figura 7, el modelo predijo razonablemente el resultado clínico del % LDD.
- 20 El modelo también se usó para simular otro régimen de tratamiento. El régimen incluyó tres grupos de pacientes. En el 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. Los sujetos incluían 19 sujetos sin tratamiento previo entre 18 y 65 años de edad. Un sujeto abandonó el estudio a la 3^a
- 25 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.
- 30 En el 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. Los sujetos incluyeron 14 sujetos sin tratamiento previo con edades entre 18 y 65 años. Un sujeto abandonó el estudio a la semana 1. Por lo tanto, un total de 13 sujetos se sometieron a estudio. Los trece sujetos completaron las 12
- 35 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 UVD de ritonavir, 400 mg DVD del compuesto 2 y RBV en sujetos sin tratamiento previo infectados con el GT1 del VHC.

- 5 En el 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. 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
- 10 UVD) se administró con 100 mg UVD de ritonavir, 400 mg DVD del Compuesto 2 y RBV en no respondedores a P/RBV infectados con el GT1 del VHC. Durante el tratamiento, cuatro pacientes tuvieron rebrotes y abandonaron el estudio antes de la semana 7.

La media predicha frente al porcentaje de RVS observado (“% RVS”) después de 12

15 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 pero sin ribavirina tiene

20 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

25 las simulaciones de ensayos clínicos, se demostró que (1) la adición de un 3º 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

30 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

35 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-
5 AAD que contiene BMS-790052 (60 mg UVD) y BMS-650032 (600 mg 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
10 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

15 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
20 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.

25 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
30 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
35 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) sin ribavirina.

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.

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.

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.

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 y sin ribavirina en 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 y sin ribavirina, 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.

Ejemplo 11. (Comparativo) Modelo clínico para terapias de combinación AAD 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) y sin ribavirina 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) y sin ribavirina 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) y sin ribavirina 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), y en ausencia de ribavirina, al menos el 90 % de los pacientes sin tratamiento previo con el genotipo 1 pueden conseguir una RVS.

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.

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.

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.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (AAD) para su uso en el tratamiento del VHC, caracterizada por que dicho tratamiento no incluye la administración de ribavirina ni de interferón, donde dicho tratamiento dura 8, 9, 10, 11 o 12 semanas, 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, 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,
- 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.
3. La combinación para uso de acuerdo con 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 las reivindicaciones 1 a 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 AAD comprenden además un Compuesto 2, que es N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-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 las reivindicaciones 5 ó 6, donde dicho paciente es un paciente sin tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del

VHC.

