

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 109**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027556**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152635**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14725812 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2968302**

54 Título: **Combinación de agentes antivirales de acción directa y ribavirina para tratar pacientes con el VHC**

30 Prioridad:
14.03.2013 US 201361783437 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2018

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:
CARPINTERO LÓPEZ, Francisco

ES 2 654 109 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 agentes antivirales de acción directa y ribavirina para tratar pacientes con el VHC

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 61/783.437, presentada el 14 de marzo de 2013.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un tratamiento sin interferones para el virus de la hepatitis C (VHC).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

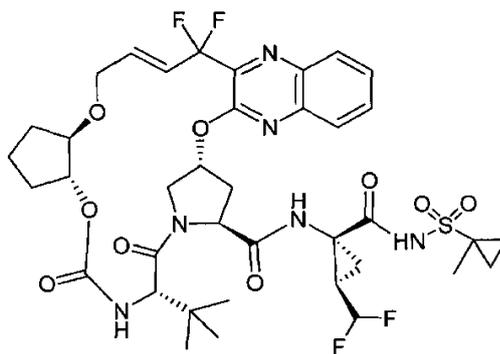
10 El VHC es un virus ARN que pertenece al género Hepacivirus en la familia Flaviviridae. El virión de VHC con envoltura contiene un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas para virus conocidas en un marco de lectura abierto único e ininterrumpido. El marco de lectura abierto comprende aproximadamente 9500 nucleótidos y codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. La poliproteína comprende una proteína central, las 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.

15 La infección crónica por el VHC se asocia con patología hepática progresiva, que incluye cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatitis C crónica se puede tratar con peginterferón-alfa en combinación con ribavirina. Las limitaciones sustanciales a la eficacia y la tolerabilidad permanecen, ya que muchos usuarios padecen efectos secundarios, y la eliminación viral del cuerpo es a menudo incompleta. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas terapias para tratar la infección por el VHC.

20 El documento US 2012/070416 describe compuestos o sales, ésteres o profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables que inhiben la actividad de la serina proteasa, particularmente la actividad de la proteasa NS3-NS4A del virus de la hepatitis C (VHC). En consecuencia, estos compuestos interfieren con el ciclo vital del virus de la hepatitis C y son útiles como agentes antivirales. El documento US 2012/004196 se refiere a compuestos eficaces para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C ("VHC"). Esta publicación también se refiere a procedimientos de fabricación de este tipo de compuestos, a composiciones que comprenden este tipo de
25 compuestos y a métodos para utilizar este tipo de compuestos para tratar la infección por VHC.

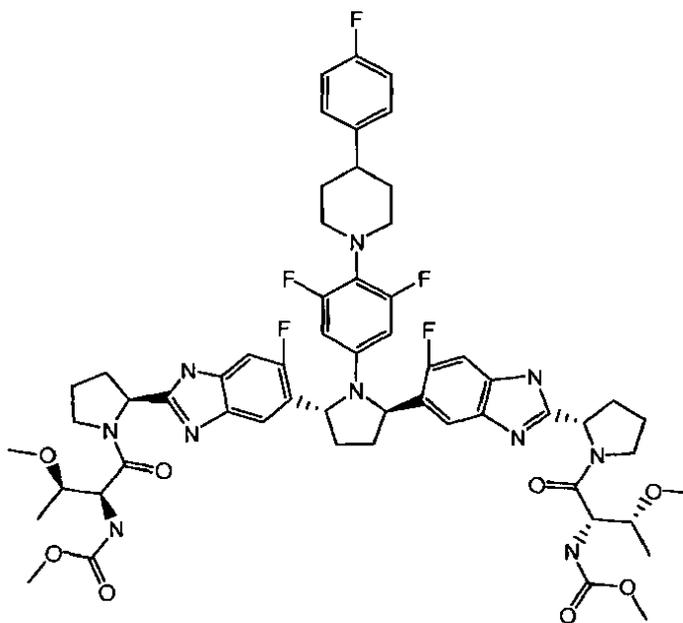
BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con el virus de la hepatitis C, en donde dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho paciente, y dicho tratamiento dura 8, 9, 10, 11, 12 o 16 semanas, y en donde dichos al menos dos DAAs comprenden:



Compuesto 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y



Compuesto 2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con el virus de la hepatitis C, en el que dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho paciente, y dicho tratamiento se administra a un sujeto que necesita dicho tratamiento. Los métodos comprenden administrar al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina al sujeto durante un tiempo no mayor que 12 semanas, o durante otra duración tal como se establece en esta memoria. Los al menos dos DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y 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, de no más de 8 semanas. Preferiblemente, los dos o más DAAs se administran en cantidades eficaces para proporcionar una respuesta virológica sostenida (SVR) o lograr otra medida de eficacia deseada en el sujeto. Al sujeto no se le administra interferón durante el régimen de tratamiento. Dicho de otra manera, los métodos excluyen la administración de interferón al sujeto, evitando con ello los efectos secundarios asociados con el interferón.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a una población de pacientes con el virus de la hepatitis C, en donde dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicha población de pacientes, y dicho tratamiento se administra para tratar la población de sujetos que tienen una infección por el VHC. Los métodos comprenden administrar al menos dos DAAs y ribavirina a los sujetos durante un período no superior a 12 semanas. Los al menos dos DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Preferiblemente, los al menos dos DAAs se administran a los sujetos en cantidades eficaces para dar como resultado una SVR u otra medida de eficacia en al menos aproximadamente el 70% de la población, preferiblemente en al menos aproximadamente el 80% de la población, o más preferiblemente en al menos aproximadamente el 90% de la población.

En cualquier método descrito en esta memoria, los al menos dos DAAs comprenden (a) Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) Compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los al menos dos DAAs también pueden comprender opcionalmente otro agente anti-VHC. El otro agente anti-VHC opcional puede seleccionarse entre inhibidores de proteasa, inhibidores de nucleósido o nucleótido polimerasa, inhibidores no nucleósido 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 DAAs utilizados en la presente invención comprenden o consisten en (a) Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) Compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para otro ejemplo, los

DAAs utilizados en la presente invención comprenden o consisten en (a) Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) Compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (c) un inhibidor de polimerasa del VHC, en donde dicho inhibidor de polimerasa del VHC puede ser un inhibidor de nucleósido o nucleótido polimerasa o un inhibidor de no nucleósido o no nucleótido polimerasa.

- 5 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.

- 10 En cualquier método descrito en esta memoria, los DAAs pueden administrarse en cualquier esquema y/o frecuencia de dosificación eficaz; por ejemplo, cada uno puede administrarse diariamente. Cada uno de los DAA se puede administrar por separado o en combinación, y cada uno de los DAAs se puede administrar una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. Preferiblemente, Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administran una vez al día.

- 15 Preferiblemente, Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 100 mg a 600 mg una vez al día, y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 50 a 500 mg una vez al día. Más preferiblemente, Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 200 mg a 600 mg una vez al día, y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 100 a 500 mg una vez al día. Muy preferiblemente, Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 400 mg a 600 mg una vez al día, y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra de 100 a 500 mg una vez al día. Por ejemplo, Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede administrarse 400 mg una vez al día, y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se administra a 120 mg una vez al día. Para otro caso, Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede administrarse 400 mg una vez al día, y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede administrarse 240 mg una vez al día.

- 25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, Compuesto 1 (o la sal del mismo) y el Compuesto 2 (o la sal del mismo) pueden administrarse concurrente o secuencialmente. Preferiblemente, Compuesto 1 (o la sal del mismo) y Compuesto 2 (o la sal del mismo) se pueden administrar una vez al día. Como un ejemplo, el paciente que está siendo 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, 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 aún otro ejemplo, el paciente es un paciente sin tratamiento para el VHC, un paciente con experiencia en el tratamiento del VHC, un no respondedor al interferón (p. ej., un respondedor nulo), o no un candidato para el tratamiento con interferón. Tal como se utiliza en esta solicitud, los pacientes no respondedores a interferón incluyen respondedores parciales a interferón y pacientes de rebote de interferón. Véase GUIDANCE FOR INDUSTRY – CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION: DEVELOPING DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS FOR TREATMENT (FDA, septiembre de 2010, guía borrador) para las definiciones de pacientes naive, respondedores parciales, de recaída al respondedor (es decir, rebote) y respondedores nulos. Los pacientes que no responden a interferón también incluyen pacientes respondedores nulos. En un ejemplo de este aspecto de la invención, el tratamiento dura 12 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un paciente naive infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un paciente naive infectado con el genotipo 1 del VHC. En todavía otro ejemplo, el tratamiento dura 10 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un paciente naive infectado con el genotipo 1 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 9 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un paciente naive infectado con el genotipo 1 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 8 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un paciente naive infectado con el genotipo 1 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 12 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un paciente naive infectado con el genotipo 3 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un paciente naive infectado con el genotipo 3 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 10 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un paciente naive infectado con el genotipo 3 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 9 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un paciente naive infectado con el genotipo 3 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 8 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un paciente naive infectado con el genotipo 3 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 12 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En todavía otro ejemplo, el tratamiento dura 10 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 9 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 8 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 1 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 12 semanas, y el

5 sujeto que está siendo tratado es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 3 del VHC. En otro ejemplo, el tratamiento dura 11 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 3 del VHC. En todavía otro ejemplo, el tratamiento dura 10 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 3 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 9 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 3 del VHC. En aún otro ejemplo, el tratamiento dura 8 semanas, y el sujeto que está siendo tratado es un no respondedor (p. ej., un respondedor nulo) infectado con el genotipo 3 del VHC.

