

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 980**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027423**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152514**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14719977 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2968301**

54 Título: **Combinación de dos antivirales para el tratamiento de la hepatitis C**

30 Prioridad:

**14.03.2013 US 201361783376 P**

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

**18.07.2017**

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)  
1 North Waukegan Road  
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**BERNSTEIN, BARRY M.;  
DUTTA, SANDEEP;  
LIU, WEI;  
PODSADECKI, THOMAS J.;  
CAMPBELL, ANDREW L.;  
MENON, RAJEEV M.;  
LIN, CHIH-WEI;  
WANG, TIANLI;  
AWNI, WALID M. y  
MENSING, SVEN**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 624 980 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN****Combinación de dos antivirales para el tratamiento de la hepatitis C**

5 Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 61/783.376, presentada el 14 de Marzo, de 2013.

**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere al tratamiento sin interferón y sin ribavirina para el virus de la hepatitis C (VHC).

**Antecedentes de la invención**

15 El VHC es un virus de ARN perteneciente al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. El virión de VHC con envoltura contiene un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas del virus conocidas en un único marco de lectura abierto ininterrumpido. El marco de lectura abierto comprende aproximadamente 9.500 nucleótidos y codifica una sola poliproteína grande de aproximadamente 3.000 aminoácidos. La poliproteína comprende una proteína del núcleo central, proteínas E1 y E2 de la envoltura, una proteína p7 unida a la membrana, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B.

20 La infección crónica por VHC se asocia con una patología hepática progresiva, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatitis C crónica se puede tratar con peginterferón-alfa combinado con ribavirina. Las limitaciones sustanciales a la eficacia y tolerabilidad siguen existiendo, ya que muchos usuarios sufren efectos secundarios, y la eliminación viral del organismo es a menudo incompleta. Por lo tanto, existe la necesidad de  
25 nuevas terapias para el tratamiento de la infección por VHC.

**Breve compendio de la invención**

30 Un aspecto de la presente invención presenta por lo menos dos agentes antivirales de acción directa para su uso en métodos para el tratamiento de la infección por VHC en un sujeto que necesita dicho tratamiento. Los métodos comprenden la administración de al menos dos agentes antivirales de acción directa (AAD) al sujeto a lo largo de una duración de no más de 12 semanas, o a lo largo de otra duración como se expone en la presente memoria. Los  
35 al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Preferiblemente, la duración del tratamiento es de 12 semanas. La duración del tratamiento también puede ser, por ejemplo, no mayor de 8 semanas. Preferiblemente, los dos o más AAD se administran en cantidades eficaces para proporcionar una respuesta virológica sostenida (RVS) o para lograr otra medida deseada de la eficacia en el sujeto. Al sujeto no se le administra ribavirina durante el régimen de tratamiento. Al sujeto tampoco se le administra interferón durante el régimen de tratamiento. Dicho de otro modo, los usos excluyen la administración de interferón o ribavirina al sujeto, evitando así los efectos  
40 secundarios asociados con interferón y ribavirina.

Otro aspecto de la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en métodos para el tratamiento de una población de sujetos que tienen infección por VHC. Los métodos comprenden la administración de al menos dos  
45 AAD a los sujetos durante una duración de no más de 12 semanas. Los al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Preferiblemente, los al menos dos AAD se administran a los sujetos en cantidades eficaces para dar como resultado una RVS u otra medida de eficacia en al menos aproximadamente 70% de la población, preferiblemente al menos aproximadamente 80% de la población, o más preferiblemente al menos  
50 aproximadamente 90% de la población.

En cualquier método descrito en la presente memoria, los al menos dos AAD comprenden (a) el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el Compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los al menos dos AAD también pueden comprender opcionalmente otro agente anti-VHC. El otro agente anti-VHC opcional se puede seleccionar entre inhibidores de proteasa, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de polimerasa, inhibidores no nucleosídicos de polimerasa, inhibidores de NS3B, inhibidores de NS4A, inhibidores de NS5A, inhibidores de NS5B, inhibidores de ciclofilina o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los AAD utilizados en la presente invención comprenden o consisten en (a) EL Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) EL Compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para otro ejemplo, los AAD utilizados en la presente invención comprenden o consisten en (a) el Compuesto 1 o una  
55 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) el Compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) un inhibidor de la polimerasa del VHC, en donde dicho inhibidor de la polimerasa del VHC puede ser un inhibidor nucleotídico o nucleosídico de polimerasa o un inhibidor no nucleosídico o no nucleotídico de polimerasa.

Los ejemplos del otro agente anti-VHC opcional incluyen PSI-7977 (sofosbuvir), PSI-938, BMS-790052 (daclatasvir),

BMS-650032 (asunaprevir), BMS-791325, GS-5885 (ledipasvir), GS-9451 (tegobuvir), GS-9190, GS-9256, BI-201335, BI-27127, telaprevir, VX-222, TMC-435 (simeprevir), MK-5172, MK-7009 (vaniprevir), danoprevir, R7128 (mericitabina) y cualquier combinación de los mismos.

5 En cualquier método descrito en la presente memoria, los AAD se pueden administrar en cualquier esquema de dosificación y/o frecuencia eficaz; por ejemplo, se pueden administrar diariamente. Cada AAD se puede administrar por separado o combinado, y cada AAD se puede administrar una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día. Preferiblemente, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administran una vez al día.

10 Preferiblemente, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 100 mg a 600 mg una vez al día, y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 50 a 500 mg una vez al día. Más preferiblemente, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 200 mg a 600 mg una vez al día, y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 100 a 500 mg una vez al día. De forma muy preferible, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 400 mg a 600 mg una vez al día, y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 100 a 500 mg una vez al día. Por ejemplo, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar a 400 mg una vez al día, y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra a 120 mg una vez al día. En otro ejemplo, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar a 400 mg una vez al día, y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar a 240 mg una vez al día.

25 En otro aspecto más, la presente invención presenta una combinación del Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para su uso en el tratamiento de la infección por VHC. El tratamiento comprende la administración de los AAD a un sujeto infectado con VHC. La duración del régimen de tratamiento no es superior a doce semanas (p. ej., la duración es de 12 semanas, o la duración es de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 ó 3 semanas). Preferiblemente, la duración del régimen de tratamiento es de doce semanas. La duración del tratamiento también puede prolongarse, por ejemplo, no más de ocho semanas (p. ej., la duración es de 8 semanas, o la duración es de 7, 6, 5, 4 ó 3 semanas). El tratamiento no incluye la administración de interferón o ribavirina. El Compuesto 1 (o la sal del mismo) y el Compuesto 2 (o la sal del mismo) se pueden administrar concurrentemente o secuencialmente. Preferiblemente, el Compuesto 1 (o la sal del mismo) y el Compuesto 2 (o la sal del mismo) se pueden administrar una vez al día. Como ejemplo, el paciente tratado está infectado con el genotipo 1 del VHC, tal como el genotipo 1a o 1b. Como otro ejemplo, el paciente está infectado con el genotipo 2 del VHC. Como otro ejemplo no limitante, el paciente está infectado con el genotipo 3 del VHC. Como otro ejemplo, el paciente está infectado con el genotipo 4 del VHC. Como otro ejemplo, el paciente está infectado con el genotipo 5 del VHC. Como otro ejemplo, el paciente está infectado con el genotipo 6 del VHC. Como otro ejemplo no limitante más, el paciente es un paciente son tratamiento previo para el VHC, un paciente que ha experimentado tratamiento con VHC, uno que no responde al interferón (por ejemplo, un respondedor nulo) o no es un candidato para el tratamiento con interferón. Según se utiliza en esta solicitud, los pacientes que no responden al interferón incluyen respondedores parciales al interferón y pacientes con rebote de interferón. Véase GUIDANCE FOR INDUSTRY - CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION: DEVELOPING DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS FOR TREATMENT (FDA, Septiembre 2010, proyecto de orientación) para las definiciones de pacientes no sometidos a tratamiento previo, respondedor parcial, respondedores con recaída (es decir, rebote), y pacientes respondedores nulos. Los pacientes no respondedores al interferón también incluyen los pacientes respondedores nulos. En un ejemplo de este aspecto de la invención, el tratamiento dura 12 semanas y el sujeto que se está tratando es un paciente no sometido a tratamiento previo infectado con el genotipo 1 de VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que se está tratando es un paciente no sometido a tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 10 semanas, y el sujeto que se está tratando es un paciente no sometido a tratamiento previo infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 9 semanas, y el sujeto que se está tratando es un paciente no sometido a tratamiento previo infectado con el genotipo 1 de VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 8 semanas, y el sujeto que se está tratando es un paciente no sometido a tratamiento previo infectado con el genotipo 1 de VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 12 semanas, y el sujeto que se está tratando es un paciente no sometido a tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que se está tratando es un paciente no sometido a tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 10 semanas y el sujeto que se está tratando es un paciente no sometido a tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 9 semanas y el sujeto que se está tratando es un paciente no sometido a tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 8 semanas y el sujeto que se está tratando es un paciente no sometido a tratamiento previo infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 12 semanas, y el sujeto que se está tratando es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 de VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que se está tratando es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 de VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 10 semanas, y el sujeto que se está

tratando es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 de VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 9 semanas, y el sujeto que se está tratando es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 de VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 8 semanas y el sujeto que se está tratando es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 de VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 12 semanas, y el sujeto que se está tratando es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 3 de VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que se está tratando es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 10 semanas, y el sujeto tratado es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 3 de VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 9 semanas y el sujeto que se está tratando es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 3 de VHC. En otro ejemplo más, el tratamiento dura 8 semanas, y el sujeto que se está tratando es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 3 de VHC.

Un régimen de tratamiento de la presente invención generalmente constituye un régimen de tratamiento completo, es decir, no se pretende ningún régimen subsiguiente que contenga interferón. Por lo tanto, el tratamiento o utilización descritos en la presente invención generalmente no incluyen ningún tratamiento subsiguiente que contenga interferón. Preferiblemente, el tratamiento o utilización descritos en la presente memoria no incluyen ningún tratamiento posterior que contenga ribavirina.

Otras características, objetos y ventajas de la presente invención son evidentes en la descripción detallada que sigue. Diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada

#### Breve descripción de los dibujos

Los dibujos se proporcionan a modo de ilustración.

La Figura 1 muestra los porcentajes de la mediana de RVS y los intervalos de confianza de RVS de 90% para los regímenes de 2-AAD libres de interferón/ribavirina que comprenden el uso del Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y el Compuesto 2 (120 mg una vez al día) para el tratamiento de sujetos no sometidos a tratamiento previo de genotipo 1.

La Figura 2 ilustra los porcentajes de la mediana de RVS y los intervalos de confianza de RVS de 90% para los regímenes de 2-AAD libres de interferón/ribavirina que comprenden el uso del Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y el Compuesto 2 (60 mg una vez al día) para el tratamiento de sujetos no sometidos a tratamiento previo de genotipo 1.