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

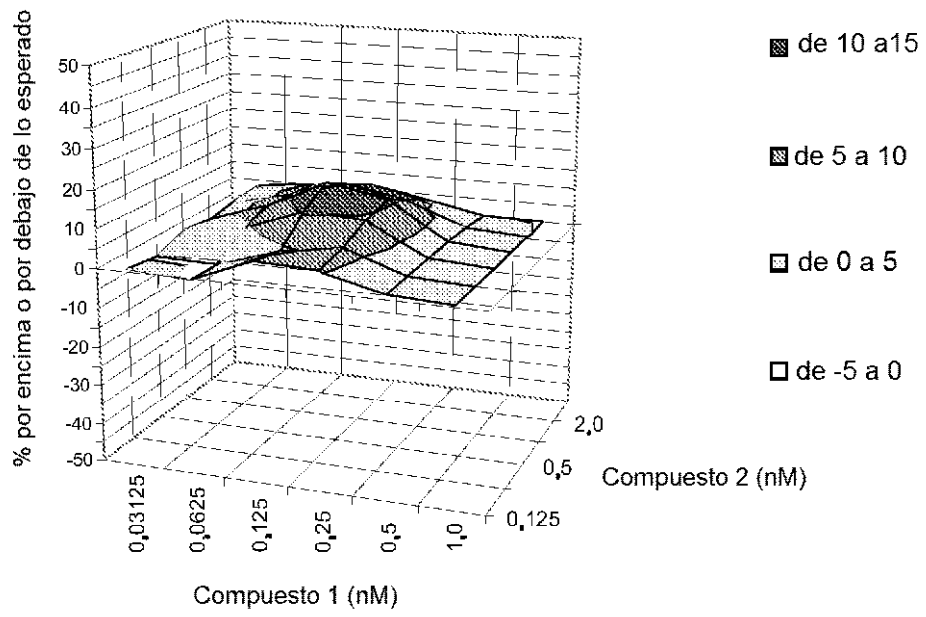


Figura 1

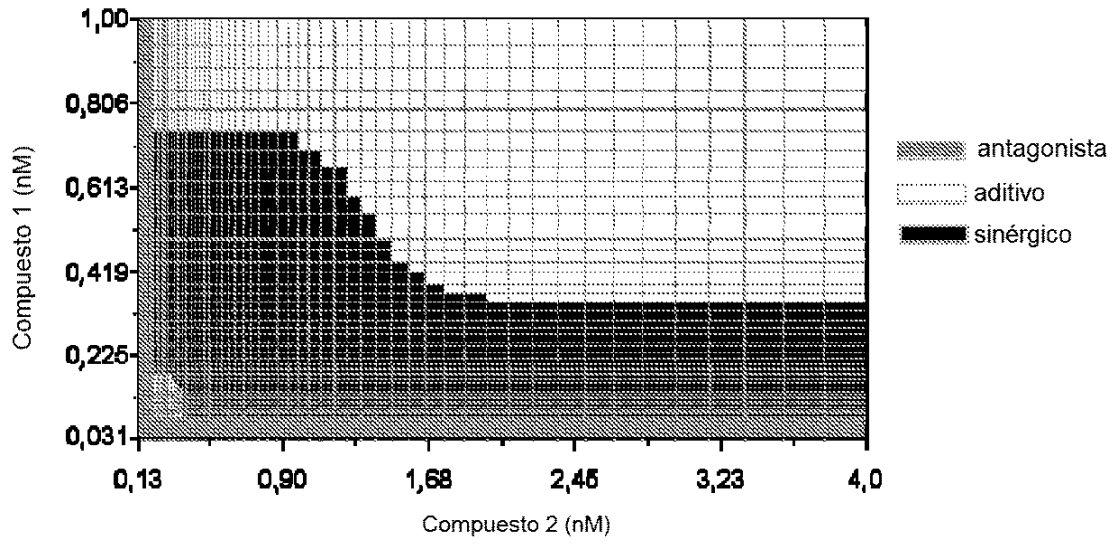


Figura 2

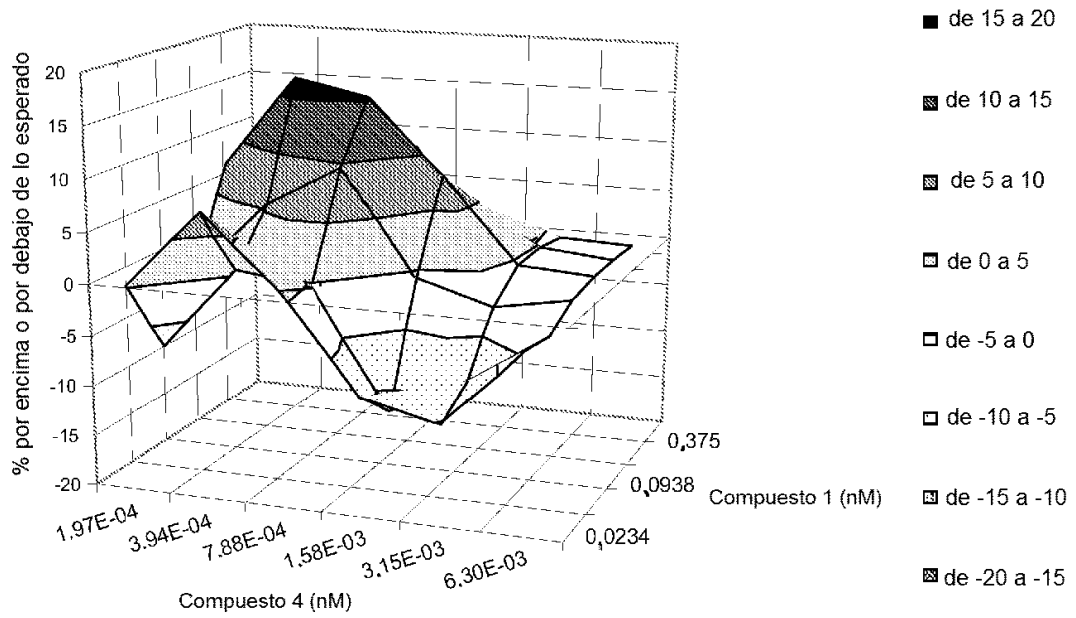


