

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 405**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01)  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61K 31/46** (2006.01)  
**A61K 31/451** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/426** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2015 PCT/US2015/028933**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15168648**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2015 E 15785846 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3137078**

54 Título: **Tratamiento de la infección por virus de hepatitis delta**

30 Prioridad:

**01.05.2014 US 201461987315 P**  
**02.09.2014 US 201462044766 P**  
**31.10.2014 US 201462073413 P**  
**22.04.2015 US 201562151349 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.10.2019**

73 Titular/es:

**EIGER BIOPHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**2155 Park Boulevard**  
**Palo Alto, CA 94306, US**

72 Inventor/es:

**CORY, DAVID;**  
**CHOONG, INGRID y**  
**GLENN, JEFFREY, S.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 728 405 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

Tratamiento de la infección por virus de hepatitis delta

## 5 Campo de la invención

La presente descripción proporciona métodos para el tratamiento de una hepatitis viral resultante de una infección por virus de hepatitis delta (HDV), y por tanto se refiere a los campos de química, química médica, medicina, biología molecular y farmacología.

10

## Antecedentes de la invención

El virus de hepatitis delta (HDV) provoca la forma más grave de hepatitis viral, y no existe un tratamiento médico eficaz (véase Lau, 1999, *Hepatology* 30:546-549). El HDV siempre se presenta como una coinfección con HBV, y es mucho más probable que un paciente coinfectado muera de las complicaciones de la infección viral que un paciente infectado solo con HBV. Los agentes anti-HBV disponibles actualmente incluyen los siguientes inhibidores nucleotídicos o nucleosídicos de la transcriptasa inversa (RT): Lamivudina, Adefovir, Entecavir, Telbivudina, Clevudina y Tenofovir. La coinfección con HBV/HDV puede tratarse con tratamiento de interferón alfa o tratamiento de interferón alfa-2a pegilado (solo o en combinación con uno de los inhibidores de RT).

15

20

La gran proteína del antígeno delta del HDV contiene una caja CXXX que la convierte en un sustrato para la prenilación (véase Zhang y Casey, 1996, *Annu. Rev. Biochem.* 65:241-269) por la prenil lipido farnesiltransferasa (véase Glenn y otros, 1992, *Science* 256:1331-1333, y Otto y Casey, 1996, *J. Biol. Chem.* 271:4569-4572). La farnesilación de proteínas catalizada por FTasa es una etapa esencial en el procesamiento de una variedad de proteínas y se produce mediante transferencia del grupo farnesilo del pirofosfato de farnesilo a una cisteína en el tetrapéptido C-terminal de una proteína en un motivo estructural a veces referido como la caja CAAX. Generalmente, a la farnesilación le siguen otras modificaciones postraduccionales de una proteína farnesilada, que incluyen escisión proteolítica en el residuo de cisteína de la caja CAAX y metilación del carboxilo de la cisteína. Experimentos genéticos moleculares demostraron que una mutación específica del sitio de prenilación en el gran antígeno delta evita tanto su prenilación como la formación de partículas de HDV (véase Glenn y otros, 1992, más arriba; además véase Glenn y otros, 1998 *J. Virol.* 72(11): 9303-9306; además véase Bordier y otros, 2002 *J. Virol.* 76(20): 10465-10472). Bordier y otros (*J Clin Invest.* 2003; 112(3): 407-414) demostraron que numerosos inhibidores de la farnesil transferasa fueron eficaces en la eliminación de la viremia por HDV en un modelo de ratón de infección por HDV. Actualmente persiste la necesidad de agentes para tratar una infección por HDV.

25

30

35

## Breve resumen de la invención

La invención proporciona lonafarnib y ritonavir para usar en el tratamiento de una infección por virus de hepatitis delta (HDV) en un paciente humano, en donde el lonafarnib y el ritonavir se administran oralmente al paciente como un cotratamiento. La invención proporciona, además, lonafarnib para usar en el tratamiento, mediante administración oral, de una infección por virus de hepatitis delta (HDV) en un paciente humano, en donde el paciente además, se administra oralmente con de ritonavir como un cotratamiento. Esta descripción describe, además, un método para tratar una infección por HDV mediante administración oral de lonafarnib en combinación con un inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir o cobicistat). Esta descripción describe, además, un método para tratar una infección por HDV mediante administración oral de lonafarnib a una dosis de aproximadamente 50 mg QD o BID, aproximadamente 75 mg QD o BID, o aproximadamente 100 mg QD en combinación con una administración de ritonavir QD o BID administrado a una dosis con eficacia terapéutica o con otro inhibidor de CYP3A4 administrado BID o QD a una dosis con eficacia terapéutica. Esta descripción describe, además, un método para tratar una infección por HDV mediante administración oral de al menos aproximadamente 50 mg QD o BID o al menos aproximadamente 100 mg QD o BID en combinación con administración de ritonavir QD o BID administrado a una dosis con eficacia terapéutica u otro inhibidor de CYP3A4 administrado BID o QD a una dosis con eficacia terapéutica.