La Figura 3 representa los porcentajes de la mediana de RVS y los intervalos de confianza de RVS de 90% para los regímenes de 2-AAD libres de interferón/ribavirina que comprenden el uso del Compuesto 1 (600 mg una vez al día) y el Compuesto 2 (480 mg una vez al día) para el tratamiento de sujetos no sometidos a tratamiento previo de genotipo 1.

La Figura 4 muestra los porcentajes de la mediana de RVS y los intervalos de confianza RVS de 90% para los regímenes de 2-AAD libres de interferón/ribavirina que comprenden el uso del Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y el Compuesto 2 (120 mg una vez al día) para el tratamiento de sujetos no sometidos a tratamiento previo de genotipo 3.

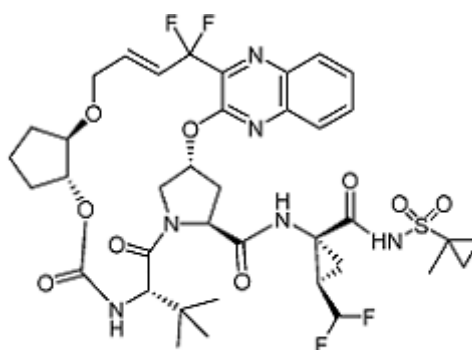
La Figura 5 ilustra los porcentajes de la mediana de RVS y los intervalos de confianza de RVS de 90% para los regímenes de 2-AAD libres de interferón/ribavirina que comprenden el uso del Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y el Compuesto 2 (60 mg una vez al día) para el tratamiento de sujetos no sometidos a tratamiento previo de genotipo 3.

La Figura 6 muestra los porcentajes de la mediana de RVS y los intervalos de confianza RVS de 90% para los regímenes de 2-AAD libres de interferón/ribavirina que comprenden el uso del Compuesto 1 (600 mg una vez al día) y el Compuesto 2 (480 mg una vez al día) para el tratamiento de sujetos no sometidos a tratamiento previo de genotipo 3.

La Figura 7 representa el efecto sinérgico de la combinación del Compuesto 1 y el Compuesto 2 sobre la inhibición del VHC *in vitro*.

#### Descripción detallada de la invención

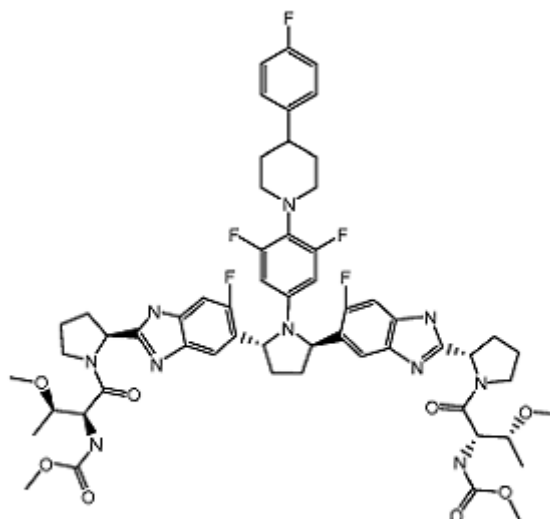
Los usos de la presente invención incluyen la administración del Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) a un sujeto que lo necesite. El compuesto 1 tiene la siguiente estructura:



**Compuesto 1**

El Compuesto 1 es un potente inhibidor de la proteasa del VHC y se describe en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2012/0070416.

5 El compuesto 2 tiene la siguiente estructura:



**Compuesto 2**

El Compuesto 2 es un potente inhibidor de NS5A y se describe en Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2012/0220562.

10 El estándar de atención convencional (SOC) actual para el tratamiento del VHC incluye un curso de tratamiento de interferón, p. ej., interferón pegilado (p. ej., 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 (p. ej., COPEGUS de Roche, REBETOL de Schering- Plough, o RIBASPHERE de Three Rivers Pharmaceuticals). El tratamiento a menudo dura de 24 a 48 semanas, dependiendo del genotipo del virus de la hepatitis C. Otros interferones incluyen, pero no se limitan a, interferón alfa-2a (p. ej., Roferon-A de Roche), interferón alfa-2b (p. ej., Intron-A de Schering-Plough) e interferón alfacon-1 (interferón consenso) (p. ej., Infergen de Valeant).

20 El tratamiento basado en interferón/ribavirina puede ser físicamente exigente, y puede conducir a discapacidad temporal en algunos casos. Una proporción sustancial de los pacientes experimentará una panoplia de efectos secundarios que van desde un síndrome "de tipo gripal" (el más común, experimentado durante unos días después de la inyección semanal de interferón) a eventos adversos severos incluyendo anemia, eventos cardiovasculares y problemas psiquiátricos como el suicidio o pensamientos suicidas. Estos últimos se exacerban por el estrés fisiológico general experimentado por los pacientes. La ribavirina también tiene una serie de efectos secundarios, incluyendo anemia, una elevada carga de píldoras (p. ej., 5-6 píldoras al día dividido BID) y teratogenicidad que restringe el uso en mujeres en edad fértil.

Los al menos dos AAD para el uso de la presente invención proporcionan un tratamiento eficaz de la infección por VHC sin la utilización de interferón o ribavirina y durante un período de tiempo más corto, por ejemplo y sin limitación, una duración de tratamiento de no más de doce semanas, alternativamente no más de once semanas, alternativamente no más de diez semanas, alternativamente no más de nueve semanas, alternativamente no más de ocho semanas, alternativamente no más de siete semanas, alternativamente no más de seis semanas, alternativamente no más de cinco semanas, alternativamente no más de cuatro semanas, o alternativamente, no más de tres semanas.

En un aspecto, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en métodos para el tratamiento de la infección por VHC en un sujeto que comprende administrar al menos dos AAD, en ausencia de interferón y ribavirina, al sujeto durante una duración de no más de doce semanas, alternativamente no más de ocho semanas. Dicho de otro modo, los métodos excluyen el interferón y la ribavirina. Los al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), que se pueden coadministrar o administrar por separado o independientemente, con la misma o diferente frecuencia de dosificación. Preferiblemente, los al menos dos AAD se administran una vez al día. También se pueden administrar, por ejemplo, dos veces al día o tres veces al día.

Se pueden utilizar diversas medidas para expresar la eficacia de un método de la presente invención. Una de tales medidas es la RVS, que, tal como se utiliza en la presente memoria, significa que el virus es indetectable al final de la terapia y durante al menos 8 semanas después del final de la terapia (RVS8); preferiblemente, el virus es indetectable al final de la terapia y durante al menos 12 semanas después del final de la terapia (RVS12); más preferiblemente, el virus es indetectable al final de la terapia y durante al menos 16 semanas después del final de la terapia (RVS16); y muy preferiblemente, el virus es indetectable al final de la terapia y durante al menos 24 semanas después del final de la terapia (RVS24). La RVS24 es a menudo considerada como una definición funcional de la curación; y una alta tasa de RVS menos de 24 semanas después del tratamiento (p. ej., RVS8 o RVS12) puede ser predictiva de una alta tasa de RVS24.

En algunas realizaciones, un régimen de tratamiento de la invención comprende el tratamiento de una población de sujetos que tienen infección por VHC (p. ej., sujetos no sometidos a tratamiento previo), y el régimen comprende administrar al menos dos AAD a los sujetos durante una duración no superior a 12 semanas, o durante otra duración descrita en la presente memoria, en el que las al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y se administran a los sujetos en cantidades eficaces para proporcionar una RVS (p. ej., RVS12 o RVS24) en al menos aproximadamente 70% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 75% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 80% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 85% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 90% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 95% de la población, alternativamente aproximadamente 100% de la población. En algunas realizaciones, un régimen de tratamiento de la invención comprende el tratamiento de una población de sujetos que se han tratado con IFN (p. ej., no respondedores a interferón) que tienen infección por VHC, y el método comprende administrar al menos dos AAD a los sujetos durante una duración de no más de 12 Semanas o durante otra duración descrita en la presente memoria, en la que las al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y se administran a los sujetos en cantidades eficaces para proporcionar una RVS (p. ej., RVS12 o RVS24) en al menos aproximadamente 50% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 55% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 60% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 65% de la población, al menos aproximadamente 70% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 75% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 80% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 85% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 90% de la población, alternativamente al menos aproximadamente 95% de la población, o alternativamente aproximadamente 100% de la población.

Fue inesperado que un tratamiento libre de interferón y libre ribavirina que utilizaba una combinación del Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y durante una duración de no más de 12 semanas, pudiera lograr una RVS significativa.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en un método de tratamiento de infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de al menos dos AAD, en donde dichos al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura 8 semanas y no incluye la administración de interferón o ribavirina. Los AAD se pueden administrar a la misma o diferentes frecuencias de dosificación. El paciente que está siendo tratado puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo; un paciente que ha experimentado tratamiento, incluyendo, pero no limitado a, un paciente recidivante, un paciente respondedor parcial al interferón, un no respondedor al interferón o un respondedor

nulo; o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede ser infectado, por ejemplo y sin limitación, con el genotipo 1 de VHC, tal como el genotipo 1a de VHC o el genotipo 1b de VHC; o el genotipo 2 o 3 de VHC; o el genotipo 4, 5 ó 6 de VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos de VHC. Los AAD se pueden administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes. Además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos AAD pueden incluir también uno o más AAD adicionales seleccionados entre, por ejemplo, inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o Inhibidores de NS5A de VHC. Los ejemplos no limitantes de tales AAD adicionales incluyen PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, telaprevir, VX - 222, mericitabina y danoprevir.

En otro aspecto, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en un método de tratamiento de infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de al menos dos AAD, en donde dichos al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura 7 semanas y no incluye la administración de interferón o ribavirina. Los AAD se pueden administrar a la misma o diferentes frecuencias de dosificación. El paciente que se está tratando puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo; un paciente que ha experimentado tratamiento, incluyendo, pero no limitado a, un recidivante, un respondedor parcial al interferón, un no respondedor al interferón o un respondedor nulo; o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado, por ejemplo y sin limitación, con el genotipo 1 de VHC, tal como el genotipo 1a de VHC o el genotipo 1b de VHC; o el genotipo 2 o 3 de VHC; o el genotipo 4, 5 ó 6 de VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos de VHC. Los AAD se pueden administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes. Además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos AAD pueden incluir también uno o más AAD adicionales seleccionados, por ejemplo, entre inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o inhibidores de NS5A del VHC. Los ejemplos no limitantes de tales AAD adicionales incluyen PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, telaprevir, VX - 222, mericitabina y danoprevir.