Figura 3

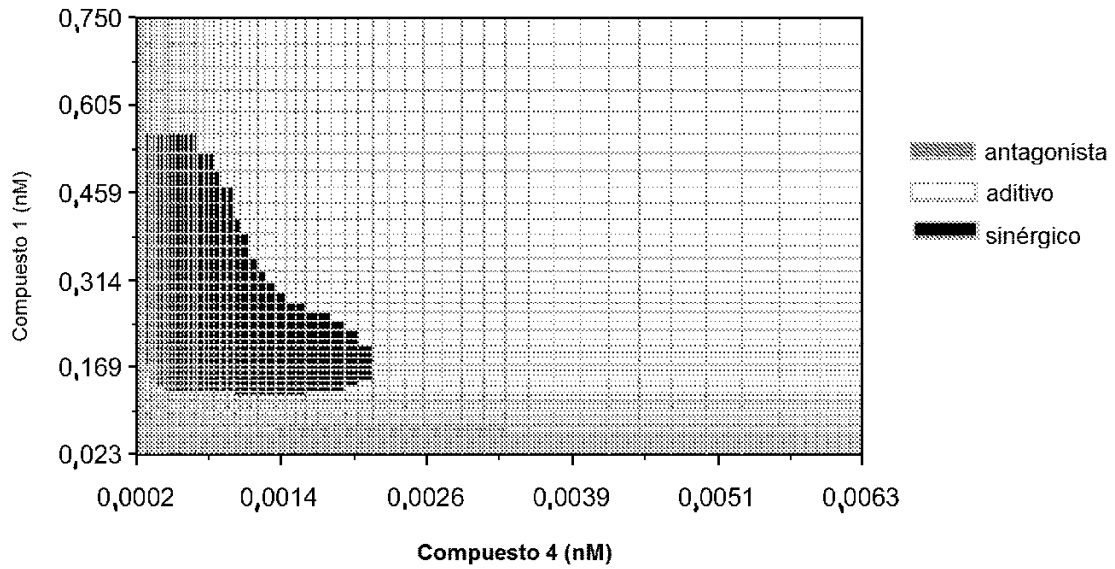


Figura 4

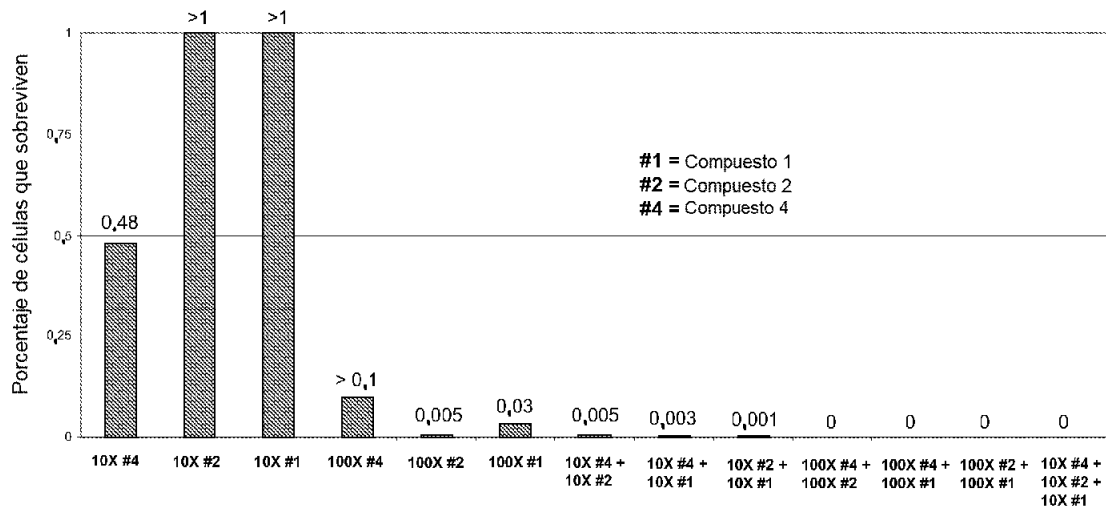


Figura 5A

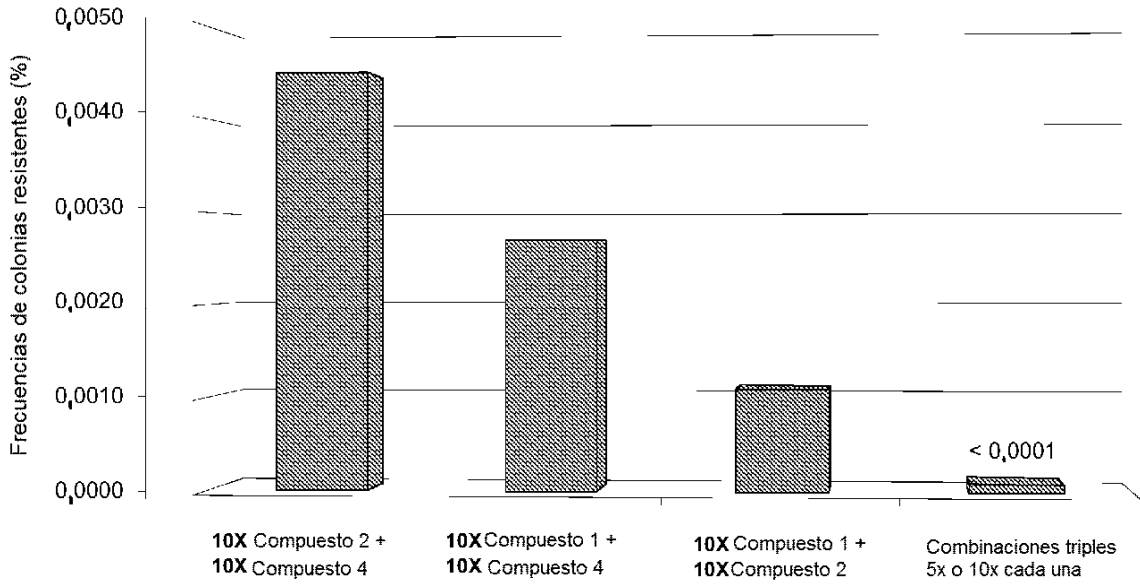


Figura 5B

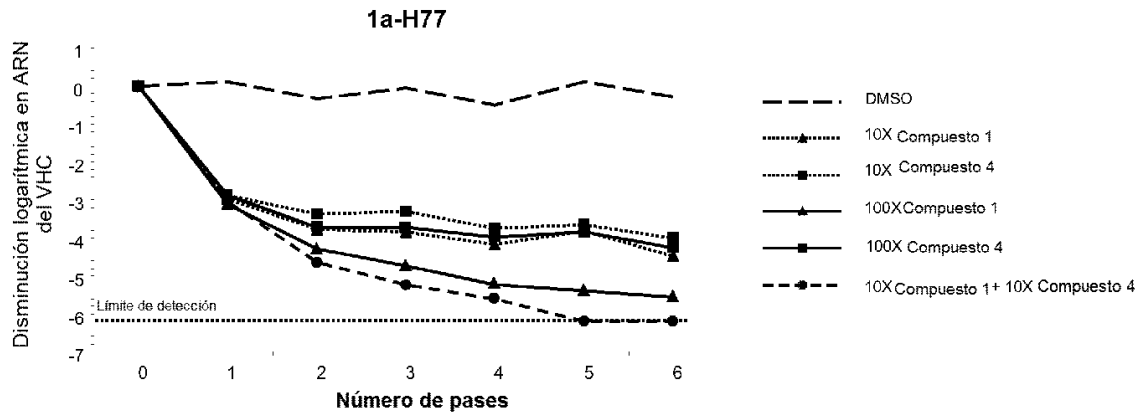