40

45

50

En una modalidad como se especifica en las reivindicaciones, el paciente que recibe un cotratamiento de lonafarnib-ritonavir recibe lonafarnib a una dosis diaria de 50 mg/día a 150 mg/día, por ejemplo 50 mg/día, 75 mg/día, 100 mg/día o 150 mg/día, y ritonavir a una dosis diaria de 100 mg/día - 200 mg/día, por ejemplo 100 mg/día o 200 mg/día.

55

En un caso, el paciente recibe una dosis diaria de 150 mg de lonafarnib y 200 mg de ritonavir. Por ejemplo, el paciente puede recibir 75 mg de lonafarnib BID y 100 mg de ritonavir BID.

60

En un caso, el paciente recibe una dosis diaria de 100 mg de lonafarnib y 200 mg de ritonavir. Por ejemplo, en una modalidad como se especifica en las reivindicaciones, el paciente recibe 50 mg de lonafarnib BID y 100 mg de ritonavir BID.

65

En un caso, el paciente recibe una dosis diaria de 150 mg de lonafarnib y 100 mg de ritonavir. Por ejemplo, el paciente puede recibir 75 mg de lonafarnib BID y 100 mg de ritonavir QD.

En un caso, el paciente recibe una dosis diaria de 75 mg de lonafarnib y 100 mg de ritonavir. Por ejemplo, el paciente puede recibir 75 mg de lonafarnib QD y 100 mg de ritonavir QD.

5 En un caso, el paciente recibe una dosis diaria de 50 mg de lonafarnib y 100 mg de ritonavir. Por ejemplo, el paciente puede recibir 50 mg de lonafarnib QD y 100 mg de ritonavir QD.

10 En un caso, el paciente recibe lonafarnib oral a una dosis diaria de 50 mg/día, 75 mg/día a 150 mg/día, administrado BID o QD y ritonavir oral a una dosis diaria de 100 mg/día - 200 mg/día administrado BID o QD, por ejemplo 100 mg/día o 200 mg/día, donde el tratamiento produce una concentración sérica de lonafarnib mayor que 2000 ng/ml, preferentemente mayor que 4000 ng/ml, con mayor preferencia en el intervalo de aproximadamente 3500 ng/ml a aproximadamente 7500 ng/ml.

15 En un caso, el paciente recibe lonafarnib oral a una dosis diaria de 75 mg/día a 150 mg/día, administrado BID o QD, opcionalmente con un agente de refuerzo, donde el tratamiento produce una concentración sérica de lonafarnib mayor que 2000 ng/ml, preferentemente mayor que 4000 ng/ml, con mayor preferencia en el intervalo de aproximadamente 3500 ng/ml a aproximadamente 7500 ng/ml.

20 En algunos casos, lonafarnib y ritonavir o un agente de refuerzo similar se administran al paciente en el transcurso de un tratamiento que se prolonga al menos 30 días, más frecuentemente al menos 60 días o al menos 90 días, incluso más frecuentemente al menos 120 días, a veces durante al menos 150 días, y a veces durante al menos 180 días. En algunos casos, la dosificación se interrumpirá después que los niveles de virus hayan disminuido por debajo de 3 log de copias de ARN del HDV/ml (por debajo de 1000 copias/ml) o por debajo del nivel de detección durante un periodo de tiempo (tal como 1 a 3 meses o más).

25 En un caso, antes de iniciar la administración oral de lonafarnib y ritonavir, el paciente recibe un tratamiento profiláctico con al menos uno, y típicamente una combinación de al menos dos agentes modificadores del GI (uno o más de un agente antiemético, un antidiarreico y un antiácido).

30 En otro caso, los agentes modificadores del GI se administran al mismo tiempo que lonafarnib y ritonavir, y lonafarnib se administra como una formulación de liberación retardada, y no se libera hasta después de que los agentes modificadores del GI comiencen a tener efecto.

Estas y otras descripciones se describen en más detalle más adelante.

35 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra gráficamente el curso temporal de los niveles de ARN del HDV (copias/ml) de los pacientes 4, 5 y 6. Véase el ejemplo 1.

40 La Figura 2 ilustra gráficamente la carga viral de ARN del HDV en pacientes con respecto a los niveles séricos de lonafarnib, en pacientes tratados con 100 mg de lonafarnib BID durante 28 días.