En otro aspecto más, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en un método de tratamiento de la infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de al menos dos AAD, en donde dichos al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura 6 semanas y no incluye la administración de interferón o ribavirina. Los AAD se pueden administrar a la misma o diferentes frecuencias de dosificación. El paciente que está siendo tratado puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo; un paciente que ha experimentado tratamiento, incluyendo, pero no limitado a, un recidivante, un respondedor parcial al interferón, un no respondedor al interferón o un respondedor nulo; o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado, por ejemplo y sin limitación, con el genotipo 1 de VHC, tal como el genotipo 1a de VHC o el genotipo 1b de VHC; o el genotipo 2 ó 3 de VHC; o el genotipo 4, 5 ó 6 de VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos de VHC. Los AAD se pueden administrar en el mismo momento o en diferentes momentos. Además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos AAD pueden incluir también uno o más AAD adicionales seleccionados, por ejemplo, entre inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o inhibidores de NS5A del VHC. Los ejemplos no limitantes de tales AAD adicionales incluyen PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, telaprevir, VX-222, mericitabina y danoprevir.

En otro aspecto más, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en un método de tratamiento de la infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de al menos dos AAD, en donde dichos al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura 5 semanas y no incluye la administración de interferón o ribavirina. Los AAD se pueden administrar a la misma o diferentes frecuencias de dosificación. El paciente que se está tratando puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo; un paciente que ha experimentado tratamiento, incluyendo, pero no limitado a, un recidivante, un respondedor parcial al interferón, un no respondedor al interferón o un respondedor nulo; o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado, por ejemplo y sin limitación, con el genotipo 1 de VHC, tal como el genotipo 1a de VHC o el genotipo 1b de VHC; o el genotipo 2 ó 3 de VHC; o el genotipo 4, 5 ó 6 de VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos de VHC. Los AAD se pueden administrarse en el mismo momento o en diferentes momentos. Además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos AAD pueden incluir también uno o más AAD adicionales seleccionados, por ejemplo, entre inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o Inhibidores de NS5A de VHC. Los ejemplos no limitantes de tales AAD adicionales incluyen PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, telaprevir, VX-222, mericitabina y danoprevir.

En otro aspecto más, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en un método de tratamiento de la infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de al menos dos AAD, en donde dichos al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura 4 semanas y no incluye la administración de interferón o ribavirina. Los AAD se pueden administrar a la misma o diferentes frecuencias de dosificación. El paciente que se está tratando puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo; un paciente que ha experimentado tratamiento, incluyendo, pero no limitado a, un recidivante, un respondedor parcial al interferón, un no respondedor al interferón o un respondedor nulo; o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado, por ejemplo y sin limitación, con el genotipo 1 de VHC, tal como el genotipo 1a de VHC o el genotipo 1b de VHC; o el genotipo 2 ó 3 de VHC; o el genotipo 4, 5 ó 6 de VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos de VHC. Los AAD se pueden administrar en la misma momento o en diferentes momentos. Además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos AAD pueden incluir también uno o más AAD adicionales seleccionados, por ejemplo, entre inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o inhibidores de NS5A de VHC. Los ejemplos no limitantes de tales AAD adicionales incluyen PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, telaprevir, VX-222, mericitabina y danoprevir.

En otro aspecto más, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en un método de tratamiento de la infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de al menos dos AAD, en donde dichos al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura 3 semanas y no incluye la administración de interferón o ribavirina. Los AAD se pueden administrar a la misma o diferentes frecuencias de dosificación. El paciente tratado puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo; un paciente que ha experimentado tratamiento, incluyendo, pero no limitado a, un recidivante, un respondedor parcial al interferón, un no respondedor al interferón o un respondedor nulo; o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado, por ejemplo y sin limitación, con el genotipo 1 de VHC, tal como el genotipo 1a de VHC o el genotipo 1b de VHC; o el genotipo 2 ó 3 de VHC; o el genotipo 4, 5 ó 6 de VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos de VHC. Los AAD se pueden administrar en el mismo momento o en diferentes momentos. Además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos AAD pueden incluir también uno o más AAD adicionales seleccionados, por ejemplo, entre inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o Inhibidores de NS5A de VHC. Los ejemplos no limitantes de tales AAD adicionales incluyen PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, telaprevir, VX-222, mericitabina y danoprevir.

En otro aspecto más, la presente invención presenta al menos dos AAD para uso en un método de tratamiento de la infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de al menos dos AAD, en donde dichos al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura 24 semanas y no incluye la administración de interferón o ribavirina. Los AAD se pueden administrar a la misma o diferentes frecuencias de dosificación. El paciente tratado puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo; un paciente que ha experimentado tratamiento, incluyendo, pero no limitado a, un recidivante, un respondedor parcial al interferón, un no respondedor al interferón o un respondedor nulo; o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado, por ejemplo, con el genotipo 1 de VHC, tal como el genotipo 1a de VHC o el genotipo 1b de VHC; o el genotipo 2 ó 3 de VHC; o el genotipo 4, 5 ó 6 de VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos de VHC. Los AAD se pueden administrar en el mismo momento o en diferentes momentos. Además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos AAD pueden incluir también uno o más AAD adicionales seleccionados, por ejemplo, entre inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o Inhibidores de NS5A de VHC. Los ejemplos no limitantes de tales AAD adicionales incluyen PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, telaprevir, VX-222, mericitabina y danoprevir.

En otro aspecto más, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en un método de tratamiento de la infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de al menos dos AAD, en donde dichos al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura de 13 a 23 semanas (por ejemplo, la duración del tratamiento se selecciona entre 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 semanas) y no incluye la administración de interferón o ribavirina. Los AAD se pueden administrar a la misma o diferentes frecuencias de dosificación. El paciente tratado puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo; un paciente que ha experimentado tratamiento, incluyendo, pero no limitado a, un recidivante, un respondedor parcial al interferón, un no respondedor al interferón o un respondedor nulo; o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado, por ejemplo y sin limitación, con el



genotipo 1 de VHC, tal como el genotipo 1a de VHC o el genotipo 1b de VHC; o el genotipo 2 ó 3 de VHC; o el genotipo 4, 5 ó 6 de VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos de VHC. Los AAD se pueden administrar en el mismo momento o en diferentes momentos. Además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos AAD pueden incluir también uno o más AAD adicionales seleccionados, por ejemplo, entre inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o Inhibidores de NS5A de VHC. Los ejemplos no limitantes de tales AAD adicionales incluyen PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, telaprevir, VX-222, mericitabina y danoprevir.

En otro aspecto más, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en un método de tratamiento de la infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de al menos dos AAD, en donde dichos al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura 12 semanas y no incluye la administración de interferón o ribavirina. Los AAD se pueden administrar a la misma o diferentes frecuencias de dosificación. El paciente tratado puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo; un paciente que ha experimentado tratamiento, incluyendo, pero no limitado a, un recidivante, un respondedor parcial al interferón, un no respondedor al interferón, o un respondedor nulo; o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado, por ejemplo y sin limitación, con el genotipo 1 de VHC, tal como el genotipo 1a de VHC o el genotipo 1b de VHC; o el genotipo 2 ó 3 de VHC; o el genotipo 4, 5 ó 6 de VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos del VHC. Los AAD se pueden administrar en el mismo momento o en diferentes momentos. Además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos AAD pueden incluir también uno o más AAD adicionales seleccionados, por ejemplo, entre inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o inhibidores de NS5A de VHC. Los ejemplos no limitantes de tales AAD adicionales incluyen PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, telaprevir, VX-222, mericitabina y danoprevir. Según se utiliza en esta solicitud, un inhibidor de la polimerasa del VHC puede ser un inhibidor nucleosídico de polimerasa, un inhibidor nucleotídico de polimerasa, un inhibidor no nucleosídico de polimerasa o un inhibidor no nucleotídico de polimerasa.

En otro aspecto más, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en un método de tratamiento de la infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de al menos dos AAD, en donde dichos al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura 11 semanas y no incluye la administración de interferón o ribavirina. Los AAD se pueden administrar a la misma o diferentes frecuencias de dosificación. El paciente tratado puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo; un paciente que ha experimentado tratamiento, incluyendo, pero no limitado a, un recidivante, un respondedor parcial al interferón, un no respondedor al interferón o un respondedor nulo; o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado, por ejemplo y sin limitación, con el genotipo 1 de VHC, tal como el genotipo 1a de VHC o el genotipo 1b de VHC; o el genotipo 2 ó 3 de VHC; o el genotipo 4, 5 ó 6 de VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos de VHC. Los AAD se pueden administrar en el mismo momento o en diferentes momentos. Además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos AAD pueden incluir también uno o más AAD adicionales seleccionados, por ejemplo, entre inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o inhibidores de NS5A de VHC. Los ejemplos no limitantes de tales AAD adicionales incluyen PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, telaprevir, VX-222, mericitabina y danoprevir.

En otro aspecto más, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en un método de tratamiento de infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de al menos dos AAD, en donde dichos al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura 10 semanas y no incluye la administración de interferón o ribavirina. Los AAD se pueden administrar a frecuencias de dosificación iguales o diferentes. El paciente tratado puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo; un paciente que ha experimentado tratamiento, incluyendo, pero no limitado a, un recidivante, un respondedor parcial al interferón, un no respondedor al interferón o un respondedor nulo; o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado, por ejemplo y sin limitación, con el genotipo 1 de VHC, tal como el genotipo 1a de VHC o el genotipo 1b de VHC; o el genotipo 2 ó 3 de VHC; ó el genotipo 4, 5 ó 6 de VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos de VHC. Los AAD se pueden administrar en el mismo momento o en diferentes momentos. Además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos AAD pueden incluir también uno o más AAD adicionales seleccionados, por ejemplo, entre inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o inhibidores de NS5A de VHC. Los ejemplos no limitantes de tales AAD adicionales incluyen PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, telaprevir,

VX-222, mericitabina y danoprevir.

En otro aspecto más, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en un método de tratamiento de la infección por VHC, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de al menos dos AAD, en donde dichos al menos dos AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura 9 semanas y no incluye la administración de interferón o ribavirina. Los AAD se pueden administrar a la misma o diferentes frecuencias de dosificación. El paciente que se está tratando puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo; un paciente que ha experimentado tratamiento, incluyendo, pero no limitado a, un recidivante, un respondedor parcial al interferón, un no respondedor al interferón o un respondedor nulo; o un paciente que no puede tomar interferón. El paciente puede estar infectado, por ejemplo y sin limitación, con el genotipo 1 de VHC, tal como el genotipo 1a de VHC o el genotipo 1b de VHC; o el genotipo 2 ó 3 de VHC; o el genotipo 4, 5 ó 6 de VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos de VHC. Los AAD se pueden administrar en el mismo momento o en diferentes momentos. Además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos AAD pueden incluir también uno o más AAD adicionales seleccionados, por ejemplo, entre inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o inhibidores de NS5A de VHC. Los ejemplos no limitantes de tales AAD adicionales incluyen PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, telaprevir, VX-222, mericitabina y danoprevir.