Figura 5C

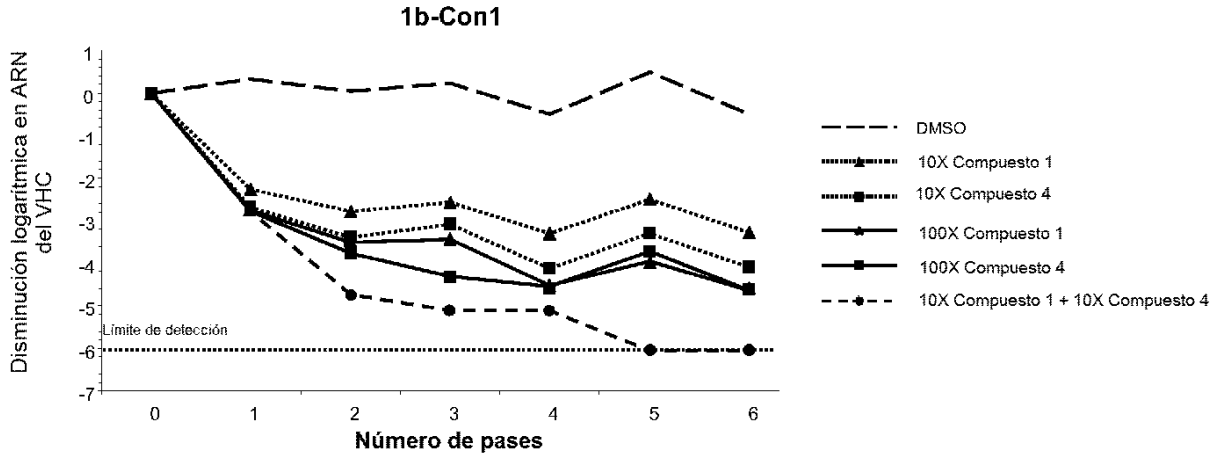


Figura 5D

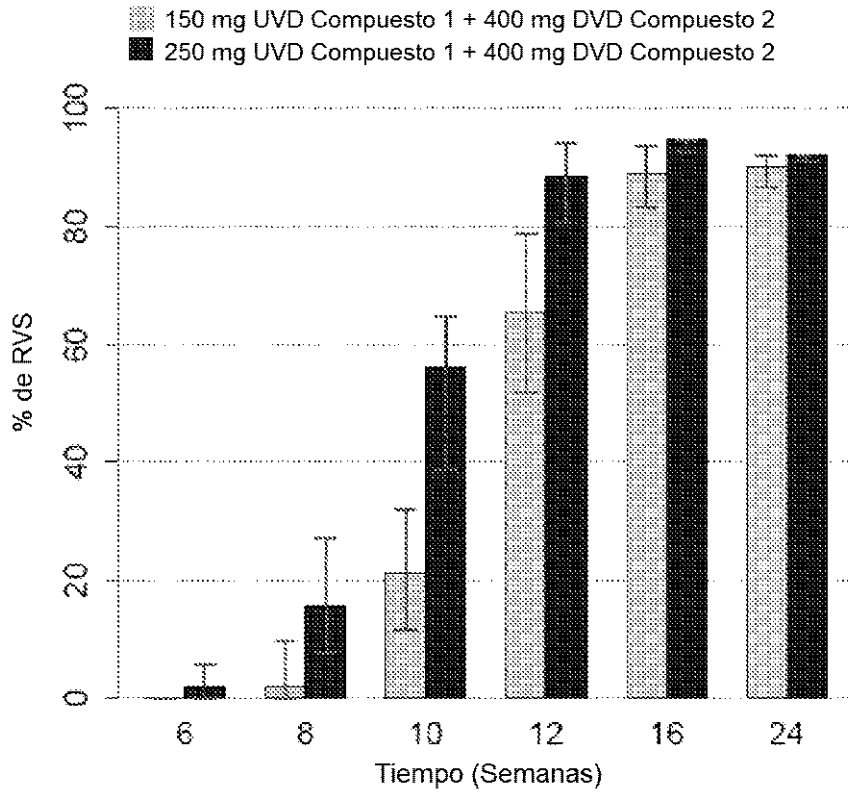


Figura 6A

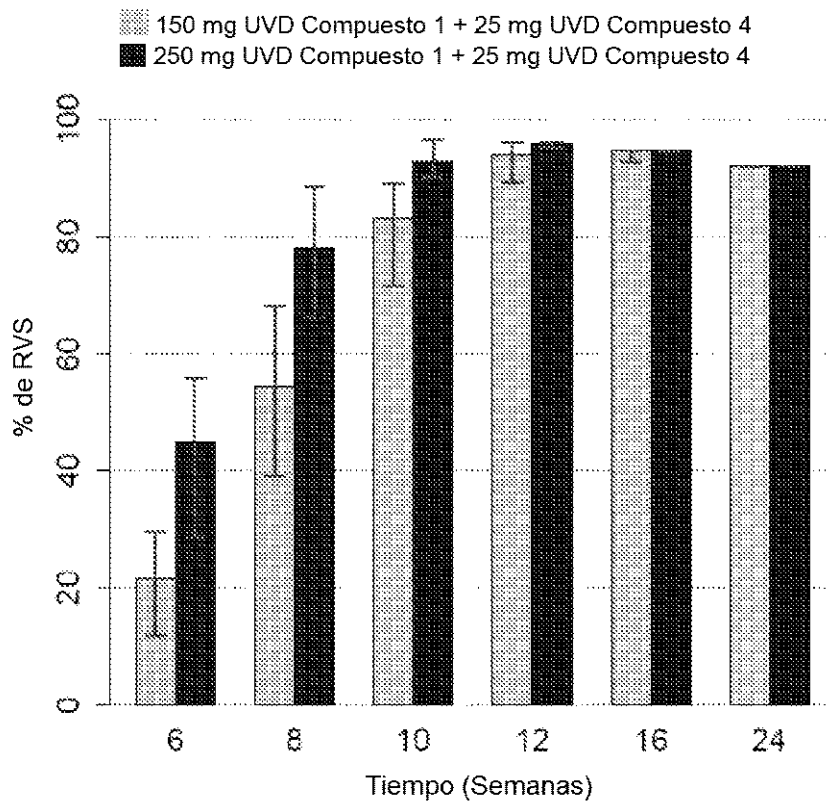


Figura 6B