La Figura 3 ilustra gráficamente los títulos virales de ARN del HDV en pacientes humanos tratados con lonafarnib en dosis de 200 mg BID o 300 mg BID durante un periodo de 28 días. Véase el ejemplo 2.

La Figura 4 ilustra gráficamente los cambios en los títulos virales de ARN del HDV en pacientes tratados con lonafarnib e interferón a las dosis descritas en el ejemplo 3.

45 La Figura 5 ilustra gráficamente los títulos virales de ARN del HDV en pacientes tratados con lonafarnib a dosis de 100 mg BID y ritonavir a 100 mg QD durante un periodo de 28 días. Véase el ejemplo 4.

La Figura 6A ilustra gráficamente los cambios en los títulos virales de ARN del HDV a partir de valores iniciales normalizados en pacientes tratados con lonafarnib y ritonavir a las dosis descritas en el ejemplo 5 durante un periodo de 28 días.

50 La Figura 6B ilustra gráficamente los cambios en los títulos virales de ARN del HDV en pacientes tratados con lonafarnib y ritonavir a las dosis descritas en el ejemplo 5 durante un periodo de 56 días.

La Figura 6C ilustra gráficamente los cambios en los títulos virales de ARN del HDV en pacientes tratados con lonafarnib y ritonavir a las dosis descritas en el ejemplo 5 durante un periodo de 84 días.

La Figura 7 ilustra gráficamente la correlación inversa entre mayores niveles séricos de lonafarnib y la carga viral de HDV.

55 La Figura 8 ilustra gráficamente una correlación reducida entre menores niveles séricos de lonafarnib y la carga viral de HDV.

La Figura 9 ilustra gráficamente la relación entre la concentración sérica de lonafarnib y los cambios en la carga viral.

La Figura 10 ilustra gráficamente los cambios en los títulos virales de ARN del HDV en pacientes tratados con lonafarnib y un interferón pegilado o lonafarnib y ritonavir.

60 La Figura 11 ilustra gráficamente los cambios en los valores de ALT en pacientes tratados con lonafarnib y un interferón pegilado.

Descripción detallada de la invención

65 La invención proporciona lonafarnib y ritonavir para usar en el tratamiento de una infección por virus de hepatitis delta (HDV) en un paciente humano, en donde el lonafarnib y el ritonavir se administran oralmente al paciente como un

5 cotratamiento. La invención proporciona, además, lonafarnib para usar en el tratamiento, mediante administración oral, de una infección por virus de hepatitis delta (HDV) en un paciente humano, en donde el paciente además, se administra oralmente con de ritonavir como un cotratamiento. Esta descripción detallada de la invención se divide en secciones para conveniencia del lector. Como resultará evidente para los expertos en la técnica al leer esta descripción, cada uno de los casos y modalidades individuales descritos e ilustrados en la presente tienen componentes y características distintos que pueden separarse fácilmente de o combinarse con las características de cualquiera de los otros diversos casos y modalidades (descritos en la misma sección o en secciones diferentes de esta descripción). Cualquier método mencionado se puede llevar a cabo en el orden de los eventos mencionados o en cualquier otro orden que sea lógicamente posible. Las modalidades y los casos de la presente descripción emplearán, a menos que se indique de cualquier otra manera, técnicas de química orgánica sintética, bioquímica, biología, biología molecular, técnicas de ADN recombinante, farmacología y similares, que están dentro de los conocimientos de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía.

## 15 I. Definiciones

La terminología usada en la presente tiene el propósito de describir casos particulares solamente, y no está destinada a ser limitante, porque el alcance de la presente invención solo estará limitado por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por aquellos con experiencia en la técnica a la que pertenece esta invención. En esta descripción y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se definirá que tengan los siguientes significados a menos que sea evidente una intención contraria. En algunos casos, los términos con significados que se entienden comúnmente se definen en la presente para mayor claridad y/o para una referencia fácil, y no debe interpretarse que la inclusión de tales definiciones en la presente representa una diferencia sustancial sobre la definición del término como se entiende generalmente en la técnica.

25 A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por el experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Ahora se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos.

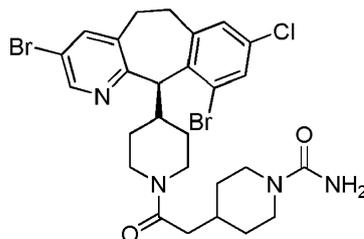
30 Todas las designaciones numéricas, por ejemplo, pH, temperatura, tiempo, concentración y peso molecular, que incluyen intervalos, son aproximaciones que varían (+) o (-) en incrementos de 0.1 o 1,0, según sea adecuado. Debe entenderse, aunque no siempre se establece explícitamente, que todas las designaciones numéricas están precedidas por el término "aproximadamente".