En cada aspecto, realización, ejemplo descrito en la presente memoria, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar, por ejemplo y sin limitación, de 100 mg a 600 mg una vez al día, y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar, por ejemplo y sin limitación, de 50 a 500 mg una vez al día. Más preferiblemente, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 200 mg a 600 mg una vez al día, y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 100 a 500 mg una vez al día. De forma muy preferible, se administra el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) de 400 mg a 600 mg una vez al día, y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 100 a 500 mg una vez al día. Preferiblemente, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar a 400 mg una vez al día, y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra a 120 mg una vez al día. También preferiblemente, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar a 400 mg una vez al día, y el Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar a 240 mg una vez al día.

Los al menos dos AAD para el uso de la presente invención se pueden utilizar para tratar a un paciente no sometido a tratamiento previo o un paciente que ha experimentado tratamiento. Los pacientes que han experimentado tratamiento incluyen los no respondedores al interferón (p. ej., respondedores nulos), respondedores parciales y recidivantes. El método de la presente invención también se puede utilizar para el tratamiento de pacientes que no son candidatos para el tratamiento con interferón. Los pacientes que no son candidatos para el tratamiento con interferón incluyen, pero no están limitados a, uno o más de los siguientes grupos: pacientes intolerantes al interferón, pacientes que se niegan a tomar tratamiento con interferón, pacientes con afecciones médicas que les impiden el uso de interferón y pacientes que tienen un mayor riesgo de efectos secundarios o infección por tomar interferón.

En cualquier uso descrito en la presente memoria, se pueden emplear opcionalmente uno o más AAD adicionales en el régimen de tratamiento además del Compuesto 1 (o una sal del mismo) y el Compuesto 2 (o una sal del mismo). Estos AAD adicionales pueden ser inhibidores de proteasa de VHC, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de polimerasa de VHC, inhibidores no nucleosídicos de polimerasa de VHC, inhibidores de NS3B de VHC, inhibidores de NS4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de NS5B de VHC, inhibidores de la entrada de VHC, inhibidores de ciclofilina o combinaciones de los mismos.

Los inhibidores preferidos de la proteasa del VHC para este propósito incluyen, pero no se limitan a, telaprevir (Vertex), boceprevir (Merck), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), GS-9451 (Gilead) y BMS-650032 (BMS). Otros inhibidores de proteasa adecuados incluyen, pero no se limitan a, ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), BMS-650032 (BMS), danoprevir (RG7227/ITMN-191, Roche), GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), MK-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 de VHC preferidos para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, GS-9190 (Gilead), BI-207127 (Boehringer Ingelheim) y VX-222 (VCH-222) (Vertex y ViraChem). Los inhibidores nucleotídicos de la polimerasa de VHC preferidos incluyen, pero no se limitan a, PSI-7977 (Gilead), y PSI-938 (Gilead). Otros ejemplos adecuados y no limitantes de inhibidores de polimerasa de 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 (Gilead), PSI-938 (Gilead), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex), ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex) o una combinación de los mismos. Un inhibidor de polimerasa puede ser también 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) 759 (Vertex y ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex y ViraChem), VX-759 (Vertex), o una combinación de los mismos.

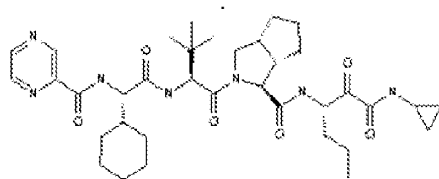
Los inhibidores de NS5A preferidos incluyen, pero no se limitan a, BMS-790052 (BMS) y GS-5885 (Gilead). Los ejemplos no limitantes de inhibidores NS5A adecuados incluyen GSK62336805 (GlaxoSmithKline), ACH-2928 (Achillion), AZD2836 (Astra-Zeneca), AZD7295 (Astra-Zeneca), BMS-790052 (BMS), BMS-824393 (BMS), GS -5885 (Gilead), PPI-1301 (Presidio), PPI-461 (Presidio) A-831 (Arrow Therapeutics), A-689 (Arrow Therapeutics) o una combinación de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de ciclofilina adecuados incluyen alisporovir (Novartis & Debiopharm), NM-811 (Novartis), SCY-635 (Scynexis), o una combinación de los mismos.

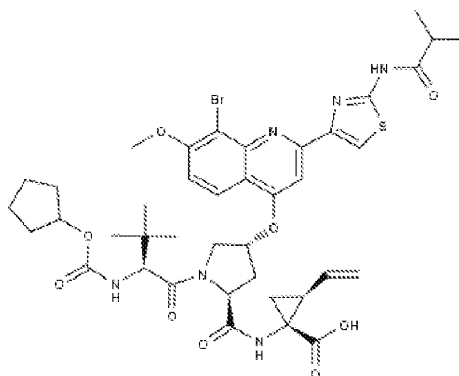
Los ejemplos no limitantes de inhibidores de la entrada del VHC adecuados incluyen ITX-4520 (iTherx), ITX-5061 (iTherx), o una combinación de los mismos.

Los ejemplos específicos de otros agentes AAD que son adecuados para su inclusión en un método de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, 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) (NS3/4A inhibidor de proteasa), VBY-376 (inhibidor de proteasa) (Virobay), ACH-1625 (Achillion, inhibidor de proteasa), IDX136 (Idenix, inhibidor de proteasa), IDX316 (Idenix, inhibidor de proteasa), VX-813 (Vertex), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec), ITMN-191 (Intermune, Roche), MK-7009 (Merck), IDX-PI (Novartis), R7128 (Roche), PF-868554 (Pfizer) (inhibidor no nucleosídico de polimerasa), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Idenix), IDX-375 (Idenix, NS5B inhibidor de polimerasa), 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 cualquier combinación de los mismos.

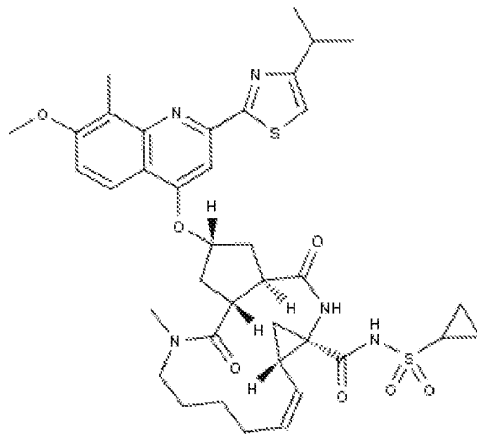
A continuación se proporcionan las estructuras químicas de algunos de estos inhibidores de VHC opcionales