■ 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

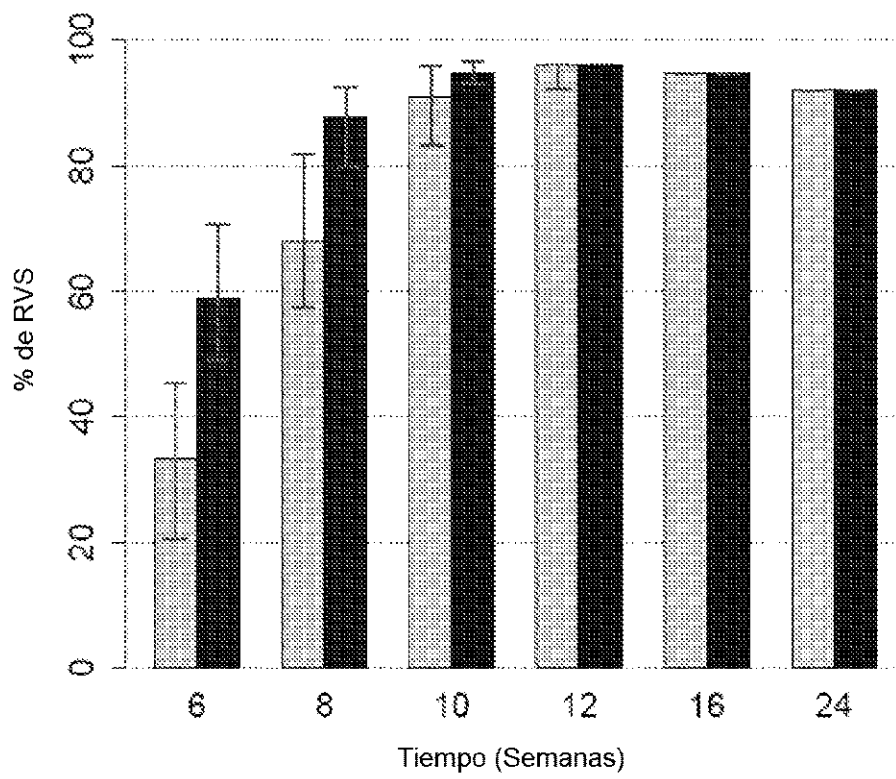


Figura 6C

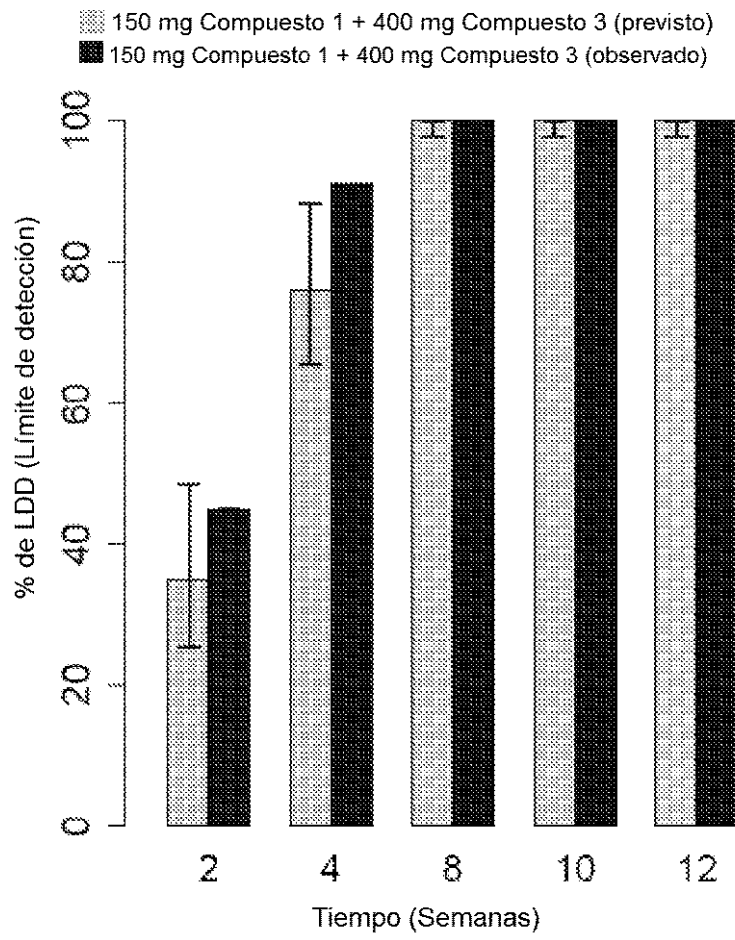


Figura 7

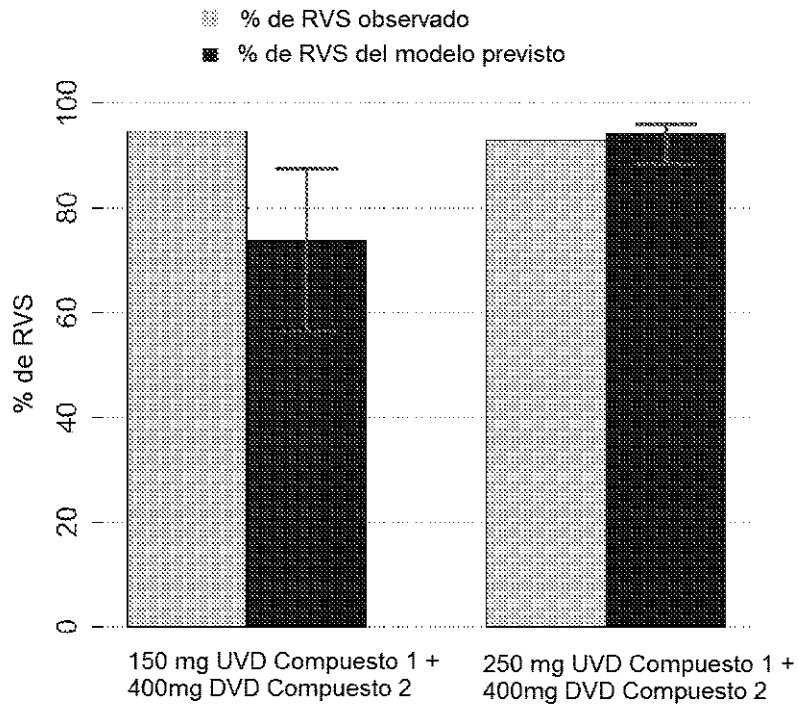