35 Las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye una pluralidad de compuestos.

40 El término "administración" se refiere a la introducción de un compuesto, una composición, o un agente de la presente descripción en un huésped, tal como un ser humano. Una vía de administración preferida de los agentes es la administración oral. Otras vías son la administración intravenosa y la administración subcutánea.

45 El término "que comprende" se entiende que significa que los compuestos, composiciones y métodos incluyen los elementos mencionados, pero no que excluye otros. "Que consiste esencialmente en" cuando se usa para definir compuestos, composiciones y métodos, se entiende que significa que excluye otros elementos que afectarían materialmente las características básicas y novedosas de la invención reivindicada. "Que consiste en" se entiende que significa que excluye cualquier elemento, etapa, o ingrediente no especificados en la reivindicación. Los casos definidos por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta descripción.

50 El término "Lonafarnib" o "EBP994", conocido además con el nombre comercial Sarasar (Schering), se refiere a un inhibidor de FTasa 4(2[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5Hbenzo[5,6]-ciclohepta[1,2b]piridin-11il]-piperidino]-2-oxoetil]-1-piperidincarboxamida) (identificado además como Sch-66336 o SCH 66336) que tiene la estructura mostrada más abajo:



Lonafarnib

65 Lonafarnib es un sólido cristalino con un punto de fusión de aproximadamente 200 °C y no es higroscópico. Su peso molecular es 638,7. En el estado sólido, el compuesto es térmicamente estable. En solución, es estable a pH neutro pero se hidrolizará en condiciones ácidas o básicas. Es un compuesto tricíclico poco soluble en agua, que cuando se formula

5 en formas cristalinas da como resultado una biodisponibilidad baja y variable en los animales. Se ha dedicado un esfuerzo considerable al desarrollo de formulaciones para mejorar la biodisponibilidad oral. Además de la sustancia farmacológica, las formulaciones farmacéuticas adecuadas de lonafarnib para su administración en cápsulas contienen povidona, poloxámero 188, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio y estearato de magnesio. El producto se formula con un coprecipitado de fármaco:povidona (1:1) para lograr una biodisponibilidad óptima. Estos son excipientes seguros y bien evaluados que se usan comúnmente en productos comercializados.

10 El término "carga viral de ARN del HDV" o "carga viral" de una muestra de suero o plasma humano se refiere a la cantidad de copias de ARN de HDV en el humano en una cantidad determinada de muestra de suero o plasma humano. Actualmente, existe una prueba comercialmente disponible para la detección de ARN de HDV (Quest Therapeutics), pero no hay pruebas clínicas comercialmente disponibles para la cuantificación del ARN de HDV en muestras clínicas. Sin embargo, numerosos ensayos de este tipo informados en la literatura (por ejemplo, Kodani y otros, 2013, J. Virol. Methods, 193(2), 531; y Karatayli y otros, 2014, J. Clin. Virol, 60(1), 11) utilizan un ensayo cuantitativo de transcripción inversa-reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qRT-PCR) para la cuantificación de ARN de HDV en suero o plasma  
15 adecuado para usar de acuerdo con los métodos de la invención. La cantidad de señal generada durante el ensayo es proporcional a la cantidad de ARN de HDV en la muestra. La señal de la muestra de prueba se compara con la de una serie de diluciones de un patrón de ARN de hepatitis delta cuantificado, y se calcula un número de copias de las copias del genoma.

20 El término "infección por HDV" con respecto a un ser humano (huésped) se refiere al hecho de que el huésped padece de una infección por HDV. Típicamente, un huésped humano infectado por HDV tendrá una carga viral de ARN de HDV de al menos aproximadamente 2 log de copias de ARN del HDV/ml de suero o plasma del huésped o 102 copias de ARN de HDV/ml de suero o plasma del huésped, frecuentemente al menos aproximadamente 3 log de copias de ARN del HDV/ml de suero o plasma del huésped o 103 copias de ARN de HDV/ml de suero o plasma del huésped y, frecuentemente, especialmente para los pacientes sin ningún tratamiento, al menos aproximadamente 4 log de copias de ARN del HDV/ml de suero o plasma del huésped o 104 copias de ARN de HDV/ml de suero o plasma del huésped, tal como aproximadamente 4 log de copias de ARN del HDV/ml de suero o plasma del huésped a 7 log de copias de ARN del HDV/ml de suero o plasma del huésped o 104-107 copias de ARN de HDV/ml de suero o plasma del huésped.