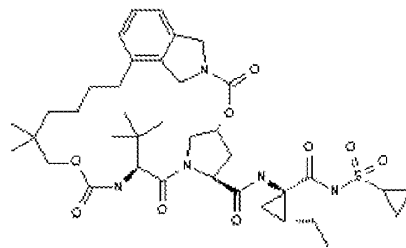
**Telaprevir**



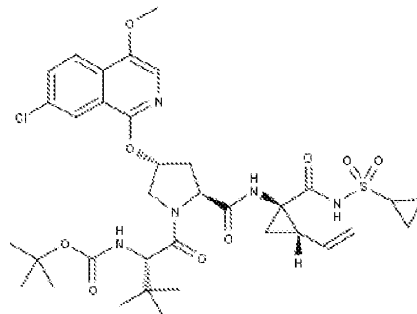
**BI-201335**



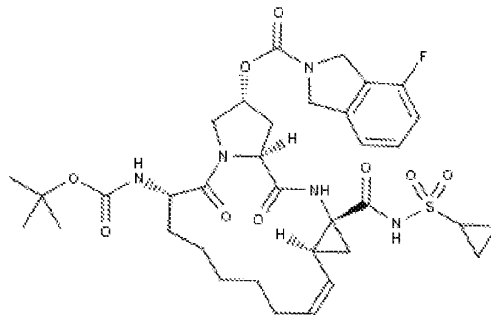
**TMC-435 (TMC-435350)**



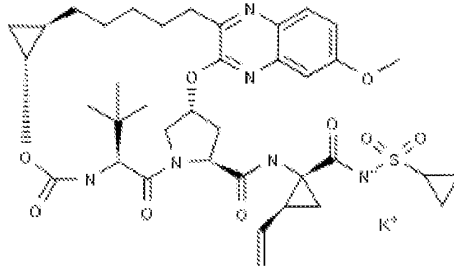
**Vaniprevir, MK-7009**



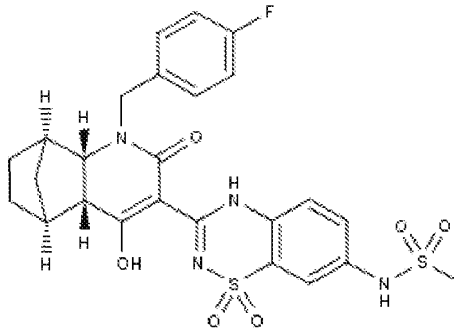
**BMS-650032 (Asunaprevir)**



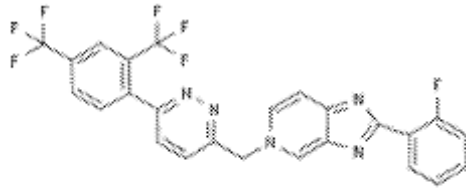
**danoprevir**



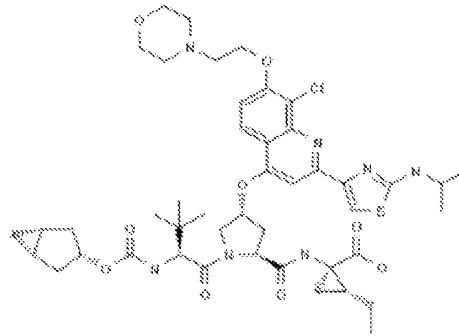
**MK-5172**



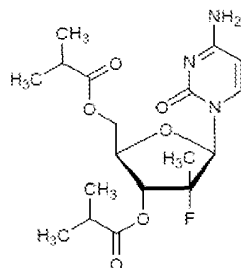
**ANA-598 (Setrobuvir)**



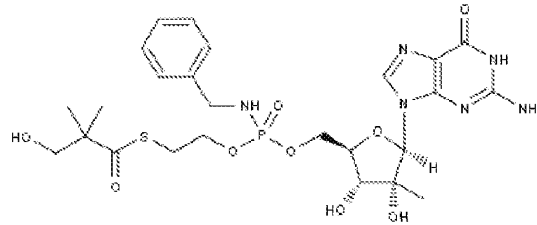
**GS-333126 (GS-9190 o tegobuvir)**



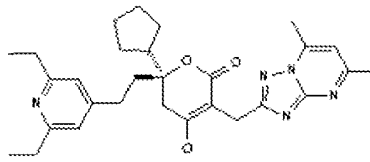
**GS-9451**



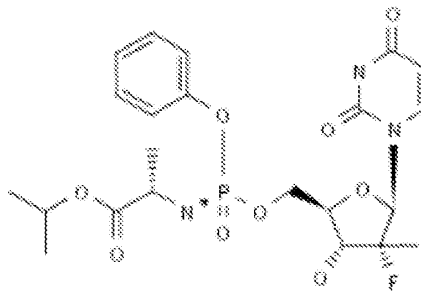
**Mericitabina (R-4048 o RG7128)**



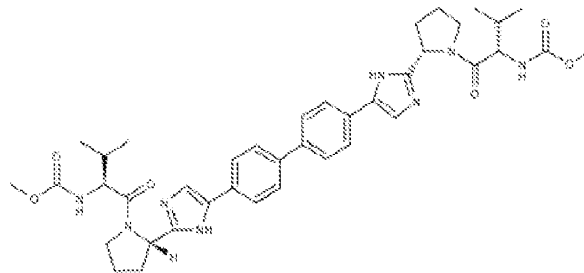
**IDX-184**



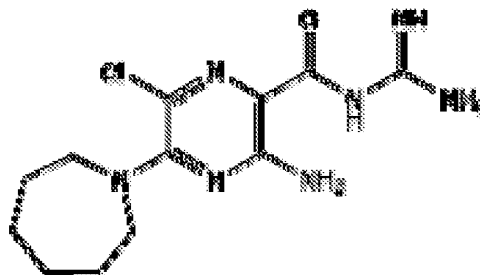
**filibuvir (PF-00868554)**



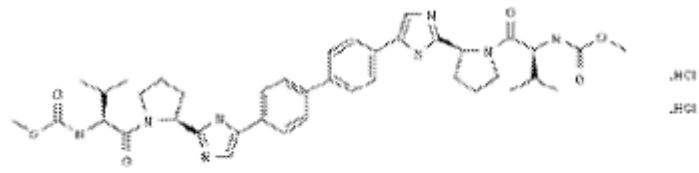
**PSI-7977**



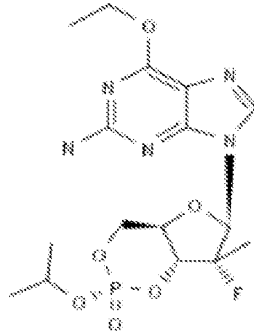
**BMS-790052 (daclatasvir)**



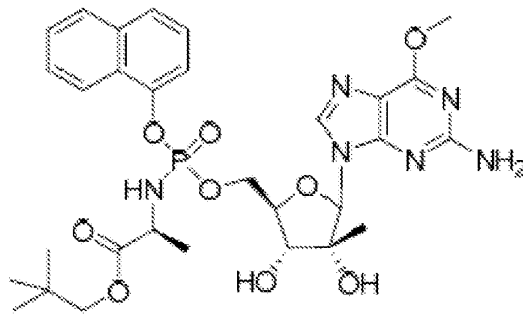
**BIT-225**



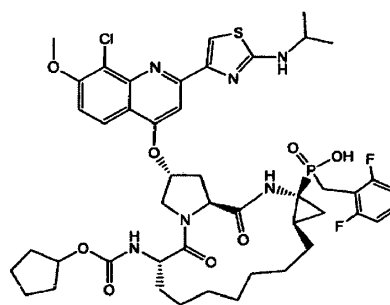
**Dihidrocloruro de daclatasvir**



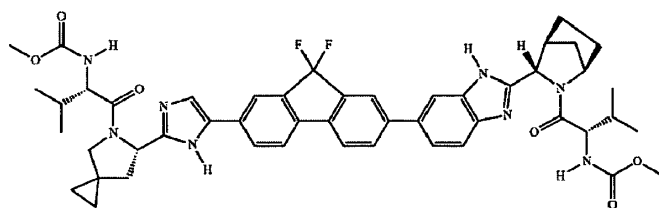
**PSI-352938**



**INX-189**



**GS-9256**



**GS-5885**

Cualquier inhibidor de VHC o AAD descrito en la presente memoria abarca sus formas de sal adecuadas cuando se usa en tratamientos terapéuticos o formulaciones farmacéuticas.

5 En algunas realizaciones, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en métodos para el  
tratamiento de pacientes infectados con el genotipo 1 de VHC, tal como 1a o 1b. Los métodos comprenden la  
administración a tal paciente de una combinación de al menos 2 AAD durante no más de 12 semanas (p. ej., siendo  
la duración de 12 semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., siendo la duración de 8 semanas), en donde el  
tratamiento no incluye la administración de interferón o ribavirina, y dichos al menos 2 AAD comprenden el  
10 Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente  
aceptable del mismo). El Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una  
sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para  
proporcionar una RVS (por ejemplo, RVS12 o RVS24) después de la terminación del tratamiento. Los pacientes  
pueden ser pacientes no sometidos a tratamiento previo o pacientes con tratamiento. La duración del tratamiento  
15 puede ser de no más de 12 semanas, incluyendo pero no limitado a, no más de 11 semanas, no más de 10  
semanas, no más de 9 semanas, pero preferiblemente no más de 8 semanas, no más de 7 semanas, no más de 6  
semanas, no más de 5 semanas, no más de 4 semanas, o no más de 3 semanas, p. ej., siendo la duración de 12  
semanas, o siendo la duración de 8 semanas.

20 En algunas realizaciones, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en métodos para el  
tratamiento de pacientes con infección por el genotipo 2 ó 3 de VHC. Los métodos comprenden la administración a  
tal paciente una combinación de al menos 2 AAD durante no más de 12 semanas (p. ej., siendo la duración de 12  
semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., siendo la duración de 8 semanas), en donde el tratamiento no  
incluye la administración de interferón o ribavirina, y dichos al menos 2 AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal  
farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El  
25 Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente  
aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una RVS  
(por ejemplo, RVS12 o RVS24) después de la terminación del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes no  
sometidos a tratamiento previo o pacientes con tratamiento. La duración del tratamiento puede ser de no más de 12  
semanas, incluyendo pero no limitado a, no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas,  
30 pero preferiblemente no más de 8 semanas, no más de 7 semanas, no más de 6 semanas, no más de 5 semanas,  
no más de 4 semanas, o no más de 3 semanas, p. ej., siendo la duración de 12 semanas, o siendo la duración de 8  
semanas.

35 En algunas realizaciones, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en métodos para el  
tratamiento de pacientes con infección por el genotipo 2 de VHC. Los métodos comprenden la administración a tal  
paciente de una combinación de al menos 2 AAD durante no más de 12 semanas (p. ej., siendo la duración de 12  
semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., siendo la duración de 8 semanas), en donde el tratamiento no  
incluye la administración de interferón o ribavirina, y dichos al menos 2 AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal  
farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El  
40 Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente  
aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una RVS  
(por ejemplo, RVS12 o RVS24) después de la terminación del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes no  
sometidos a tratamiento previo o pacientes con tratamiento. La duración del tratamiento puede ser de no más de 12  
semanas, incluyendo pero no limitado a, no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas,  
45 pero preferiblemente no más de 8 semanas, no más de 7 semanas, no más de 6 semanas, no más de 5 semanas,  
no más de 4 semanas, o no más de 3 semanas, p. ej., siendo la duración de 12 semanas, o siendo la duración de 8  
semanas.

50 En algunas realizaciones, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en métodos para el  
tratamiento de pacientes con infección por el genotipo 3 de VHC. Los métodos comprenden la administración a tal  
paciente de una combinación de al menos 2 AAD durante no más de 12 semanas (p. ej., siendo la duración de 12  
semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., siendo la duración de 8 semanas), en donde el tratamiento no  
incluye la administración de interferón o ribavirina, y dichos al menos 2 AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal  
farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El  
55 Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente  
aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una RVS  
(por ejemplo, RVS12 o RVS24) después de la finalización del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes no  
sometidos a tratamiento previo o pacientes con tratamiento. La duración del tratamiento puede ser de no más de 12  
semanas, incluyendo pero no limitado a, no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas,  
60 pero preferiblemente no más de 8 semanas, no más de 7 semanas, no más de 6 semanas, no más de 5 semanas,  
no más de 4 semanas, o no más de 3 semanas, p. ej., siendo la duración de 12 semanas, o siendo la duración de 8  
semanas.

En algunas realizaciones, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en métodos para el



- tratamiento de pacientes con infección por el genotipo 4 de VHC. Los métodos comprenden la administración a tal paciente de una combinación de al menos 2 AAD durante no más de 12 semanas (p. ej., siendo la duración de 12 semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., siendo la duración de 8 semanas), en donde el tratamiento no incluye la administración de interferón o ribavirina, y dichos al menos 2 AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El
- 5 Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una RVS (por ejemplo, RVS12 o RVS24) después de la terminación del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes no sometidos a tratamiento previo o pacientes con tratamiento. La duración del tratamiento puede ser de no más de 12
- 10 semanas, incluyendo pero no limitado a, no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferiblemente no más de 8 semanas, no más de 7 semanas, no más de 6 semanas, no más de 5 semanas, no más de 4 semanas, o no más de 3 semanas, p. ej., siendo la duración de 12 semanas, o siendo la duración de 8 semanas.
- 15 En algunas realizaciones, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en métodos para el tratamiento de pacientes con infección por el genotipo 5 de VHC. Los métodos comprenden la administración a tal paciente de una combinación de al menos 2 AAD durante no más de 12 semanas (p. ej., siendo la duración de 12 semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., siendo la duración de 8 semanas), en donde el tratamiento no incluye la administración de interferón o ribavirina, y dichos al menos 2 AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El
- 20 Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una RVS (por ejemplo, RVS12 o RVS24) después de la terminación del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes no sometidos a tratamiento previo o pacientes con tratamiento. La duración del tratamiento puede ser de no más de 12
- 25 semanas, incluyendo pero no limitado a, no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferiblemente no más de 8 semanas, no más de 7 semanas, no más de 6 semanas, no más de 5 semanas, no más de 4 semanas, o no más de 3 semanas, p. ej., siendo la duración de 12 semanas, o siendo la duración de 8 semanas.
- 30 En algunas realizaciones, la presente invención presenta al menos dos AAD para su uso en métodos para el tratamiento de pacientes con infección por el genotipo 6 de VHC. Los métodos comprenden la administración a tal paciente de una combinación de al menos 2 AAD durante no más de 12 semanas (p. ej., siendo la duración de 12 semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., siendo la duración de 8 semanas), en donde el tratamiento no incluye la administración de interferón o ribavirina, y dichos al menos 2 AAD comprenden el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El
- 35 Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una RVS (por ejemplo, RVS12 o RVS24) después de la terminación del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes no sometidos a tratamiento previo o pacientes tratados. La duración del tratamiento puede ser de no más de 12
- 40 semanas, incluyendo pero no limitado a, no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferiblemente no más de 8 semanas, no más de 7 semanas, no más de 6 semanas, no más de 5 semanas, no más de 4 semanas, o no más de 3 semanas, p. ej., siendo la duración de 12 semanas, o siendo la duración de 8 semanas.
- 45 Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad sometida a terapia.
- 50 En cualquier uso descrito en la presente memoria, el Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y el Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) pueden formularse de manera simultánea en una forma de dosificación única. Los ejemplos no limitantes de las formas de dosificación adecuadas incluyen formas de dosificación líquidas o sólidas. Preferiblemente, el Compuesto 1 y el Compuesto 2 se formulan en una única forma de dosificación sólida en la que al menos uno de los AAD está en una forma amorfa, o muy
- 55 preferiblemente molecularmente dispersa, en una matriz que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. Los otros AAD pueden estar también en forma amorfa o molecularmente dispersa en la matriz, o formulados en diferentes formas (p. ej., en forma cristalina). Más preferiblemente, cada uno de los dos AAD está en una forma amorfa, o muy preferiblemente molecularmente dispersa, en una matriz que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable
- 60 y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

En cualquier uso descrito en la presente memoria, el paciente que se está tratando puede ser un paciente no sometido a tratamiento previo.