Figura 8

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

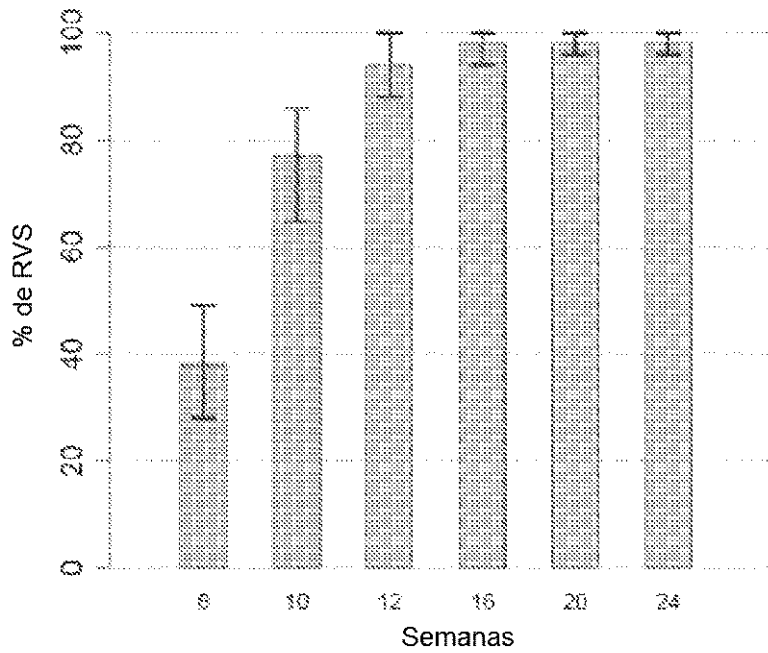


Figura 9

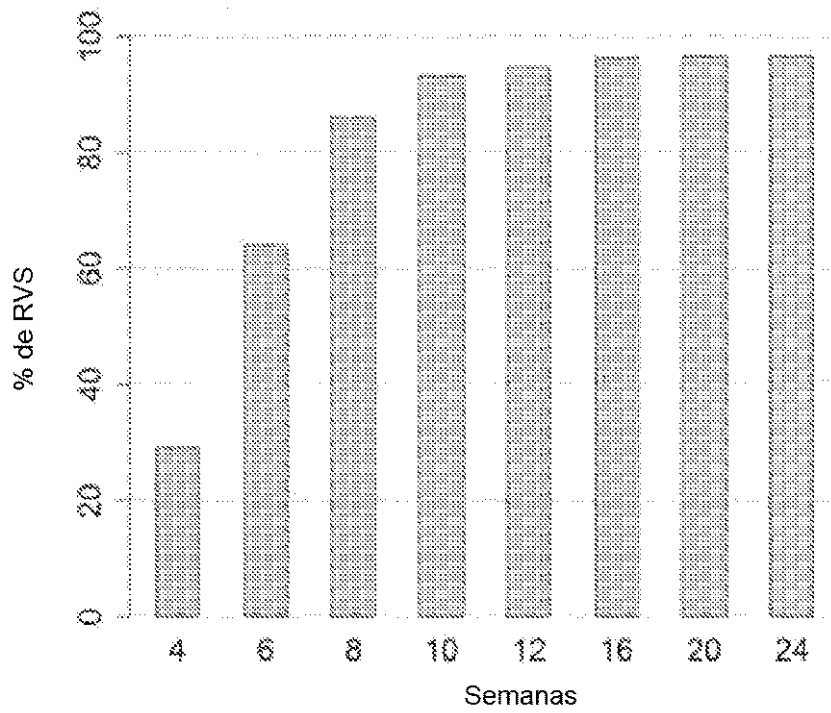


Figura 10

PSI-7977 + ribavirina