10 Un régimen de tratamiento como el abarcado en la presente invención constituye generalmente un régimen de tratamiento completo, es decir, no se pretende un régimen posterior que contenga interferón. Por lo tanto, un tratamiento o uso descrito en esta memoria no incluye generalmente tratamiento posterior alguno que contenga interferón. La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las materias objeto que no están abarcadas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

15 La Figura 1 muestra los porcentajes de SVR medianos predichos y el 90% de intervalos de confianza de SVR para regímenes de 2-DAA, libres de interferón, que comprenden el uso de Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y Compuesto 2 (120 mg una vez al día) para uso para tratar sujetos naive de genotipo 1.

20 La Figura 2 ilustra los porcentajes de SVR medianos predichos y el 90% de intervalos de confianza de SVR para regímenes de 2-DAA libres de interferón que comprenden el uso de Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y Compuesto 2 (60 mg una vez al día) para uso para tratar sujetos naive de genotipo 1.

La Figura 3 representa los porcentajes de SVR medianos predichos y el 90% de intervalos de confianza de SVR para regímenes de 2-DAA libres de interferón que comprenden el uso de Compuesto 1 (600 mg una vez al día) y Compuesto 2 (480 mg una vez al día) para uso para tratar a sujetos naive de genotipo 1.

25 La Figura 4 muestra los porcentajes de SVR medianos predichos y el 90% de intervalos de confianza de SVR para regímenes de 2-DAA libres de interferón que comprenden el uso de Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y Compuesto 2 (120 mg una vez al día) para uso para tratar a sujetos naive de genotipo 3.

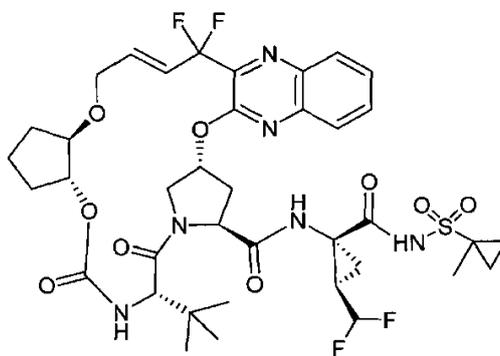
La Figura 5 ilustra los porcentajes de SVR medianos predichos y el 90% de intervalos de confianza de SVR para regímenes de 2-DAA libres de interferón que comprenden el uso de Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y Compuesto 2 (60 mg una vez al día) para uso para tratar a sujetos naive de genotipo 3.

30 La Figura 6 muestra los porcentajes de SVR medianos predichos y el 90% de intervalos de confianza de SVR para regímenes de 2-DAA libres de interferón que comprenden el uso de Compuesto 1 (600 mg una vez al día) y Compuesto 2 (480 mg una vez al día) para uso para tratar a sujetos naive de genotipo 3.

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

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

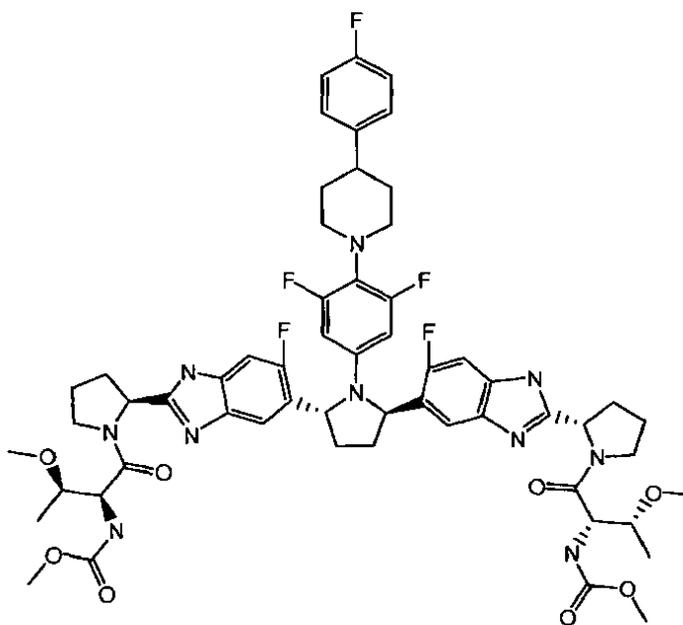
Los aspectos de la presente invención incluyen administrar Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y ribavirina a un sujeto que lo necesite. El compuesto 1 tiene la siguiente estructura:



Compuesto 1

40 Compuesto 1 es un potente inhibidor de la proteasa del VHC y se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2012/0070416.

Compuesto 2 tiene la siguiente estructura:



Compuesto 2

Compuesto 2 es un potente inhibidor de NS5A y se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2012/0220562.

5 El actual estándar de atención (SOC) para el tratamiento del VHC incluye un ciclo de tratamiento del 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 dura a menudo 24-48 semanas, dependiendo del genotipo del virus de la hepatitis C. Otros interferones incluyen interferón-alfa-2a (p. ej., Roferon-A de Roche), interferón-alfa-2b (p. ej., Intron-A de Schering-Plough) e interferón alfacon-1 (interferón de consenso) (p. 10 ej., Infergen de Valeant).

El tratamiento basado en interferón puede ser físicamente exigente y, en algunos casos, puede ocasionar discapacidad temporal. Una proporción sustancial de pacientes experimentará una panoplia de efectos secundarios que oscilan desde un síndrome "similar a la gripe" (el más común, experimentado algunos días después de la inyección semanal de interferón) a eventos adversos graves que incluyen anemia, eventos cardiovasculares y 15 problemas psiquiátricos tales como suicidio o ideación suicida. Estos últimos se ven exacerbados por el estrés fisiológico general experimentado por los pacientes.

La presente invención se dirige a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con el virus de la hepatitis C, en donde dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho paciente, con el fin de proporcionar un tratamiento eficaz de la infección por el VHC sin el uso de interferón y durante un período de tiempo más corto, por ejemplo y sin limitación, una duración del tratamiento de no más de 16 semanas, alternativamente no 20 más de doce semanas, alternativamente no más de once semanas, alternativamente no más de diez semanas, alternativamente no más de nueve semanas, o alternativamente no más de ocho semanas.

25 En un aspecto, la presente invención abarca métodos para tratar una infección por el VHC en un sujeto, que comprende administrar al menos dos DAAs y ribavirina, en ausencia de interferón, al sujeto durante un período no mayor que doce semanas, alternativamente no mayor que ocho semanas. Dicho de otra manera, los métodos excluyen interferón. Los al menos dos DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), que se puede co-administrar o 30 administrar por separado o independientemente, con las mismas o diferentes frecuencias de dosificación. Preferiblemente, los al menos dos DAAs 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 efectividad de un método abarcado por la presente invención. Una de estas medidas es la SVR que, tal como se utiliza en esta memoria, significa que el virus es indetectable al

5 final de la terapia y durante al menos 8 semanas después del final de la terapia (SVR8); preferiblemente, el virus es indetectable al final de la terapia y durante al menos 12 semanas después del final de la terapia (SVR12); más preferiblemente, el virus es indetectable al final de la terapia y durante al menos 16 semanas después del final de la terapia (SVR16); y muy preferiblemente, el virus es indetectable al final de la terapia y durante al menos 24 semanas después del final de la terapia (SVR24). SVR24 se considera a menudo como una definición funcional de cura; y una tasa alta de SVR a menos de 24 semanas después del tratamiento (p. ej., SVR8 o SVR12) puede predecir una tasa alta de SVR24.

10 En algunas realizaciones, un régimen de tratamiento abarcado por la invención comprende tratar una población de sujetos con una infección por el VHC (p. ej., el tratamiento de sujetos naive) y el régimen comprende administrar al menos dos DAAs y ribavirina a sujetos durante un periodo de no más de 12 semanas, o durante otro periodo descrito en esta memoria, en donde los al menos dos DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y se administran a los sujetos en cantidades eficaces para proporcionar una SVR (p. ej., SVR12 o SVR24) en al menos aproximadamente el 70% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 75% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 80% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 85% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 90% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 95% de la población, alternativamente, aproximadamente el 100% de la población. En algunas realizaciones, un régimen de tratamiento abarcado por la invención comprende tratar una población de sujetos con experiencia en IFN (p. ej., no respondedores a interferón) que tienen una infección por el VHC, y el método comprende administrar al menos dos DAAs y ribavirina a los sujetos durante un tiempo no mayor que 12 semanas, o en otro periodo descrito en esta memoria, en donde los al menos dos DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y se administran a los sujetos en cantidades eficaces para proporcionar una SVR (p. ej., SVR12 o SVR24) en al menos aproximadamente el 50% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 55% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 60% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 65% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 70% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 75% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 80% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 85% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 90% de la población, alternativamente al menos aproximadamente el 95% de la población, o alternativamente aproximadamente el 100% de la población.

Fue inesperado que un tratamiento libre de interferón utilizando una combinación de Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y ribavirina, y durante un periodo no mayor que 12 semanas, pueda lograr una SVR significativa.

35 Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención se refiere a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con virus de la hepatitis C, en donde dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho paciente, comprendiendo dicho tratamiento administrar a un paciente que lo necesite ribavirina y una cantidad eficaz de la combinación de los al menos dos DAAs, en donde dichos al menos dos DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El tratamiento dura 8 semanas y no incluye la administración de interferón alguno. Los DAAs se pueden administrar en las mismas o diferentes frecuencias de dosificación. El paciente que está siendo tratado puede ser un paciente sin tratamiento previo; un paciente experimentado en el tratamiento, que incluye, pero no se limita a un reincidente, un respondedor parcial a interferón, un no respondedor a 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 del VHC tal como el genotipo 1a del VHC o el genotipo 1b del VHC; o el genotipo 2 o 3 del VHC; o el genotipo 4, 5 o 6 del VHC. El tratamiento de acuerdo con este aspecto de la tecnología también puede ser eficaz contra otros genotipos del VHC. Los DAAs se pueden administrar aproximadamente al mismo tiempo o en momentos diferentes. Además de Compuesto 1 (o una sal del mismo) y Compuesto 2 (o una sal del mismo), dichos al menos dos DAAs también pueden incluir uno o más DAAs adicionales seleccionados, por ejemplo, de inhibidores de proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC o inhibidores de la NS5A del VHC. Ejemplos de DAAs adicionales de este tipo 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.