En cualquier uso descrito en la presente memoria, el paciente que se está tratando puede ser un no respondedor al interferón.

5 En cualquier uso descrito en la presente memoria, el paciente que se está tratando puede ser un respondedor nulo al interferón.

En cualquier uso descrito en la presente memoria, el paciente que se está tratando puede no tener cirrosis.

10 En cualquier uso descrito en la presente memoria, el paciente que se está tratando puede ser un paciente cirrótico.

En cualquier uso descrito en la presente memoria, el paciente que se está tratando puede ser un paciente con cirrosis compensada.

15 Se debe entender que las realizaciones descritas anteriormente y los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración.

Ejemplo 1. Modelado clínico para las terapias combinadas con AAD libres de interferón

20 Los regímenes de tratamiento que comprenden la administración del Compuesto 1 y del Compuesto 2 se evaluaron utilizando modelos clínicos descritos en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2013/0102526, presentada el 19 de octubre de 2012 y titulada "Methods for Treating HCV", que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad. Estos regímenes de tratamiento comprendieron la administración del Compuesto 1 y el Compuesto 2, pero no incluyeron la administración de interferón o ribavirina.

25 La Figura 1 muestra los porcentajes previstos de la mediana de la RVS y los intervalos de confianza de la RVS del 90% para los regímenes de 2-AAD que consisten en el uso del Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y el Compuesto 2 (120 mg una vez al día) para el tratamiento de sujetos no sometidos a tratamiento previo del genotipo 1. Se evaluaron diferentes duraciones de tratamiento. La tasa de RVS pronosticada para un tratamiento de 12 semanas fue de aproximadamente 95%. Según se utiliza en todas las figuras de la presente solicitud, la barra vertical en la parte superior de cada columna de porcentaje de RVS representa el intervalo de confianza de la RVS del 90%, y el eje de la x ("Tiempo (semanas)") indica la duración de cada régimen de tratamiento.

30

35 La Figura 2 muestra los porcentajes previstos de la mediana de la RVS y los intervalos de confianza de la RVS del 90% para los regímenes de 2-AAD que consisten en el uso del Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y el Compuesto 2 (60 mg una vez al día) para el tratamiento de sujetos no sometidos a tratamiento previo del genotipo 1. Se evaluaron diferentes duraciones de tratamiento. La tasa de RVS pronosticada para un tratamiento de 12 semanas fue de aproximadamente 85-90%.

40 La Figura 3 muestra los porcentajes previstos de la mediana de la RVS y los intervalos de confianza de la RVS del 90% para los regímenes de 2-AAD que consisten en el uso del Compuesto 1 (600 mg una vez al día) y el Compuesto 2 (480 mg una vez al día) para el tratamiento de sujetos no sometido a tratamiento previo del genotipo 1. Se evaluaron diferentes duraciones de tratamiento. La tasa de RVS pronosticada para un tratamiento de 12 semanas fue de aproximadamente 100%.

45 La Figura 4 muestra los porcentajes previstos de la mediana de la RVS y los intervalos de confianza de la RVS del 90% para el régimen de 2-AAD que consisten en el uso del Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y el Compuesto 2 (120 mg una vez al día) para el tratamiento de sujetos no sometidos a tratamiento previo del genotipo 3. Se evaluaron diferentes duraciones de tratamiento. La tasa de RVS pronosticada para un tratamiento de 12 semanas fue de aproximadamente 95%.

50

55 La Figura 5 muestra los porcentajes previstos de la mediana de RVS y los intervalos de confianza de la RVS del 90% para el régimen de 2-AAD que consisten en el uso del Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y el Compuesto 2 (60 mg una vez al día) para el tratamiento de sujetos no sometidos a tratamiento previo del genotipo 3. Se evaluaron diferentes duraciones de tratamiento. La tasa de RVS pronosticada para un tratamiento de 12 semanas fue de aproximadamente 85-90%.

60 La Figura 6 muestra los porcentajes previstos de la mediana de RVS y los intervalos de confianza de la RVS del 90% para los regímenes de 2-AAD que consisten en el uso del Compuesto 1 (600 mg una vez al día) y del Compuesto 2 (480 mg una vez al día) para el tratamiento de sujetos no sometido a tratamiento previo del genotipo 3. Se evaluaron diferentes duraciones de tratamiento. La tasa de RVS pronosticada de un tratamiento de 12 semanas fue de aproximadamente 100%.

Ejemplo 2. Combinación del Compuesto 1 y del Compuesto 2 *in vitro*

La Figura 7 muestra que la combinación del Compuesto 1 y el Compuesto 2 exhibe un efecto sinérgico significativo sobre la inhibición del VHC sometida a ensayo en células de replicación Con-1 de GT 1b de VHC. El resultado fue generado utilizando el modelo de Prichard y Shipman (Prichard et al. ANTIVIRAL RESEARCH 14: 181-205 (1990)).

5 El Compuesto 1 inhibió la replicación de los replicones subgenómicos estables del VHC que contenían genes NS3 de GT 1a, 1b, 2a, 3a, 4a o 6a con valores de  $CE_{50}$  que oscilaban entre 0,85 y 2,8 nM. Cabe destacar que el Compuesto 1 era potente contra el replicón que contenía la proteasa GT3a, con un valor de  $CE_{50}$  de 1,6 nM. El  
 10 Compuesto 1 conservaba su actividad frente a variantes comunes de GT1a y 1b en las posiciones 155 y 168 de aminoácidos de NS3 que conferían resistencia a otros inhibidores de proteasa del VHC (Pis). Los estudios de selección de colonias resistentes en células con el replicón subgenómico GT1a y 1b identificaron A156T en GT1a y A156V en GT1b como las variantes más frecuentes, lo que confería una susceptibilidad reducida 1400 y 1800 veces al Compuesto 1, respectivamente. Sin embargo, estas variantes tenían capacidades de replicación *in vitro* de sólo 1,5% y 9,2% la de sus correspondientes replicones de tipo salvaje. En un replicón que contenía la proteasa de NS3  
 15 GT3a, el Compuesto 1 seleccionó muy pocas colonias a concentraciones  $\geq 100$  veces sobre su valor  $CE_{50}$ . Las colonias que sobrevivieron a la selección contenían A156G solo, o Q168R co-seleccionado con Y56H, lo que confería una pérdida de 1500 o 1100 veces en la susceptibilidad al Compuesto 1, respectivamente.

Tabla 2. Actividad antiviral del Compuesto 1 en el análisis de cultivo celular de replicón estable subgenómico de VHC

Subtipo de replicón de VHC	N <sup>b</sup>	$CE_{50}$ media de plasma humano al 0% <sup>a</sup> , nM, $\pm$ Desviación típica
Genotipo 1a	9	0,85 $\pm$ 0,15
Genotipo 1b	8	0,94 $\pm$ 0,35
Genotipo 2a	2	2,7 $\pm$ 1,1
Genotipo 3a	2	1,6 $\pm$ 0,49
Genotipo 4a	4	2,8 $\pm$ 0,41
Genotipo 6a	4	0,86 $\pm$ 0,11

a. El análisis de plasma humano al 0% contiene 5% de suero bovino fetal  
 b. Número de repeticiones independientes

20 Tabla 3. Actividad antiviral del Compuesto 1 en el análisis de cultivo celular de replicón estable subgenómico de VHC

Subtipo de replicón de VHC	N <sup>b</sup>	$CE_{50}$ media de plasma humano al 40% <sup>a</sup> , nM, $\pm$ Desviación típica
Genotipo 1a	10	5,3 $\pm$ 1,0
Genotipo 1b	8	10 $\pm$ 5,0

a. El análisis de plasma humano al 0% contiene 5% de suero bovino fetal  
 b. Número de repeticiones independientes

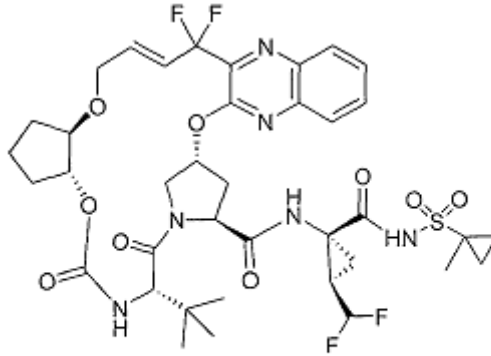
25 Cuando se sometieron a ensayo frente a variantes asociadas con la resistencia a NS3 del genotipo 1 del VHC común, tales como V36M, R155K, D168A y D168V en GT 1a (H77), o T54A, R155K, D168V y V170A en GT 1b (Con-1), el Compuesto 1 mostró una actividad inhibidora casi equivalente a aquella contra el replicón de VHC de tipo salvaje. También se demostró que el Compuesto 1 tiene una potente actividad frente a muchas variantes asociadas con la resistencia al inhibidor de NS5A y el inhibidor de NS5B *in vitro* (p. ej., M28T, M28V, Q30D, Q30R, Y93C, Y93H, Y93N, L31V+Y93H, C316Y, M414T, Y448C, Y448H, S556G y S559G en GT 1a y L28T, Y93H, S282T,  
 30 C316Y, Y448H y S556G en GT 1b).