30 Los términos "paciente", "huésped", o "sujeto", se usan indistintamente y se refieren a un humano infectado con HDV, que incluye pacientes infectados previamente con HDV en quienes el virus se ha eliminado.

35 El término "composición farmacéutica" está destinado a abarcar una composición adecuada para una administración a un sujeto. En general una "composición farmacéutica" es estéril, y preferentemente libre de contaminantes que sean capaces de inducir una respuesta indeseable dentro del sujeto (por ejemplo, el (los) compuesto(s) en la composición farmacéutica es (son) de grado farmacéutico). Las composiciones farmacéuticas pueden diseñarse para una administración a los sujetos o pacientes que lo necesiten por medio de un número de vías de administración diferentes que incluyen la oral, intravenosa, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, intraqueal, intramuscular, subcutánea, inhalatoria y similares.

40 Los términos "excipiente farmacéuticamente aceptable", "diluyente farmacéuticamente aceptable", "portador farmacéuticamente aceptable", o "adyuvante farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente, diluyente, portador y/o adyuvante que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica, que son generalmente seguros, no tóxicos ni indeseable biológicamente ni de ninguna otra manera, e incluyen un excipiente, diluyente, portador y adyuvante que son aceptables para uso veterinario y/o uso farmacéutico en humanos. "Un excipiente, diluyente, portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables" como se usa en la descripción y las reivindicaciones incluye uno y más de tales excipientes, diluyentes, portadores y adyuvantes. En la técnica se conoce una amplia variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes y sustancias auxiliares, tales como agentes tamponantes y para ajustar el pH, agentes para ajustar la tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes y similares. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se han descrito ampliamente en una variedad de publicaciones, que incluyen, por ejemplo, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ma edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Administration Systems (1999) H.C. Ansel y otros, eds., 7ma ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe y otros, eds., 3ra ed. Amer. Pharmaceutical Assoc. Para las preparaciones orales, lonafarnib y/o ritonavir pueden usarse  
45 solos o en las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente que comprenden, o que consisten esencialmente en, o que consisten en lonafarnib en combinación con aditivos adecuados para producir tabletas, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales, tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con aglutinantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegradores, tales como almidón de maíz, almidón de papa o carboximetilcelulosa de sodio; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y si se desea, con diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes y agentes saborizantes.  
50  
55  
60

65 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y opcionalmente otras propiedades de las bases libres y que se obtienen mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico,

ácido cítrico y similares. En los casos en que los agentes descritos formen sales, estas sales están dentro del alcance de la presente descripción. Se entiende que la referencia a un agente de cualquiera de las fórmulas en la presente incluye una referencia a las sales de este, a menos que se indique de cualquier otra manera.

5 El término "cantidad con eficacia terapéutica" como se usa en la presente se refiere a la cantidad de un caso del agente que se administra (que puede referirse como un compuesto, un agente inhibitorio y/o un fármaco) que tratará en cierta medida una enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, alivio de uno o más de los síntomas de la enfermedad, es decir, infección, que se trata, y/o la cantidad que va a prevenir, en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad, es decir, infección, que tiene el sujeto que recibe el tratamiento o que está en riesgo de desarrollarla.

10 Los términos "tratamiento", "que trata" y "tratar" se definen como que actúa sobre una enfermedad, trastorno o afección con un agente para reducir o mejorar los efectos farmacológicos y/o fisiológicos de la enfermedad, trastorno o afección y/o sus síntomas. "Tratamiento", como se usa en la presente, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un sujeto humano, e incluye: (a) reducir el riesgo de ocurrencia de la enfermedad en un sujeto determinado que tiene predisposición a padecer la enfermedad pero aún no ha sido diagnosticado como infectado con la enfermedad, (b) impedir el desarrollo de la enfermedad, y/o (c) mitigar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad y/o mitigar uno o más síntomas de la enfermedad. "Tratamiento" también se entiende que abarca la administración de un agente inhibitorio para proporcionar un efecto farmacológico, incluso en ausencia de una enfermedad o afección. Por ejemplo, "tratamiento" abarca la administración de un agente inhibitorio de la enfermedad o el patógeno, que proporciona efectos mayores o convenientes en el sujeto (por ejemplo, reducción de la carga viral del patógeno, reducción de los síntomas de la enfermedad, etcétera).

25 El término "forma de dosificación unitaria", como se usa en la presente, se refiere a unidades discretas físicamente adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un compuesto (por ejemplo, un compuesto antiviral, como se describe en la presente) o compuestos, calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado del tratamiento en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptables.