55 En aún otro aspecto, la presente invención concierne a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con virus de la hepatitis C, en el que dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho paciente, comprendiendo dicho tratamiento administrar a un paciente que lo necesite ribavirina y una cantidad eficaz de la combinación de los al menos dos DAAs, en donde dichos al menos dos DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (o una sal farmacéuticamente aceptable del

1400 mg al día, como alternativa aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1400 mg al día, como alternativa aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1200 mg, como alternativa aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg.

5 Un método abarcado por la presente invención se puede utilizar para tratar a un paciente naive o a un paciente con experiencia en el tratamiento. Pacientes con experiencia en el tratamiento incluyen no respondedores a interferón (p. ej., respondedores nulos), respondedores parciales y pacientes con recaída. Un método abarcado por la presente invención también puede utilizarse para tratar pacientes que no son candidatos para el tratamiento con interferón. Pacientes que no son candidatos para el tratamiento con interferón incluyen uno o más de los siguientes grupos:
10 pacientes con intolerancia al interferón, pacientes que se niegan a someterse a un tratamiento con interferón, pacientes con afecciones médicas que les impide tomar interferón y pacientes con un mayor riesgo a efectos secundarios o a una infección al tomar interferón.

15 En cualquiera de los métodos descritos en esta memoria, uno o más DAAs adicionales se pueden utilizar opcionalmente en el régimen de tratamiento además de Compuesto 1 (o una sal del mismo) y Compuesto 2 (o una sal del mismo). Estos DAAs adicionales pueden ser inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de nucleósido o nucleótido polimerasa del VHC, inhibidores de no nucleósido o no nucleótido polimerasa del VHC, inhibidores de NS3B del VHC, inhibidores de NS4A del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, inhibidores de NS5B del VHC, inhibidores de la entrada del VHC, inhibidores de la ciclofilina o combinaciones de los mismos.

20 Inhibidores de la proteasa del VHC preferidos para este fin incluyen telaprevir (Vertex), boceprevir (Merck), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), GS-9451 (Gilead) y BMS-650032 (BMS). Otros inhibidores de proteasa adecuados incluyen 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.

25 Inhibidores no nucleósidos de polimerasa del VHC preferidos para uso en la presente invención incluyen GS-9190 (Gilead), BI-207127 (Boehringer Ingelheim) y VX-222 (VCH-222) (Vertex y ViraChem). Inhibidores nucleótidos de polimerasa del VHC preferidos incluyen PSI-7977 (Gilead) y PSI-938 (Gilead). Otros ejemplos adecuados 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),
30 IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex y ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-759 (Vértice), 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 nucleósido o nucleótido de polimerasa tal como GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix),
35 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 también puede ser un inhibidor no nucleósido 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),
40 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.

45 Inhibidores de NS5A preferidos incluyen BMS-790052 (BMS) y GS-5885 (Gilead). 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.

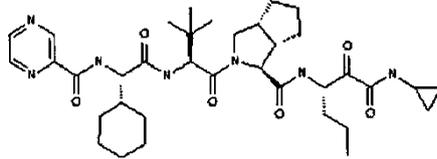
Ejemplos no limitantes de inhibidores de ciclofilina adecuados incluyen alisporovir (Novartis y Debiopharm), NM-811 (Novartis), SCY-635 (Scynexis), o una combinación de los mismos.

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

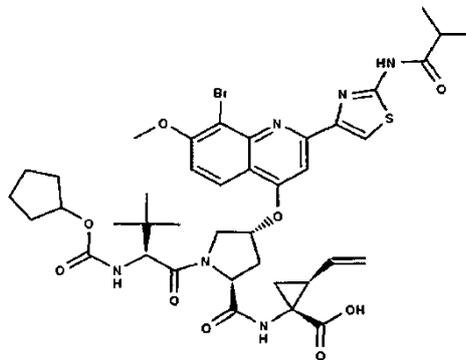
55 Ejemplos específicos de otros agentes de DAA que son adecuados para su inclusión en un método abarcado por la presente invención incluyen AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (inhibidor de NS5A), A-689 (Arrow Therapeutics) (inhibidor de NS5A), INX08189 (Inhibitex) (inhibidor de la polimerasa), ITMN-191 (Intermune/Roche) (inhibidor de proteasa NS3/4A), 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),

5 PF-868554 (Pfizer) (inhibidor no nucleósido de la polimerasa), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Idenix), IDX-375 (Idenix, inhibidor de la 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 cualquier combinación de los mismos.

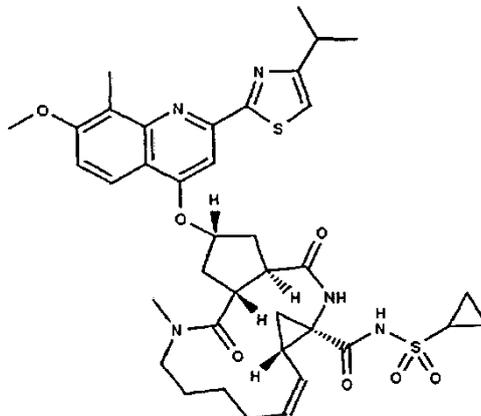
Las estructuras químicas de algunos de estos inhibidores del VHC opcionales se proporcionan a continuación



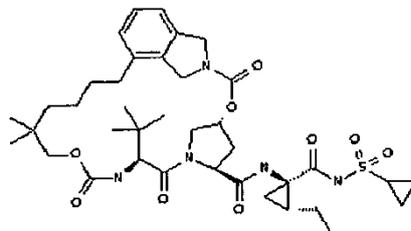
Telaprevir



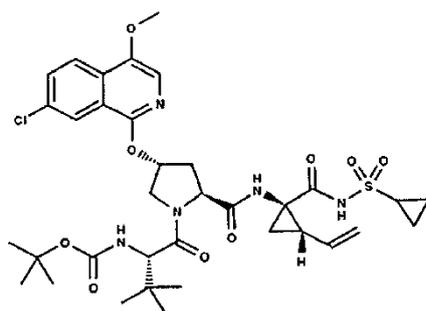
BI-201335



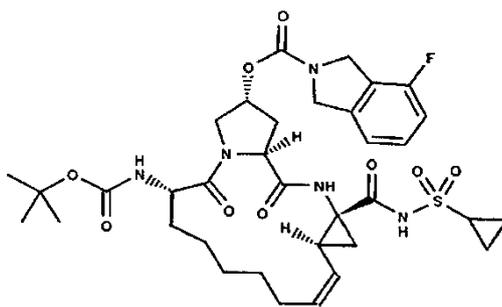
TMC-435 (TMC-435350)



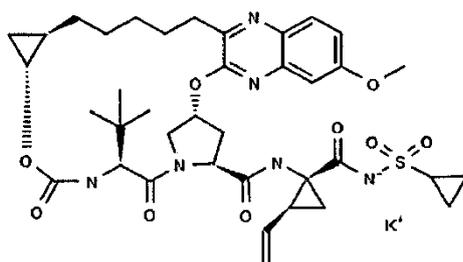
Vaniprevir, MK-7009



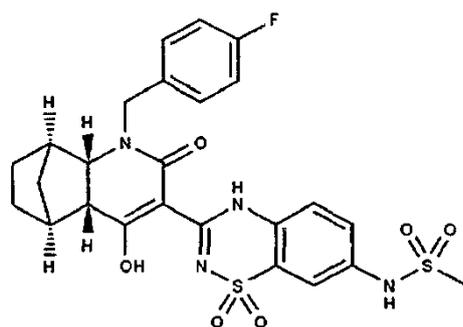
BMS-650032 (Asunaprevir)



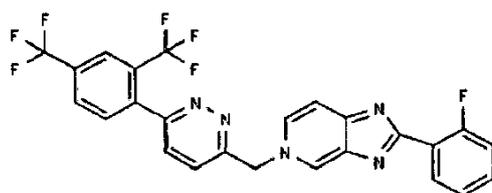
danoprevir



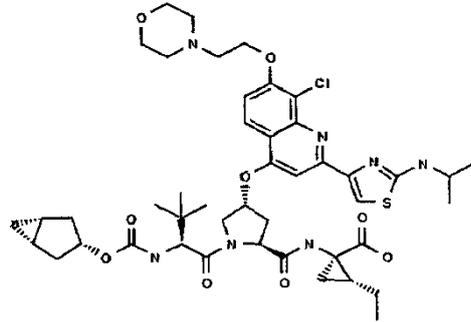
MK-5172



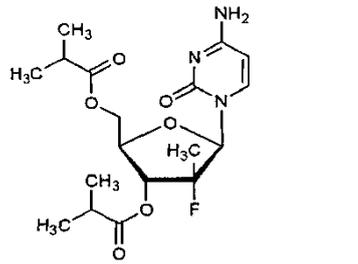
ANA-598 (Setrobuvir)



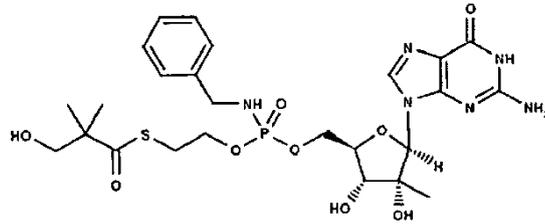
GS-333126 (GS-9190 o tegobuvir)