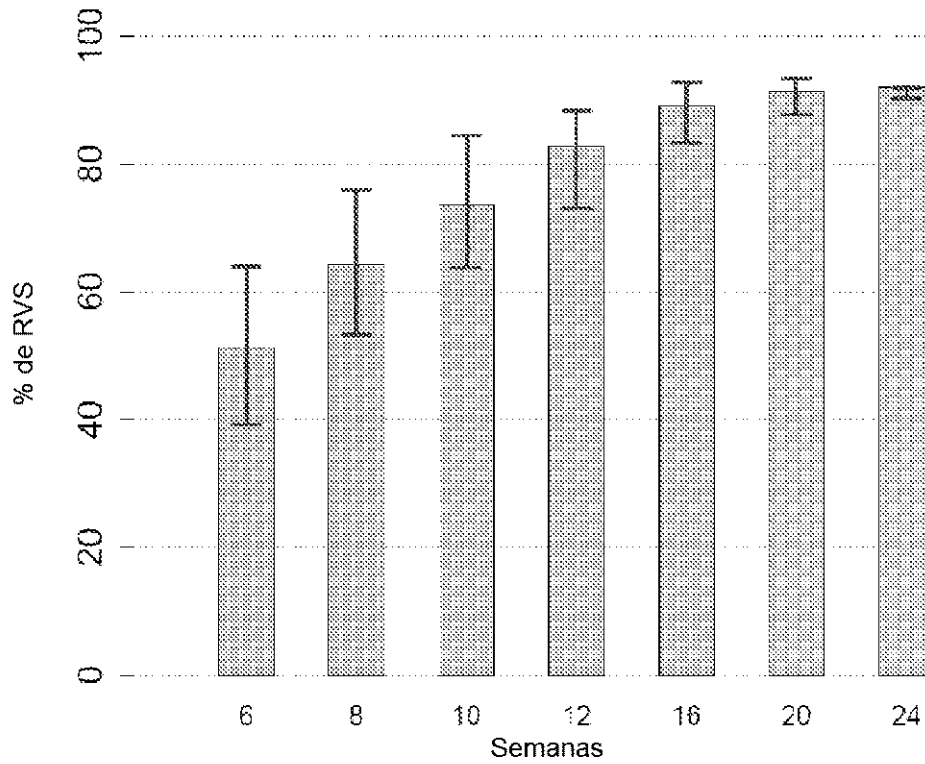


Figura 11

PSI-7977 + Daclatasvir

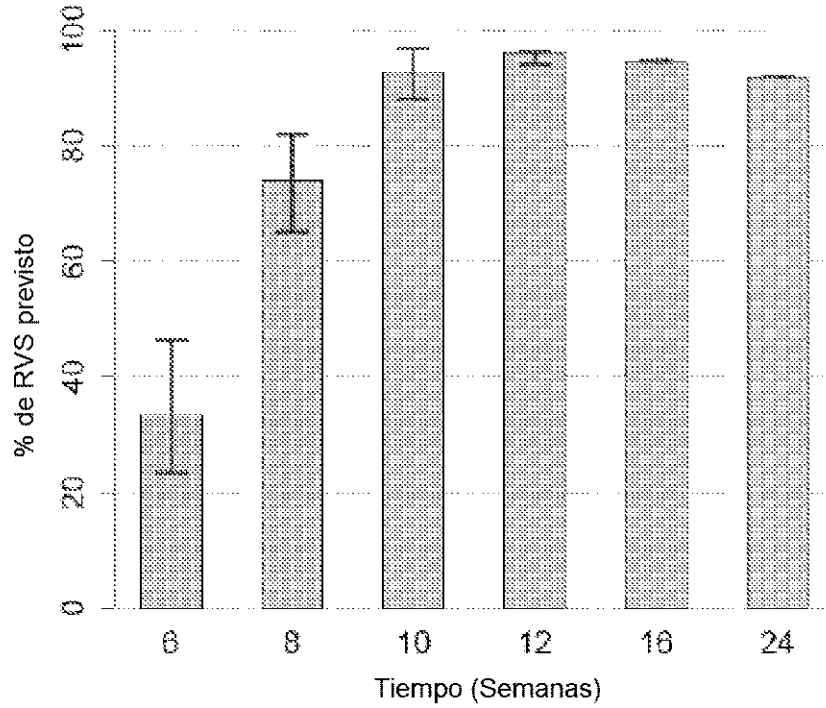


Figura 12

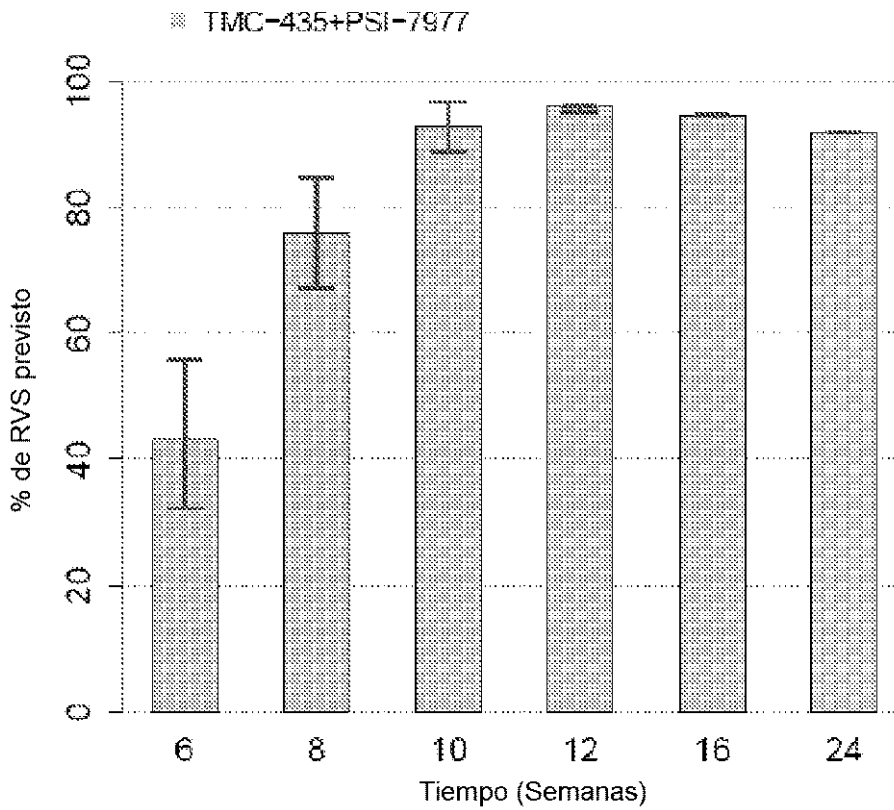


Figura 13