30 El término "forma de dosificación oral", como se usa en la presente, se refiere a una forma de dosificación que es la que se administra oralmente tal como tabletas, cápsulas, cápsulas de gel, jarabes, elixires y suspensiones. Las "formas sólidas de dosificación oral" incluyen tabletas, cápsulas, comprimidos de forma ovalada y similares.

35 El término "forma de dosificación unitaria oral", como se usa en la presente, se refiere a una forma de dosificación unitaria que es la que se administra oralmente.

40 Todos los análogos deuterados (un compuesto es un análogo deuterado de otro compuesto, el "compuesto original", si difiere del compuesto original solo por el reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno con uno o más átomos de deuterio) de cualquier ingrediente farmacéutico activo descrito en la presente, que incluye sin limitación, lonafarnib, ritonavir, y cobicistat, para los propósitos de la presente descripción, se contemplan como referencia al compuesto original.

45 Todos los estereoisómeros de cualquier agente descrito en la presente, que incluyen sin limitación, lonafarnib, ritonavir, cobicistat, y cualquier otro agente farmacéutico activo descrito en la presente, tal como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los distintos sustituyentes, que incluyen formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos) y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta descripción. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la descripción pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros estereogénicos de los compuestos de la presente descripción pueden tener la configuración S o R como se define en las recomendaciones de la IUPAC 1974.

50 El término "antiácido" se refiere a agentes que reducen, o reducen los efectos de, la secreción de ácido gástrico, e incluyen antagonistas del receptor H2 e inhibidores de la bomba de protones.

55 Los "antagonistas del receptor H2" son una clase de fármacos que se usan para bloquear la acción de la histamina en las células parietales (específicamente los receptores H2 de histamina) en el estómago, lo que disminuye la producción de ácido por parte de estas células. Los antagonistas de H2 se usan en el tratamiento de la dispepsia.

60 Los "antagonistas de 5-HT3" son una clase de fármacos que actúan como antagonistas de receptores en el receptor 5-HT3, un subtipo de receptor de serotonina encontrado en numerosos sitios importantes implicados en la emesis, incluidos los aferentes vagales, el núcleo del tracto solitario (STN), y la propia área postrema. La serotonina es liberada por las células enterocromafines del intestino delgado en respuesta a agentes quimioterapéuticos y puede estimular los aferentes vagales (por medio de los receptores 5-HT3) para iniciar el reflejo del vómito. Los antagonistas del receptor 5-HT3 suprimen el vómito y las náuseas al inhibir la unión de serotonina a los receptores 5-HT3. La concentración más alta de receptores 5-HT3 en el sistema nervioso central (CNS) se encuentran en el STN y la zona desencadenante quimiorreceptora (CTZ), y los antagonistas de 5-HT3 también pueden suprimir el vómito y las náuseas al actuar en estos sitios.

65

"NK1" es un receptor acoplado a proteína G que se ubica en el sistema nervioso central y periférico. Este receptor tiene un ligando dominante conocido como Sustancia P (SP). La SP es un neuropéptido, compuesto de 11 aminoácidos, que envía y recibe impulsos y mensajes desde el encéfalo. Se encuentra en altas concentraciones en el centro del vómito del encéfalo, y produce un reflujo del vómito cuando se activa. Los antagonistas del receptor de NK-1 bloquean las señales emitidas por los receptores NK1.

Los "inhibidores de la bomba de protones" son una clase de compuestos antiseoretos que suprimen la secreción de ácido gástrico mediante inhibición específica del sistema enzimático de ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> en la superficie secretora de la célula parietal gástrica. Dado que este sistema enzimático se considera como la bomba de ácido (protones) dentro de la mucosa gástrica, los inhibidores de este sistema se han caracterizado como inhibidores de la bomba de ácido gástrico en el hecho de que bloquean la etapa final de la producción de ácido. Este efecto está relacionado con la dosis y conduce a una inhibición de la secreción de ácido, basal y estimulada, independientemente del estímulo.

Los "agentes antidiarreicos" pueden ser de dos tipos: Los que engrosan las heces y los que retardan los espasmos intestinales. Las mezclas espesantes (tal como psyllium) absorben agua. Esto ayuda a dar volumen a las heces y hacerlas más firmes. Los productos antidiarreicos antiespasmódicos retardan los espasmos del intestino al actuar sobre los receptores opioides  $\mu$  en el plexo mientérico del intestino grueso. Al disminuir la actividad del plexo mientérico, que a su vez disminuye el tono de los músculos lisos longitudinales y circulares de la pared intestinal, la cantidad de tiempo que las sustancias permanecen en el intestino aumenta, lo que permite una mayor absorción de agua de la materia fecal. Los antiespasmódicos también disminuyen los movimientos de la masa colónica y suprimen el reflejo gastrocólico.