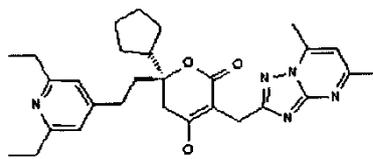
GS-9451



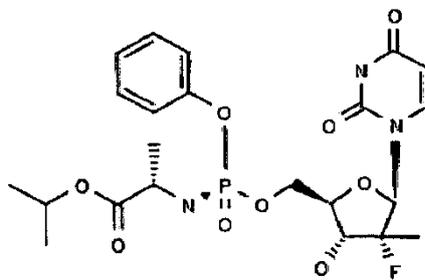
Mericitabine (R-4048 or RG7128)



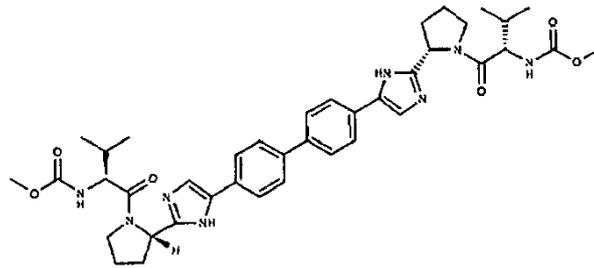
IDX-184



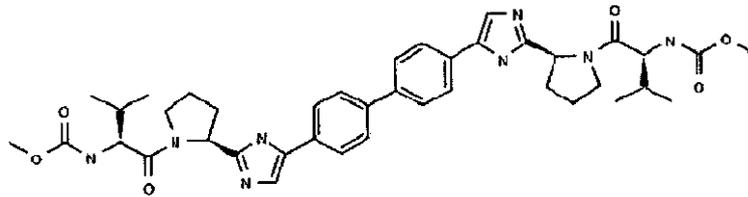
filibuvir (PF-00868554)



PSI-7977



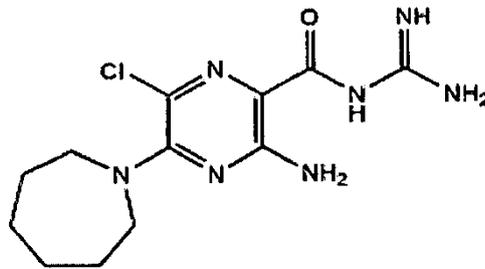
BMS-790052 (daclatasvir)



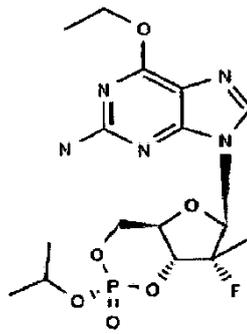
.HCl

.HCl

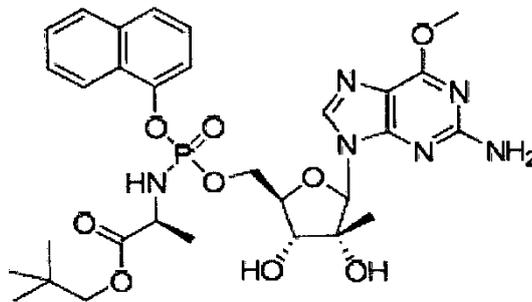
Daclatasvir dihydrocloruro



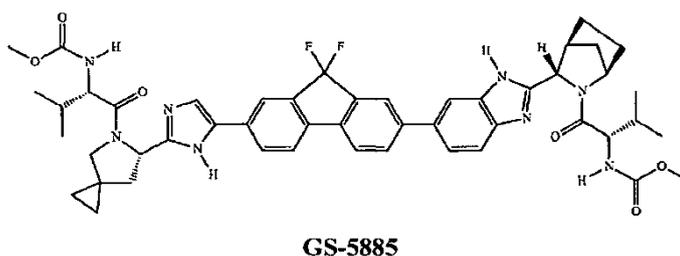
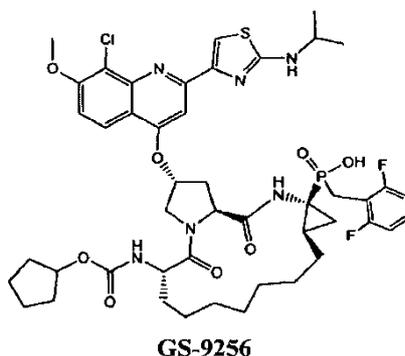
BIT-225



PSI-352938



INX-189



5 Cualquier inhibidor del VHC o DAA descrito en esta memoria abarca sus formas de sal adecuadas cuando se utiliza en tratamientos terapéuticos o formulaciones farmacéuticas.

En algunas realizaciones, la presente invención concierne a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con virus de la hepatitis C, en donde dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho paciente y se lleva a cabo para tratar pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC, tal como 1a o 1b. Los métodos comprenden administrar a dicho paciente la combinación de los al menos 2 DAAs y ribavirina durante no más de 12 semanas (p. ej., el periodo es de 12 semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., el periodo es de 8 semanas), en donde el tratamiento no incluye la administración de interferón, y dichos al menos 2 DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una SVR (por ejemplo, SVR12 o SVR24) después de la finalización del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes sin tratamiento previo o pacientes experimentados en el tratamiento. El periodo de tratamiento puede ser de no más de 12 semanas, incluyendo no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferiblemente no más de 8 semanas, p. ej., el periodo es de 12 semanas o el periodo es de 8 semanas.

En algunas realizaciones, la presente invención concierne a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con virus de la hepatitis C, en donde dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho paciente y se lleva a cabo para tratar pacientes infectados con el genotipo 2 o 3 del VHC. Los métodos comprenden administrar a dicho paciente la combinación de los al menos 2 DAAs y ribavirina durante no más de 12 semanas (p. ej., el periodo es de 12 semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., el periodo es de 8 semanas), en donde el tratamiento no incluye la administración de interferón, y dichos al menos 2 DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una SVR (por ejemplo, SVR12 o SVR24) después de la finalización del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes sin tratamiento previo o pacientes experimentados en el tratamiento. El periodo de tratamiento puede ser de no más de 12 semanas, incluyendo no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferiblemente no más de 8 semanas, p. ej., el periodo es de 12 semanas o el periodo es de 8 semanas.

En algunas realizaciones, la presente invención concierne a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con virus de la hepatitis C, en donde dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho

paciente y se lleva a cabo para tratar pacientes infectados con el genotipo 2 del VHC. Los métodos comprenden administrar a dicho paciente la combinación de los al menos 2 DAAs durante no más de 12 semanas (p. ej., el periodo es de 12 semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., el periodo es de 8 semanas), en donde el tratamiento no incluye la administración de interferón, y dichos al menos 2 DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una SVR (por ejemplo, SVR12 o SVR24) después de la finalización del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes sin tratamiento previo o pacientes experimentados en el tratamiento. El periodo de tratamiento puede ser de no más de 12 semanas, incluyendo no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferiblemente no más de 8 semanas, p. ej., el periodo es de 12 semanas o el periodo es de 8 semanas.

En algunas realizaciones, la presente invención concierne a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con virus de la hepatitis C, en donde dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho paciente y se lleva a cabo para tratar pacientes infectados con el genotipo 3 del VHC. Los métodos comprenden administrar a dicho paciente la combinación de los al menos 2 DAAs durante no más de 12 semanas (p. ej., el periodo es de 12 semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., el periodo es de 8 semanas), en donde el tratamiento no incluye la administración de interferón, y dichos al menos 2 DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una SVR (por ejemplo, SVR12 o SVR24) después de la finalización del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes sin tratamiento previo o pacientes experimentados en el tratamiento. El periodo de tratamiento puede no ser de más de 12 semanas, incluyendo no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferiblemente no más de 8 semanas, p. ej., el periodo es de 12 semanas o el periodo es de 8 semanas.

En algunas realizaciones, la presente invención concierne a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con virus de la hepatitis C, en donde dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho paciente y se lleva a cabo para tratar pacientes infectados con el genotipo 4 del VHC. Los métodos comprenden administrar a dicho paciente la combinación de los al menos 2 DAAs durante no más de 12 semanas (p. ej., el periodo es de 12 semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., el periodo es de 8 semanas), en donde el tratamiento no incluye la administración de interferón, y dichos al menos 2 DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una SVR (por ejemplo, SVR12 o SVR24) después de la finalización del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes sin tratamiento previo o pacientes experimentados en el tratamiento. El periodo de tratamiento puede no ser de más de 12 semanas, incluyendo no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferiblemente no más de 8 semanas, p. ej., el periodo es de 12 semanas o el periodo es de 8 semanas.

En algunas realizaciones, la presente invención concierne a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con virus de la hepatitis C, en donde dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho paciente y se lleva a cabo para tratar pacientes infectados con el genotipo 5 del VHC. Los métodos comprenden administrar a dicho paciente la combinación de los al menos 2 DAAs durante no más de 12 semanas (p. ej., el periodo es de 12 semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., el periodo es de 8 semanas), en donde el tratamiento no incluye la administración de interferón, y dichos al menos 2 DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una SVR (por ejemplo, SVR12 o SVR24) después de la finalización del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes sin tratamiento previo o pacientes experimentados en el tratamiento. El periodo de tratamiento puede no ser de más de 12 semanas, incluyendo no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferiblemente no más de 8 semanas, p. ej., el periodo es de 12 semanas o el periodo es de 8 semanas.