La descripción anterior de la presente invención proporciona una ilustración y una descripción. Son posibles modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores o se pueden adquirir de la práctica de la invención. Por lo tanto, se observa que el alcance de la invención está definido por las reivindicaciones.

35

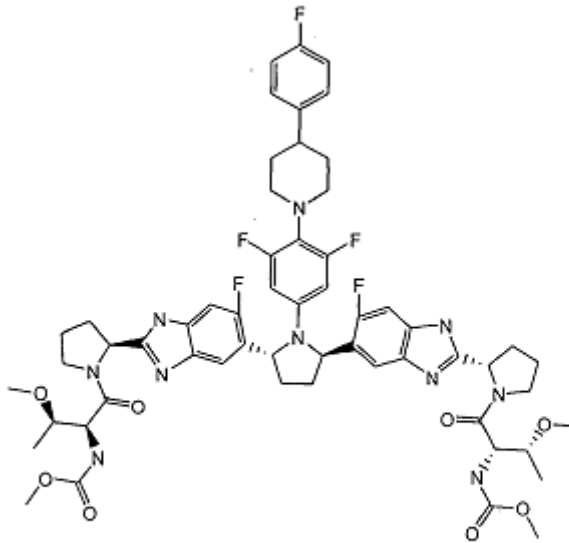
**REIVINDICACIONES**

1. Al menos dos agentes antivirales de acción directa (AAD) para su uso en un método de tratamiento de la infección por el VHC, comprendiendo dicho método la administración de al menos dos AAD a un paciente con VHC, en donde no se administran interferón ni ribavirina a dicho paciente durante dicho tratamiento, y dicho tratamiento dura 8, 9, 10, 11 ó 12 semanas y en donde dichos al menos dos AAD comprenden:



**Compuesto 1**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y



**Compuesto 2**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Los al menos dos AAD para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho tratamiento dura 12 semanas.

3. Los al menos dos AAD para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho tratamiento dura 8 semanas.

4. Los al menos dos AAD para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con el genotipo 1 del VHC.

5. Los al menos dos AAD para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con el genotipo 1a del VHC.

6. Los al menos dos AAD para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con el genotipo 2 del VHC.

7. Los al menos dos AAD para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con el genotipo 3 del VHC.
- 5 8. Los al menos dos AAD para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con el genotipo 4 del VHC.
9. Los al menos dos AAD para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con el genotipo 5 del VHC.
- 10 10. Los al menos dos AAD para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con el genotipo 6 del VHC.
11. Los al menos dos AAD para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente no tiene cirrosis.
- 15 12. Los al menos dos AAD para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente tiene cirrosis compensada.
13. Los al menos dos AAD para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente es un paciente no sometido a tratamiento previo.
- 20 14. Los al menos dos AAD para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente es un no respondedor al interferón.
- 25 15. Los al menos dos AAD para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde dichos al menos dos AAD consisten en (1) el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) el Compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