El término "intolerancia del GI" se refiere a cualquiera de diarreas, náuseas y vómitos individualmente, o combinaciones.

## II. Introducción

Como se especifica en las reivindicaciones, esta invención se refiere al tratamiento de pacientes infectados con el virus de la hepatitis D (HDV) mediante la coadministración del inhibidor de la preniltransferasa lonafarnib y el inhibidor de CYP3A4 ritonavir. Aunque el uso de lonafarnib para tratar una infección por HDV se propuso en el documento WO 2011/088126, la publicación no incluye datos de eficacia *in vivo* y describe un amplio intervalo de dosis (por ejemplo, 25 a 300 mg por día). Como se describe a continuación, los presentes inventores han descubierto que aunque la administración de lonafarnib a 100 mg BID durante 28 días redujo la carga viral, la reducción no fue suficiente para su desarrollo como un terapéutico. Dosis mayores de lonafarnib fueron mal toleradas y produjeron un nivel inaceptable de eventos adversos. Por lo tanto, cuando se administra a 200 mg BID, los niveles séricos de lonafarnib disminuyeron después de aproximadamente un mes de tratamiento, muy probablemente debido a la poca tolerabilidad, el mal cumplimiento de los pacientes, y la pérdida de los agentes que pasan a través del tracto GI. Cuando se administra a 300 mg BID, los niveles séricos de lonafarnib fueron menores que lo esperado, de nuevo, probablemente un resultado de la poca tolerabilidad. Véase, por ejemplo, la tabla 10, más adelante. Por lo tanto, aunque la administración de lonafarnib a 100 mg BID no fue suficientemente eficaz, dosis mayores se asociaron con efectos adversos significativos relacionados con el GI, lo que hace que el tratamiento no sea adecuado como tratamiento de rutina para los pacientes infectados con HDV.

La presente invención surge en parte del descubrimiento de que la administración de lonafarnib en combinación con ritonavir ("cotratamiento de lonafarnib-ritonavir") de acuerdo con los esquemas de dosis descritos en la presente es eficaz para el tratamiento de HDV y produce resultados superiores en comparación con una monoterapia con lonafarnib. Sorprendentemente la administración de 100 mg de lonafarnib BID y 100 mg de ritonavir Q.D produjo *mayores* concentraciones séricas de lonafarnib que las observadas con la monoterapia con lonafarnib, medidas después de 56 días de tratamiento, pero una *menor* frecuencia de efectos adversos (véase, por ejemplo, las tablas 9 y 10 más adelante). Además, se ha descubierto que el cotratamiento de lonafarnib-ritonavir puede suplementarse o combinarse con una administración profiláctica de agentes modificadores del GI (en particular la administración profiláctica de uno o más de un agente antiemético, un antidiarreico, y un antiácido) para mejorar los resultados de los pacientes. Por lo tanto una modalidad de la invención, como se especifica en las reivindicaciones, se refiere a un cotratamiento de lonafarnib-ritonavir combinado con la administración profiláctica de una combinación de agentes modificadores del GI.

En un caso el paciente que recibe cotratamiento de lonafarnib-ritonavir recibe lonafarnib a una dosis diaria de 75 - 150 mg por día, por ejemplo 75 mg por día, 100 mg por día, o 150 mg por día, y recibe ritonavir a una dosis diaria de 100 mg - 200 mg por día, por ejemplo 100 mg por día o 200 mg por día. Las dosis mencionadas anteriormente pueden lograrse mediante la administración de lonafarnib QD o BID y la administración de ritonavir QD o BID. En un enfoque, lonafarnib se administra BID y el ritonavir se administra QD. En un enfoque tanto lonafarnib como ritonavir se administran BID. En un enfoque tanto lonafarnib como ritonavir se administran QD.

## III. Tratamiento del HDV

La presente descripción proporciona métodos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con una infección por HDV, en las cuales el paciente infectado con HDV se trata mediante la administración oral de lonafarnib y ritonavir (que puede referirse como "administración de lonafarnib", "cotratamiento de lonafarnib-ritonavir" y similares). Preferentemente lonafarnib y ritonavir se administran de acuerdo con las dosis y los esquemas de dosificación descritos en la presente. En

algunos casos, el paciente infectado con HDV recibe tratamiento profiláctico con uno, dos o tres o más clases de agentes modificadores gastrointestinales (GI). En algunas modalidades como se especifica en las reivindicaciones, los pacientes que recibieron cotratamiento de lonafarnib-ritonavir también son tratados con interferón (por ejemplo, interferón-alfa o interferón-lambda).