En algunas realizaciones, la presente invención concierne a una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con virus de la hepatitis C, en donde dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho

paciente y se lleva a cabo para tratar pacientes infectados con el genotipo 6 del VHC. Los métodos comprenden administrar a dicho paciente la combinación de los al menos 2 DAAs durante no más de 12 semanas (p. ej., el periodo es de 12 semanas), tal como no más de 8 semanas (p. ej., el periodo es de 8 semanas), en donde el tratamiento no incluye la administración de interferón, y dichos al menos 2 DAAs comprenden Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).
 5 Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para proporcionar una SVR (por ejemplo, SVR12 o SVR24) después de la finalización del tratamiento. Los pacientes pueden ser pacientes sin tratamiento previo o pacientes experimentados en el tratamiento. El periodo de tratamiento puede no ser de más de
 10 12 semanas, incluyendo no más de 11 semanas, no más de 10 semanas, no más de 9 semanas, pero preferiblemente no más de 8 semanas, p. ej., el periodo es de 12 semanas o el periodo es de 8 semanas.

Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen 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 que se somete a terapia.
 15

En cualquiera de los métodos descritos en esta memoria, Compuesto 1 (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y Compuesto 2 (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden formular conjuntamente en una única forma de dosificación. Ejemplos no limitantes de formas de dosificación adecuadas incluyen formas de dosificación líquidas o sólidas. Preferiblemente, Compuesto 1 y Compuesto 2 se formulan en una única forma de
 20 dosificación sólida, en la que al menos uno de los DAAs está en una forma amorfa, o muy preferiblemente dispersada molecularmente, en una matriz que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. Los otros DAAs también pueden estar en una forma amorfa o dispersados molecularmente en la matriz, o formulados en diferente(s) forma(s) (p. ej., en una forma cristalina). Más preferiblemente, cada uno de los dos DAAs está en una forma amorfa, o muy preferiblemente
 25 dispersada molecularmente, en una matriz que comprende un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

En cualquiera de los métodos descritos en esta memoria, el paciente que está siendo tratado puede ser un paciente que no ha recibido tratamiento previo.

En cualquiera de los métodos descritos en esta memoria, el paciente que está siendo tratado puede ser un no respondedor a interferón.
 30

En cualquiera de los métodos descritos en esta memoria, el paciente que está siendo tratado puede ser un respondedor nulo a interferón.

En cualquiera de los métodos descritos en esta memoria, el paciente que está siendo tratado puede estar sin cirrosis.

En cualquiera de los métodos descritos en esta memoria, el paciente que está siendo tratado puede ser un paciente con cirrosis.
 35

En cualquiera de los métodos descritos en esta memoria, el paciente que está siendo tratado puede ser un paciente con cirrosis compensada.

Ejemplo 1. Modelado Clínico para Terapias de Combinación de DAA libres de Interferón

Regímenes de tratamiento que comprenden la administración de Compuesto 1 y Compuesto 2 se evaluaron utilizando modelos clínicos descritos en el ejemplo 6 de la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2013/0102526, presentada el 19 de octubre de 2012 y titulada "Methods for Treating HCV" (Métodos para tratar el VHC), cuyo ejemplo 6 se incorpora en esta memoria como referencia. Estos regímenes de tratamiento comprenden la administración de Compuesto 1 y Compuesto 2, pero no incluyen la administración de interferón o ribavirina. Sin embargo, se esperan tasas de SVR similares cuando se añade ribavirina a estos regímenes.
 40
 45

La Figura 1 muestra los porcentajes de SVR medianos pronosticados y el 90% de intervalos de confianza de SVR para regímenes de 2-DAA que consisten en el uso de Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y Compuesto 2 (120 mg una vez al día) para tratar sujetos naive de genotipo 1. Se evaluaron diferentes periodos de tratamiento. La tasa de SVR pronosticada para un tratamiento de 12 semanas era de aproximadamente 95%. Tal como se utiliza en todas las figuras de la presente solicitud, la barra vertical en la parte superior de cada una de las columnas de porcentaje de SVR representa el intervalo de confianza SVR del 90%, y el eje x ("Tiempo (semanas)") indica la duración de cada uno de los regímenes de tratamiento.
 50

La Figura 2 ilustra los porcentajes de SVR medianos pronosticados y el 90% de intervalos de confianza de SVR para regímenes de 2-DAA que consisten en el uso de Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y Compuesto 2 (60 mg una vez al día) para tratar sujetos naive de genotipo 1. Se evaluaron diferentes periodos de tratamiento. La tasa de SVR pronosticada para un tratamiento de 12 semanas fue de aproximadamente 85-90%.

5 La Figura 3 muestra los porcentajes de SVR medianos pronosticados y el 90% de intervalos de confianza de SVR para regímenes de 2-DAA que consisten en el uso de Compuesto 1 (600 mg una vez al día) y Compuesto 2 (480 mg una vez al día) para tratar sujetos naive de genotipo 1. Se evaluaron diferentes periodos de tratamiento. La tasa de SVR pronosticada para un tratamiento de 12 semanas fue de aproximadamente 100%.

10 La Figura 4 representa los porcentajes de SVR medianos pronosticados y el 90% de intervalos de confianza de SVR para regímenes de 2-DAA que consisten en el uso de Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y Compuesto 2 (120 mg una vez al día) para tratar sujetos naive de genotipo 3. Se evaluaron diferentes periodos de tratamiento. La tasa de SVR pronosticada para un tratamiento de 12 semanas fue de aproximadamente 95%.

15 La Figura 5 ilustra los porcentajes de SVR medianos pronosticados y el 90% de intervalos de confianza de SVR para regímenes de 2-DAA que consisten en el uso de Compuesto 1 (400 mg una vez al día) y Compuesto 2 (60 mg una vez al día) para tratar sujetos naive de genotipo 3. Se evaluaron diferentes periodos de tratamiento. La tasa de SVR pronosticada para un tratamiento de 12 semanas fue de aproximadamente 85-90%.

20 La Figura 6 muestra los porcentajes de SVR medianos pronosticados y el 90% de intervalos de confianza de SVR para regímenes de 2-DAA que consisten en el uso de Compuesto 1 (600 mg una vez al día) y Compuesto 2 (480 mg una vez al día) para tratar sujetos naive de genotipo 3. Se evaluaron diferentes periodos de tratamiento. La tasa de SVR pronosticada para un tratamiento de 12 semanas fue de aproximadamente 100%.

Ejemplo 2. Combinación de Compuesto 1 y Compuesto 2 *In Vitro*

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

25 Compuesto 1 inhibió la replicación de replicones subgenómicos estables del VHC que contenían genes NS3 de GT 1a, 1b, 2a, 3a, 4a o 6a con valores CE₅₀ que oscilan entre 0,85 y 2,8 nM. Se observó que Compuesto 1 era potente contra replicón que contiene GT3a proteasa, con un valor CE₅₀ de 1,6 nM. El compuesto 1 retuvo su actividad contra
 30 variantes comunes de GT1a y 1b en las posiciones de aminoácidos 155 y 168 de NS3 que conferían resistencia a otros inhibidores de proteasa del VHC (Pis). Los estudios de selección de colonias resistentes en células de replicón subgenómico GT1a y 1b identificaron A156T en GT1a y A156V en GT1b como las variantes más frecuentes, lo que confirió una susceptibilidad reducida de 1400 y 1800 veces al Compuesto 1, respectivamente. Sin embargo, estas
 35 variantes tenían capacidades de replicación *in vitro* de solo 1,5% y 9,2% la de sus correspondientes replicones de tipo salvaje. En un replicón que contiene proteasa GT3a NS3, Compuesto 1 seleccionó muy pocas colonias a concentraciones ≥ 100 veces mayores que su valor CE50. Las colonias que sobrevivieron a la selección contenían A156G solo, o Q168R co-seleccionado con Y56H, lo cual confirió una pérdida de 1500 o 1100 veces en la susceptibilidad al Compuesto 1, respectivamente.

Tabla 2. Actividad Antiviral de Compuesto 1 en el Ensayo de Cultivo Celular de Replicón Estable Subgenómico del VHC

Subtipo de Replicón del VHC	N ^b	Plasma Humano al 0% ^a	Media CE ₅₀ , nM, ± Desv. Est.
Genotipo 1a	9		0,85 ± 0,15
Genotipo 1b	8		0,94 ± 0,35
Genotipo 2a	2		2,7 ± 1,1
Genotipo 3a	2		1,6 ± 0,49
Genotipo 4a	4		2,8 ± 0,41
Genotipo 6a	4		0,86 ± 0,11

a. El ensayo de plasma humano al 0% contiene suero bovino fetal al 5%
 b. Cantidad de réplicas independientes

Tabla 3. Actividad antiviral de Compuesto 1 en el Ensayo de Cultivo Celular de Replicación Estable Subgenómico del VHC

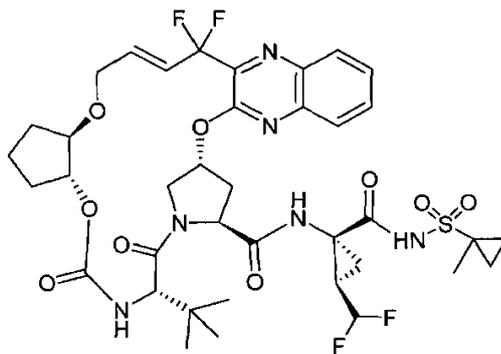
Subtipo de Replicón de HCV	N ^b	Plasma Humano al 40% ^a	Media CE ₅₀ , nM, ± Desv. Est.
Genotipo 1a	10		5,3 ± 1,0
Genotipo 1b	8		10 ± 5,0

a. El ensayo de plasma humano al 0% contiene suero bovino fetal al 5%
b. Cantidad de réplicas independientes

5 Cuando se ensayó frente a variantes comunes de resistencia a NS3 de genotipo 1 del VHC, tales como V36M, R155K, D168A y D168V en GT 1a (H77), o T54A, R155K, D168V y V170A en GT 1b (Con-1), Compuesto 1 mostró una actividad inhibidora casi equivalente a la del replicón del VHC de tipo salvaje. Compuesto 1 también mostró tener una potente actividad contra muchos inhibidores de NS5A y variantes asociadas a resistencia a inhibidores 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, C316Y, Y448H y S556G en GT 1b).