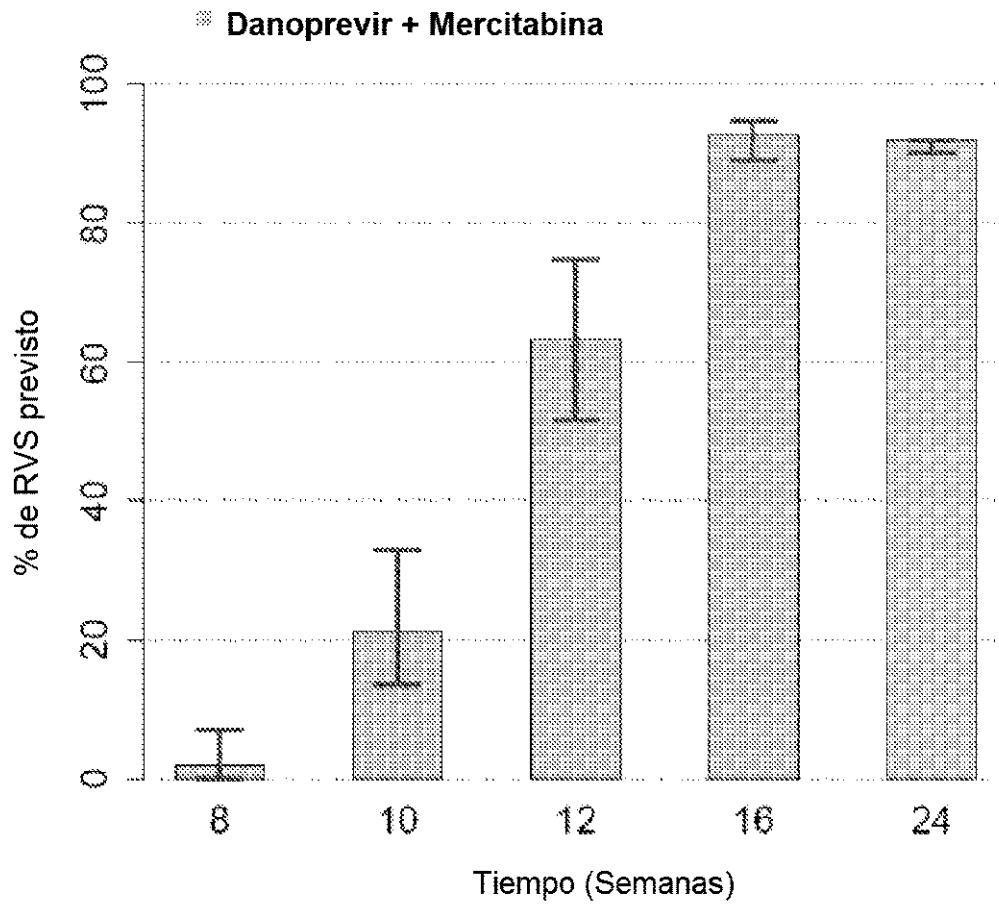


Figura 14

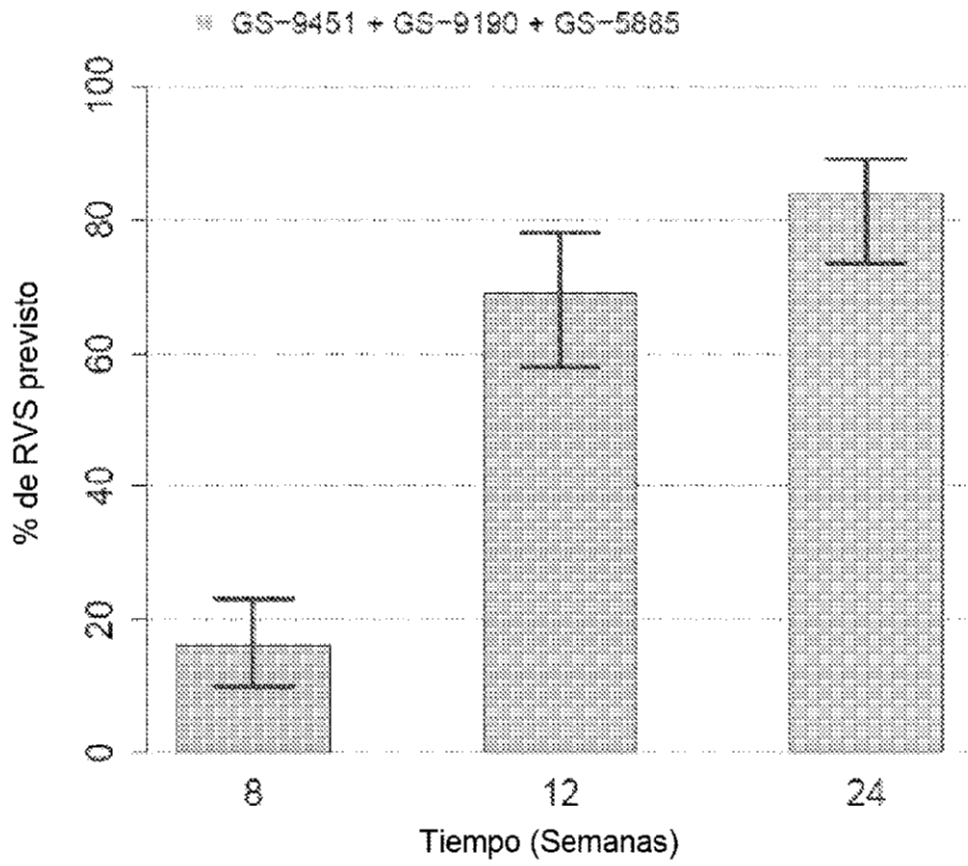


Figura 15

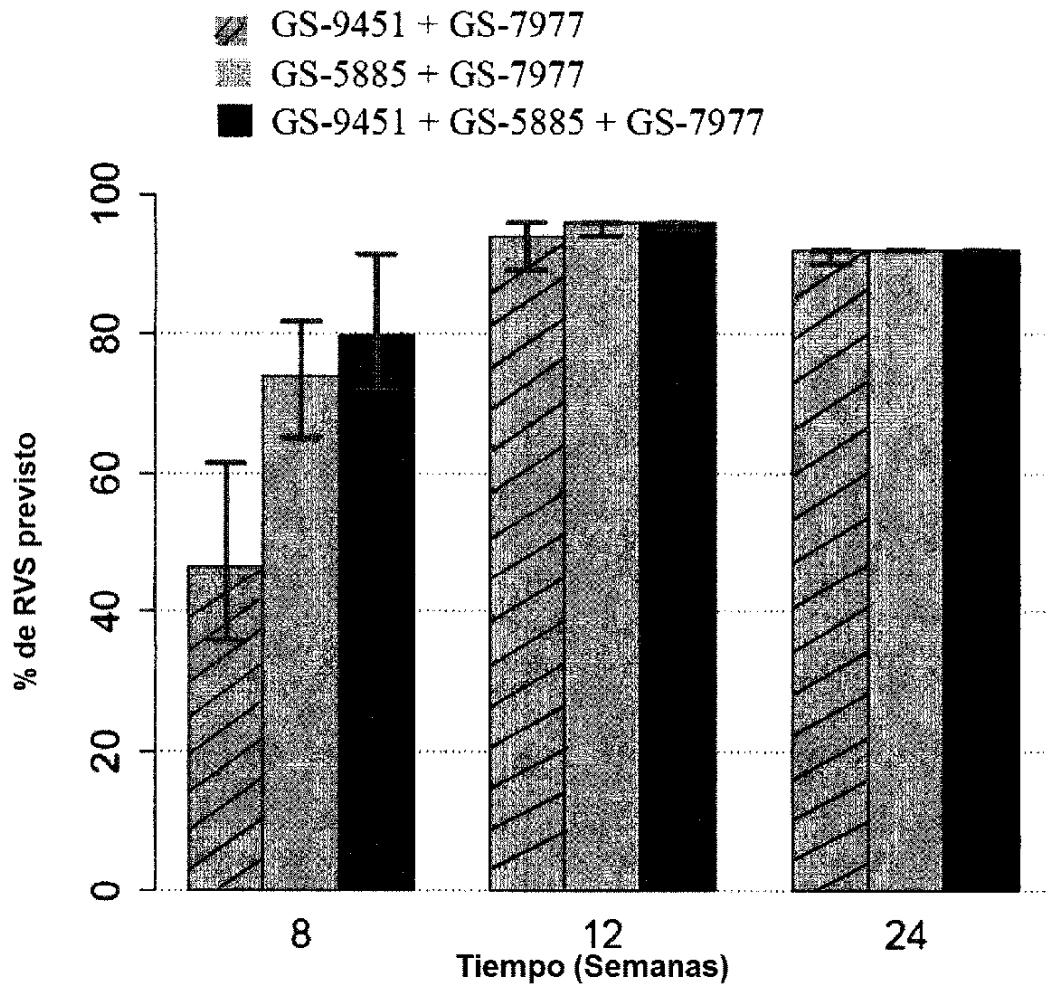


Figura 16

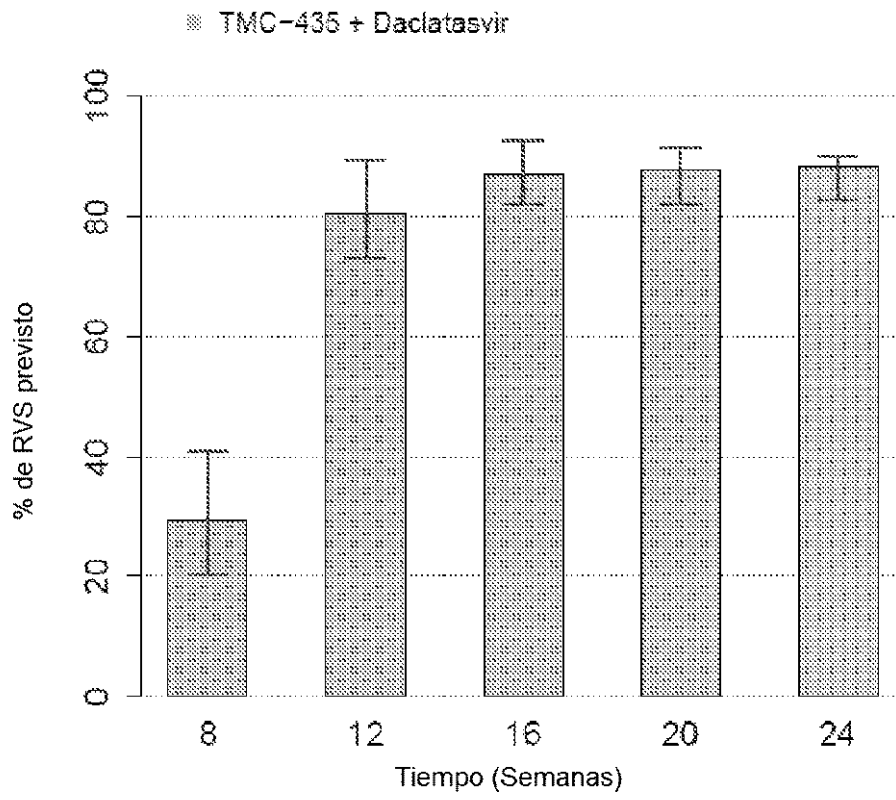


Figura 17