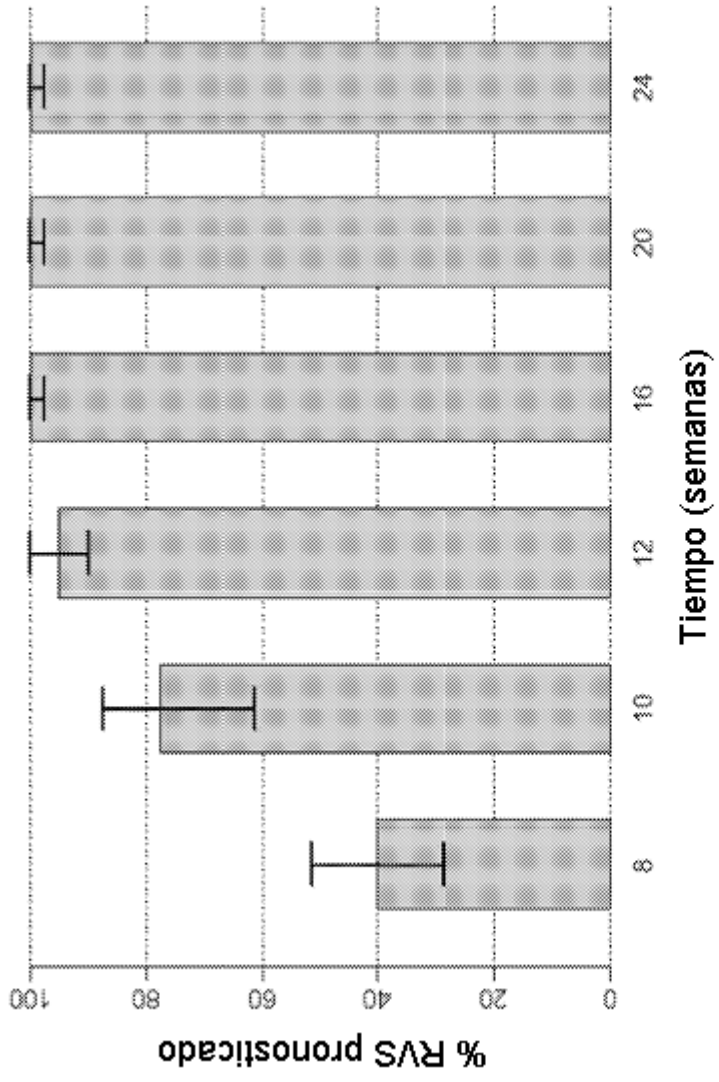


Figura 1

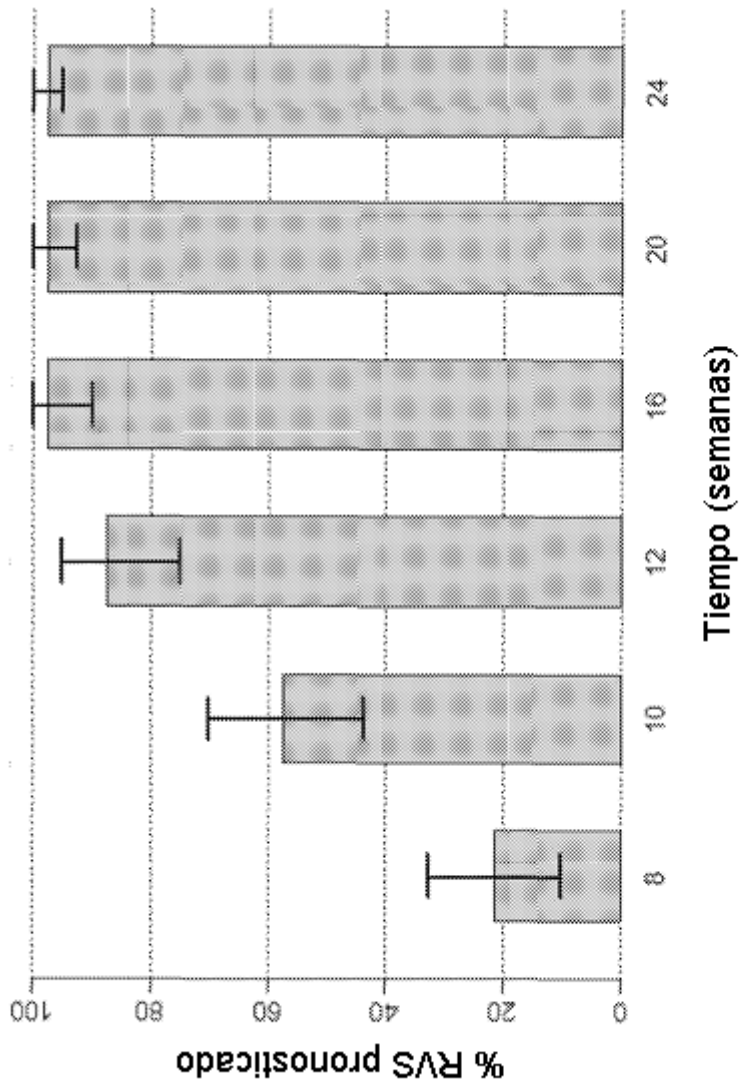


Figura 2

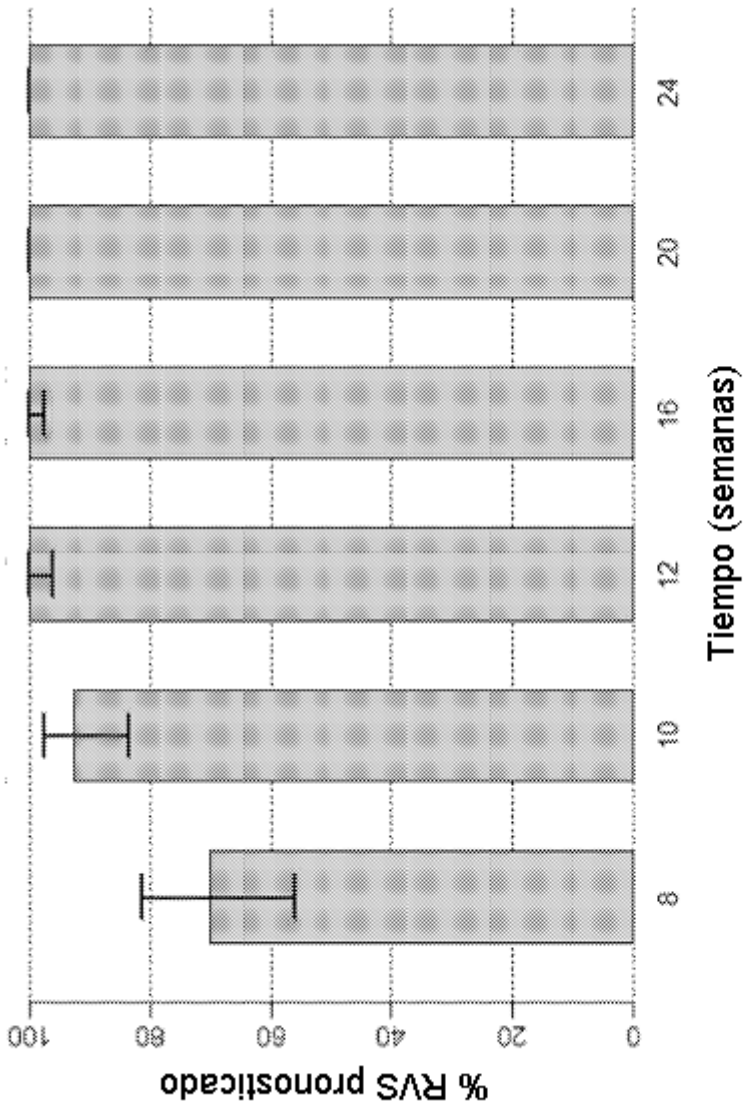


Figura 3



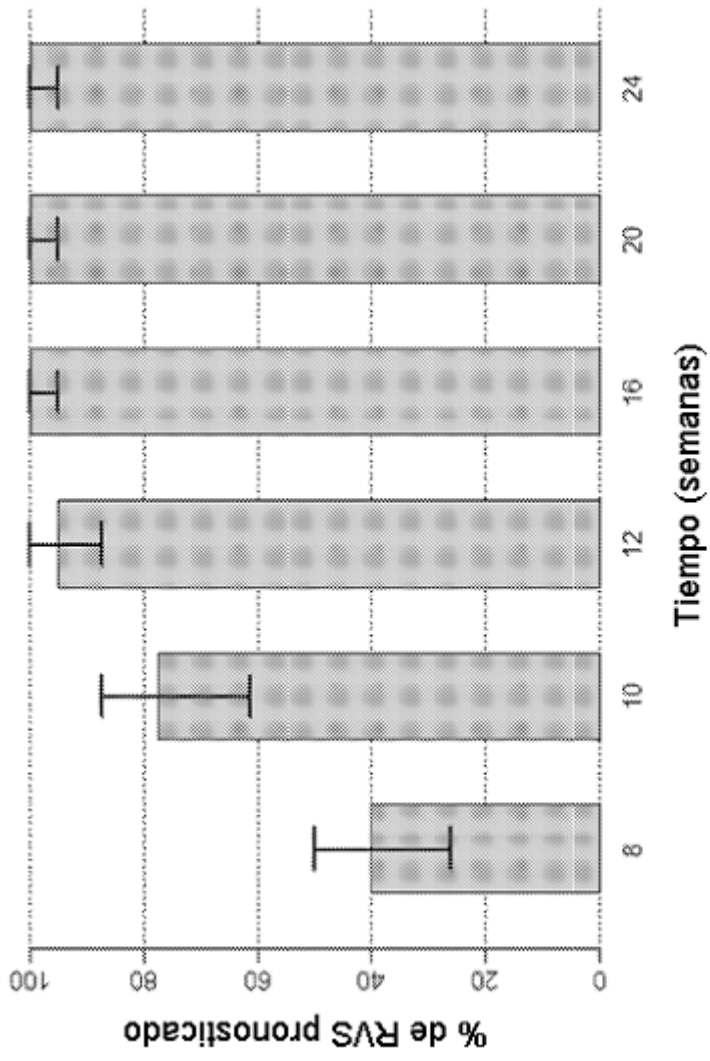


Figura 4

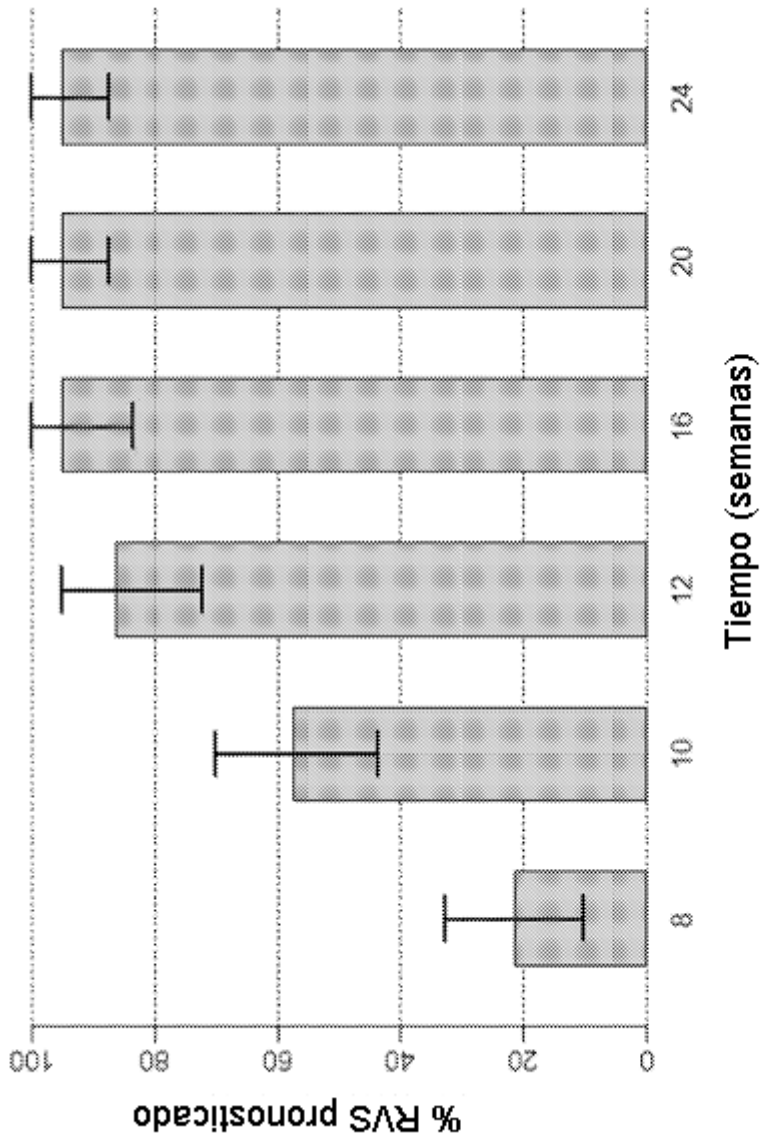


Figura 5

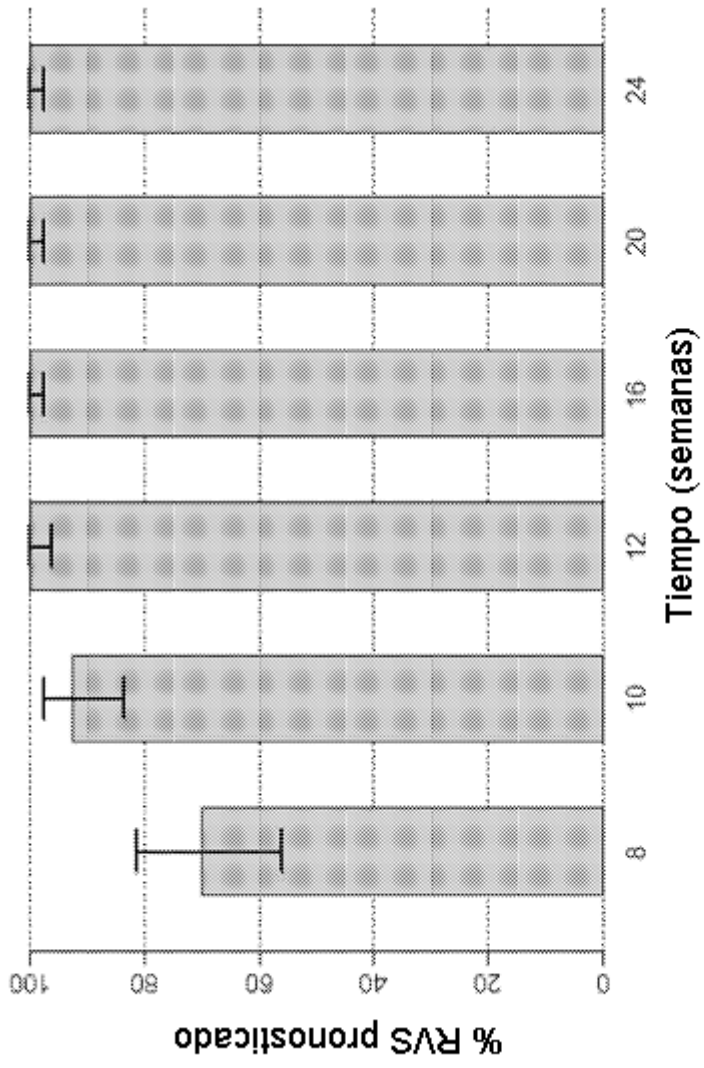


Figura 6

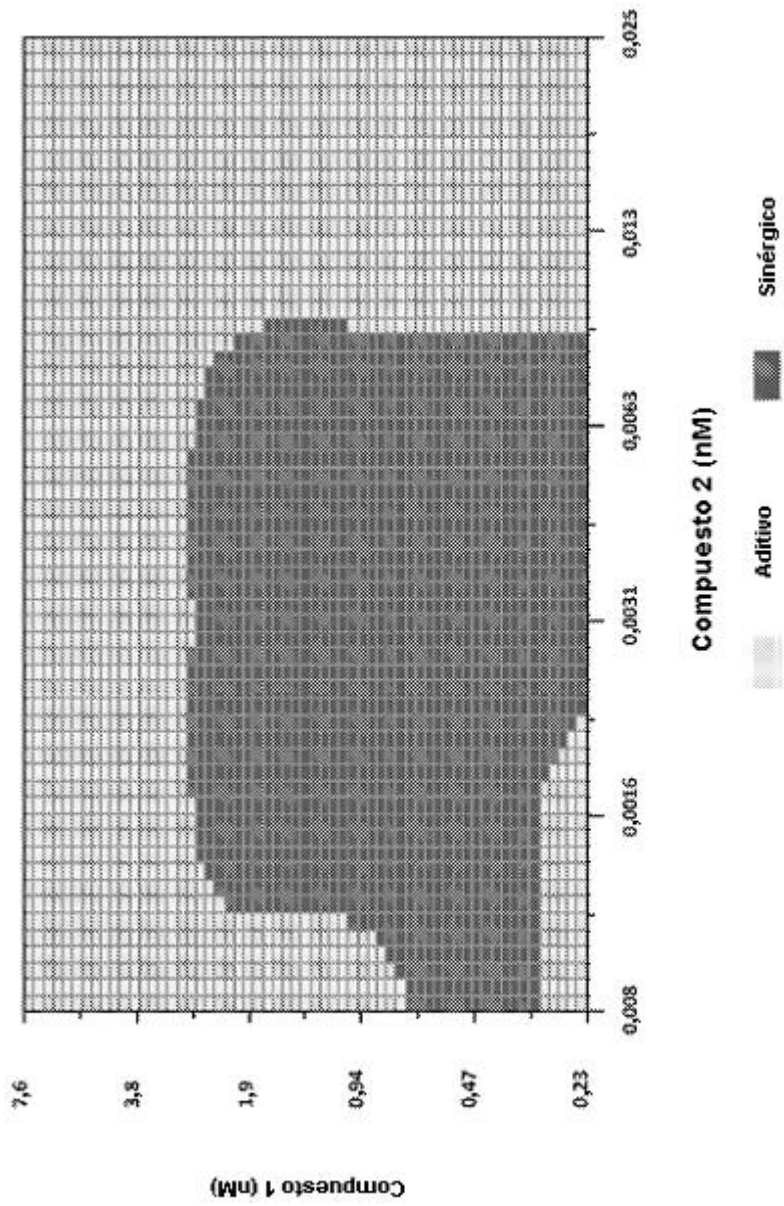


Figura 7