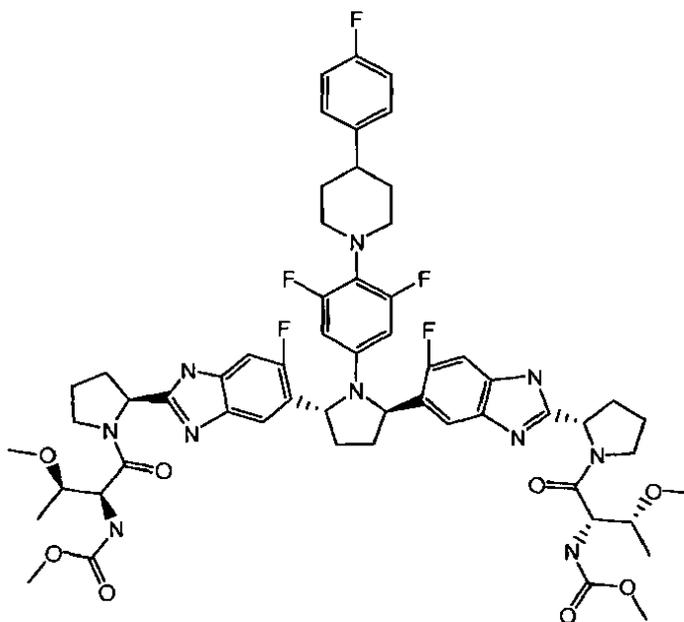
REIVINDICACIONES

1. Una combinación de al menos dos agentes antivirales de acción directa (DAAs) y ribavirina para uso en un método para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar dicha combinación de al menos dos DAAs y ribavirina a un paciente con el virus de la hepatitis C, en donde dicho tratamiento no incluye la administración de interferón a dicho paciente, y dicho tratamiento dura 8, 9, 10, 11, 12 o 16 semanas, y en donde dichos al menos dos DAAs comprenden:



Compuesto 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y



Compuesto 2

2. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho tratamiento dura 12 semanas.
3. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho tratamiento dura 8 semanas.
4. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con virus de la hepatitis C genotipo 1.
5. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con virus de la hepatitis C genotipo 1a.

6. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con virus de la hepatitis C genotipo 2.
7. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con virus de la hepatitis C genotipo 3.
- 5 8. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con virus de la hepatitis C genotipo 4.
9. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con virus de la hepatitis C genotipo 5.
- 10 10. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está infectado con virus de la hepatitis C genotipo 6.
11. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está sin cirrosis.
12. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente está con cirrosis compensada.
- 15 13. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente es un paciente sin tratamiento previo.
14. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente es un no respondedor a interferón.
- 20 15. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho paciente es un paciente experimentado en el tratamiento.
16. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde dichos al menos dos DAAs consisten en (1) Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) Compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 17. La combinación de al menos dos DAAs y ribavirina para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y Compuesto 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran una vez al día a dicho paciente.

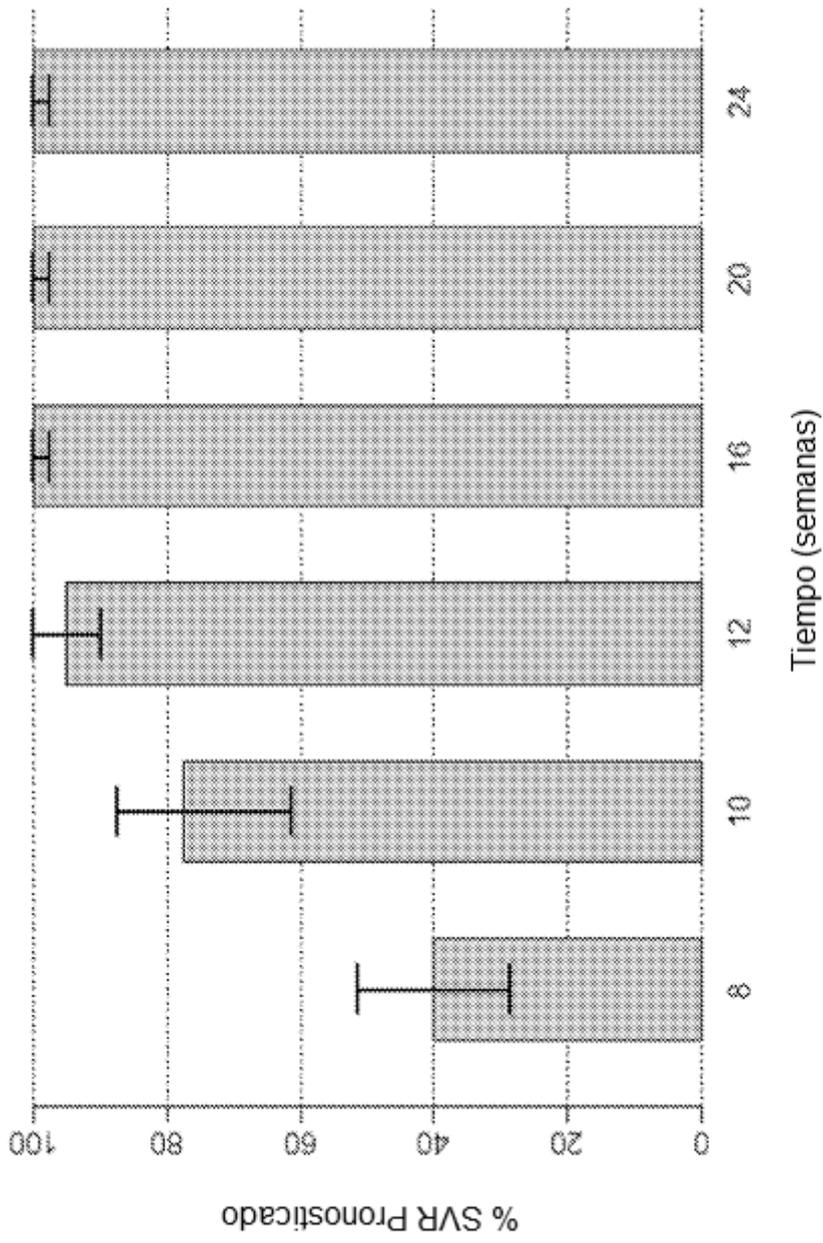


Figura 1

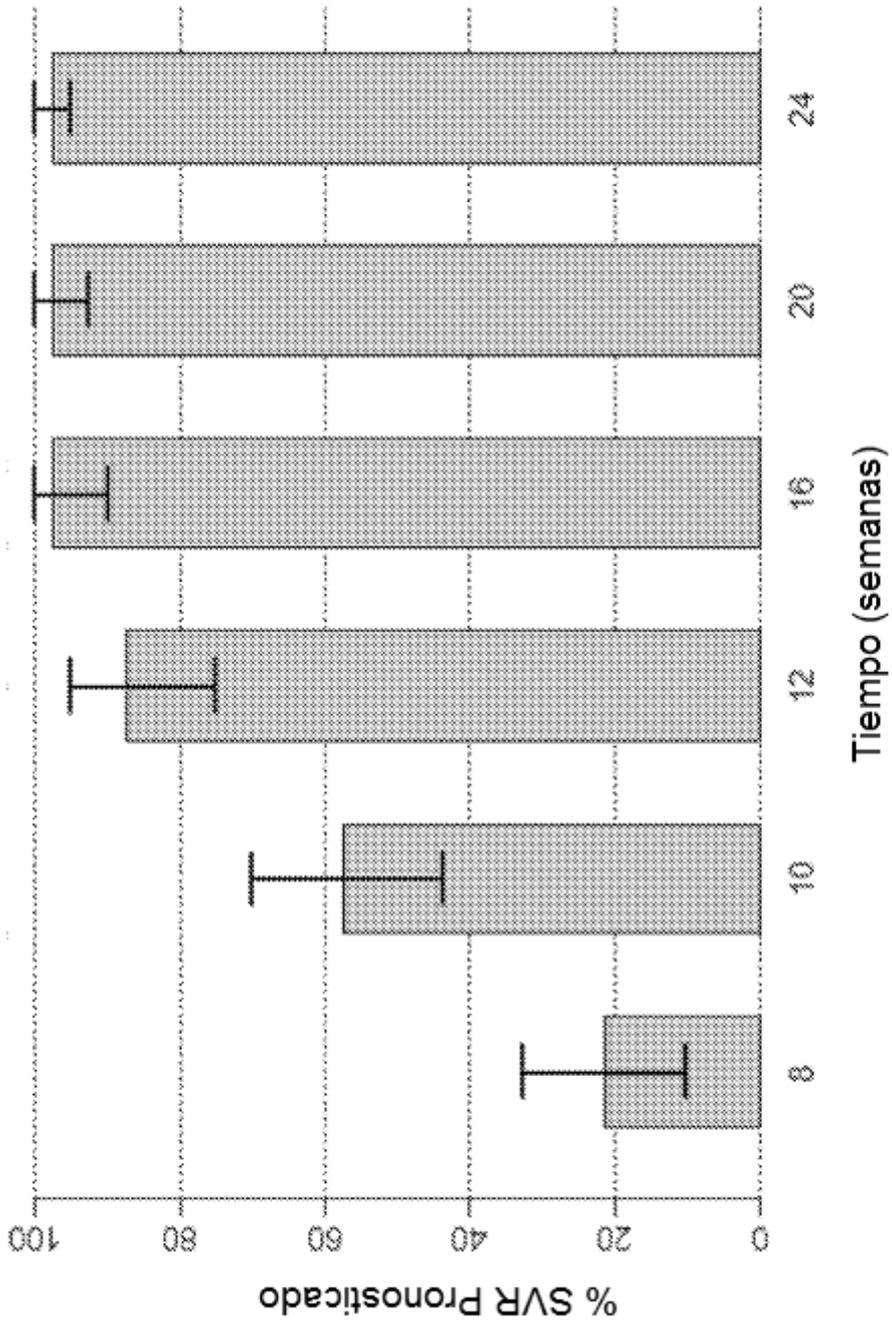


Figura 2

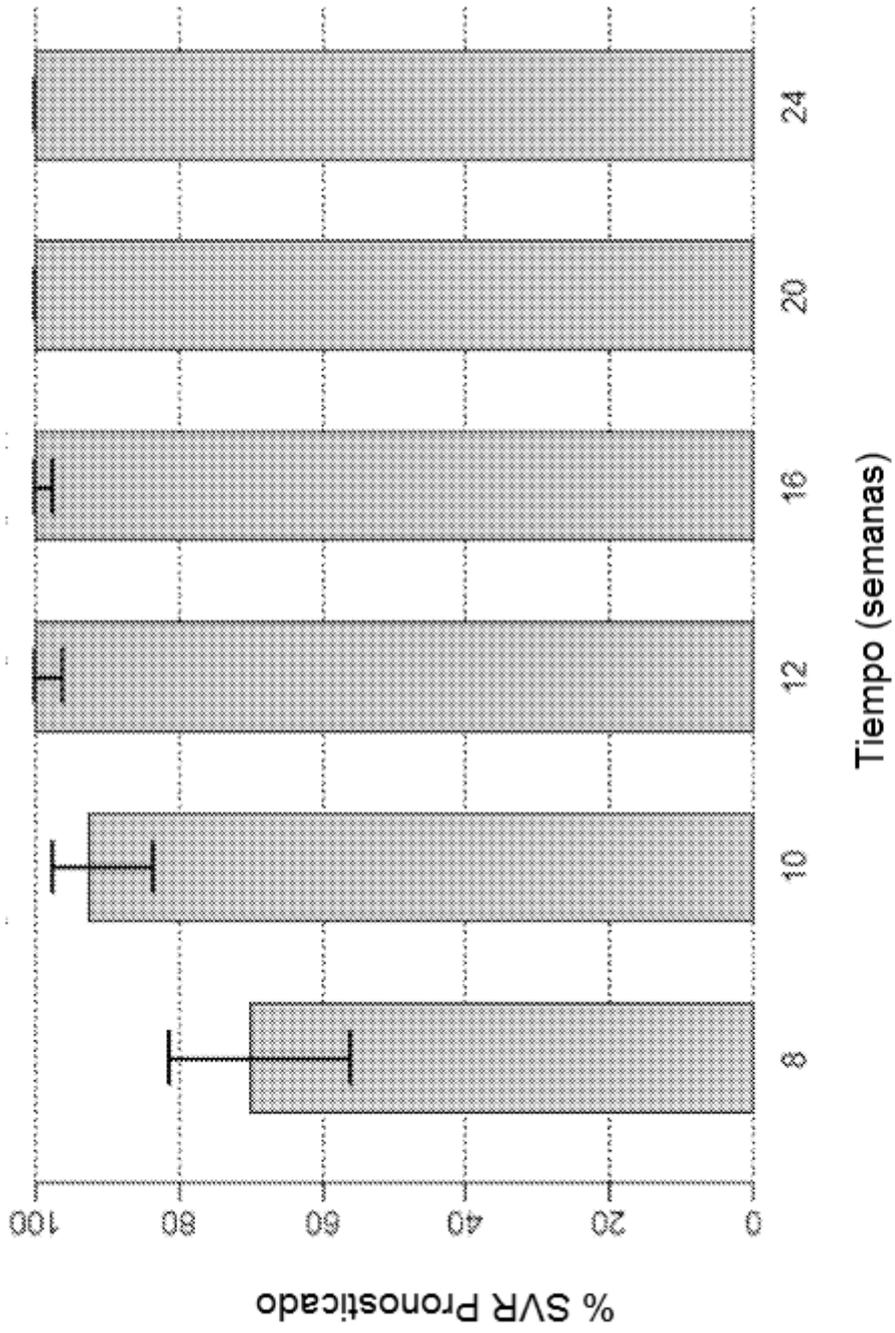


Figura 3

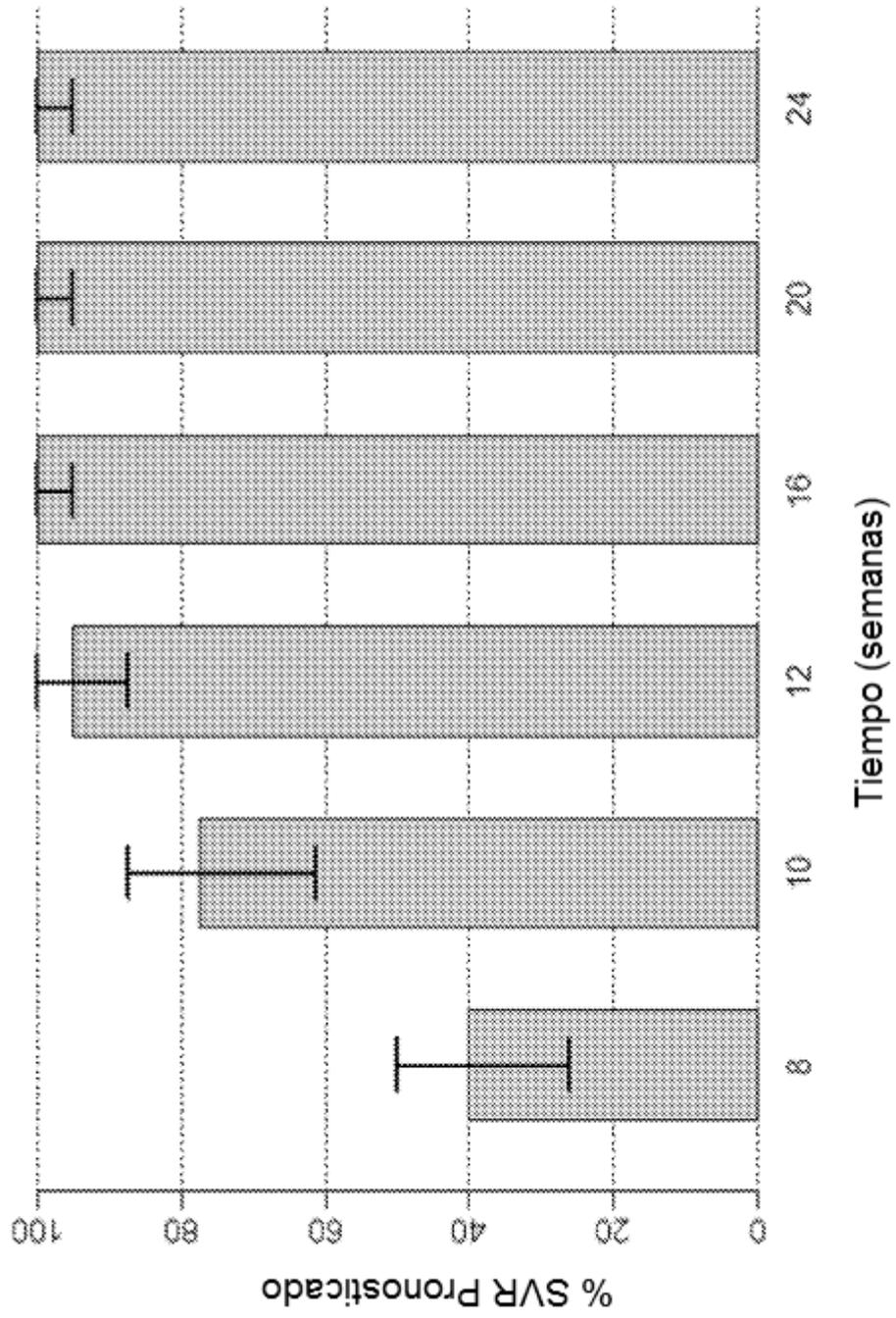


Figura 4

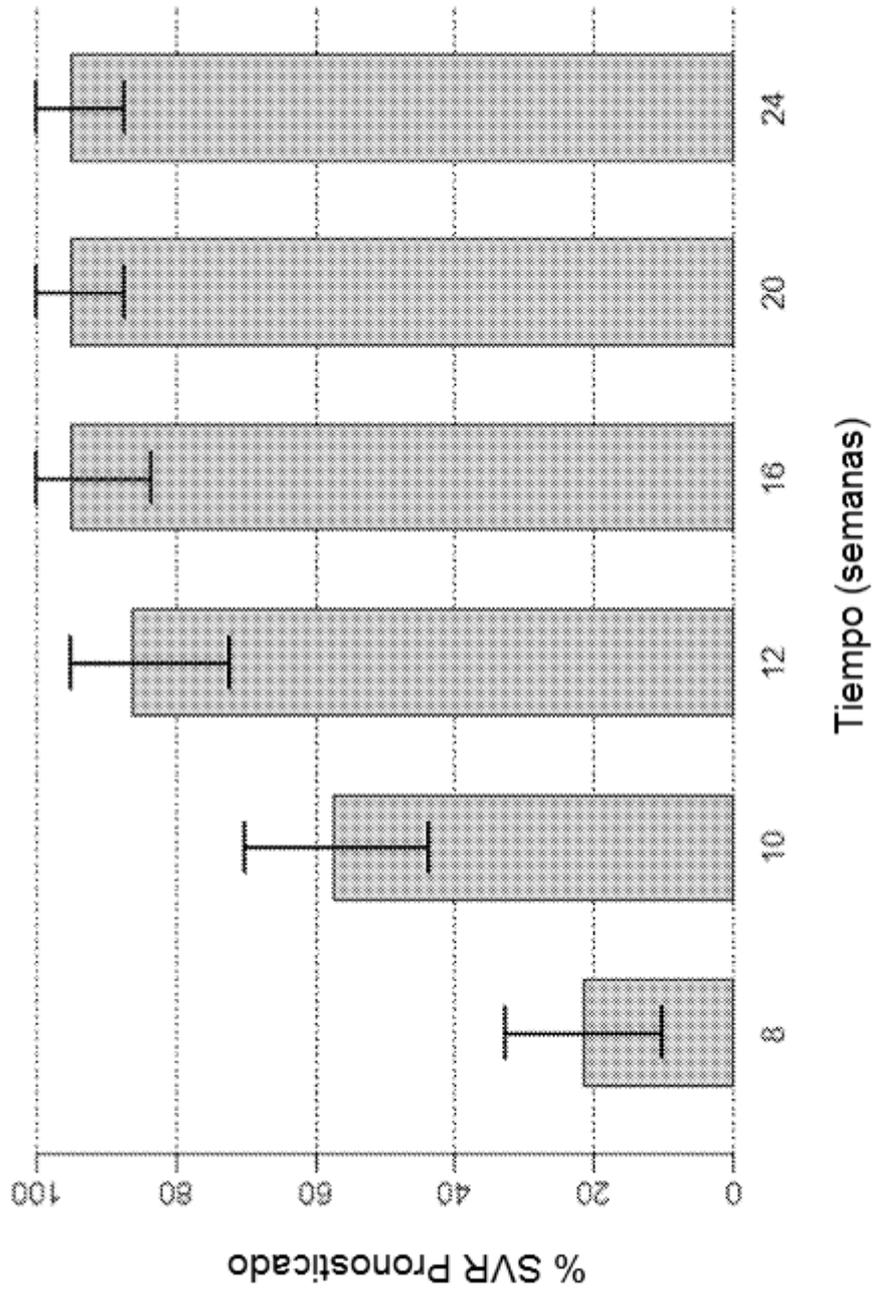


Figura 5

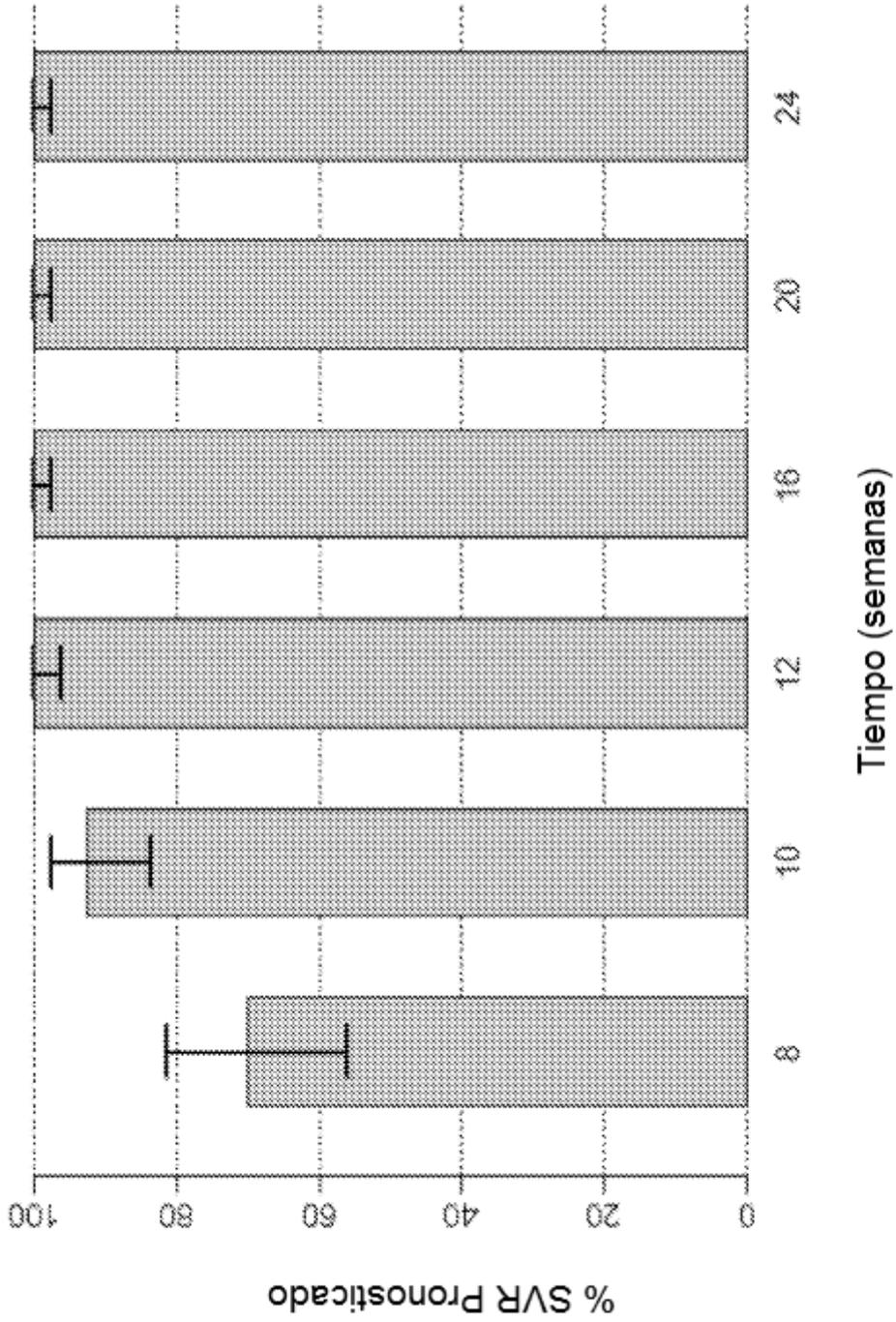


Figura 6

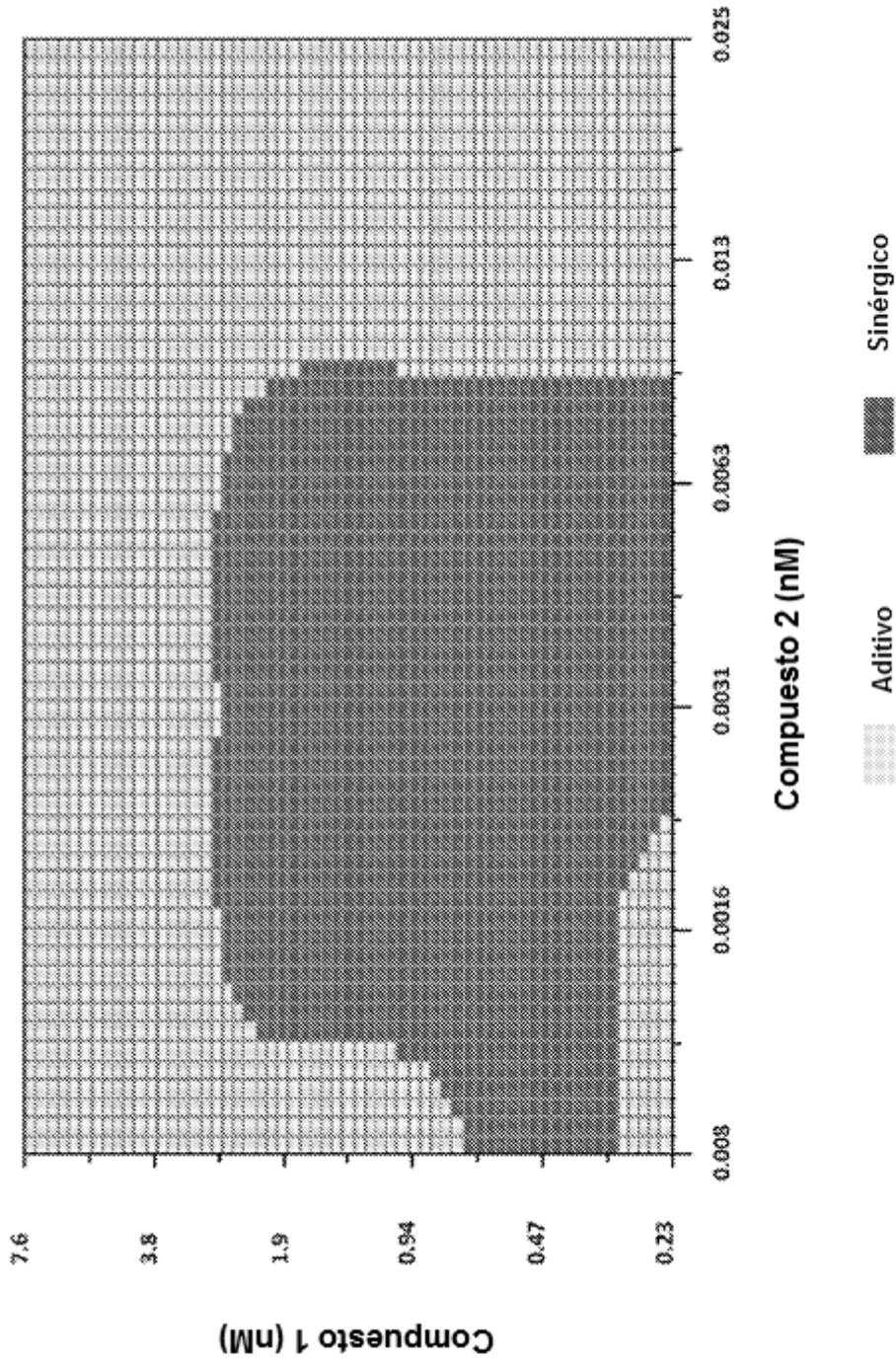


Figura 7