5

Esquemas de dosificación para cotratamiento de lonafarnib-ritonavir

Lonafarnib se ha investigado para el tratamiento de neoplasias malignas sólidas y hematológicas, síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, e infección crónica con el virus de hepatitis delta, pero no se ha aprobado para ninguna indicación. La mayoría de los informes relativos a la dosificación de lonafarnib están relacionados con la administración de lonafarnib a pacientes con cáncer en combinación con uno o múltiples agentes antineoplásicos.

10

Ritonavir (comercializado con el nombre comercial Norvir® por AbbVie, Inc.) se ha administrado como un agente antirretroviral, en combinación con otros agentes antivirales, para el tratamiento de individuos infectados con HIV-1. Véase Miller y otros, 2015, *Infection and Drug Resistance*, 8:19-29. Para el tratamiento del HIV-1 en pacientes adultos, la dosificación recomendada de ritonavir es 600 mg dos veces al día por vía oral, junto con las comidas. Véase el inserto de empaque Norvir®. Ritonavir también se ha usado como un potenciador farmacológico o agente de refuerzo. "Refuerzo" farmacocinético se refiere a la potenciación farmacológica de fármacos dosificados oralmente a través de la codosificación con potenciadores farmacológicos que hacen que estos fármacos sean más eficaces. Ritonavir se ha usado para reforzar la  $C_{\text{máx}}$  de proteasas que se usan para tratar una infección por HIV. El efecto de refuerzo del ritonavir es el resultado de numerosas propiedades del fármaco. Ritonavir inhibe dos etapas principales del metabolismo:

15

20

En primer lugar, ritonavir inhibe el metabolismo de primer paso durante la absorción. Los enterocitos que revisten el intestino contienen CYP3A4, una de las principales isoenzimas del citocromo P450 asociadas con el metabolismo de fármacos, y glicoproteína P, un transportador de eflujo que puede bombear eficazmente los fármacos desde la pared intestinal al lumen intestinal. Ritonavir inhibe ambas proteínas. En consecuencia, la coadministración de ritonavir y un fármaco transportado por la glicoproteína P y/o metabolizado por CYP3A4 de enterocitos puede aumentar la  $C_{\text{máx}}$  del fármaco coadministrado. En segundo lugar, ritonavir inhibe CYP3A4 en el hígado, lo que mantiene así el tiempo de vida media plasmática de un fármaco.

25

30

Numerosos factores hacen que sea imposible predecir, y difícil determinar, cuál es la dosis aceptable del ritonavir para usar como un agente de refuerzo.

En primer lugar, los efectos de refuerzo del ritonavir varían de manera amplia e impredecible en dependencia del fármaco primario (es decir, coadministrado) (PD). Esto se ilustra mediante el inserto de empaque Norvir® (disponible en el sitio web de la FDA [http://www.rxabbvie.com/pdf/norvirtab\\_pi.pdf](http://www.rxabbvie.com/pdf/norvirtab_pi.pdf)) que muestra que el efecto de coadministración de ritonavir con un fármaco primario puede variar de un aumento del AUC de 350 veces del fármaco primario (Fluticasona propionato, suministrado como spray nasal acuoso) a un aumento de 11 veces (sildenafil) a un aumento de 1,2 veces (trimetoprim). Existe además una gran varianza incluso dentro de una sola clase de fármacos. Por ejemplo, en un metaestudio de 17 ensayos farmacocinéticos de intervalos de dosis de inhibidores de proteasas, Hill y otros evaluaron el efecto de refuerzo del ritonavir en dosis de 50-800 mg al día con siete inhibidores de proteasas: amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, saquinavir y tipranavir. Hill concluyó que el ritonavir tiene un efecto de refuerzo dependiente de la dosis sobre indinavir, tipranavir y lopinavir. Por ejemplo, "hubo un gran aumento en la  $C_{\text{mín}}$  de lopinavir cuando la dosis de ritonavir se elevó de 50 a 100 mg". Sin embargo, el efecto de refuerzo del ritonavir sobre darunavir o saquinavir no se correlaciona con su dosis. Por ejemplo, una dosis de ritonavir de 200 mg diarios tiene el mismo efecto que 100 mg diarios sobre la exposición del suero al fármaco ("con [una] dosis de.. 200 mg una vez al día,. la exposición del plasma al darunavir para estas dosis fue similar a ... 100 mg de ritonavir una vez al día"). Similarmente, los resultados de un ensayo de saquinavir no mostraron una correlación significativa entre la dosis usada de ritonavir y la  $C_{\text{máx}}$  o  $C_{\text{mín}}$  alcanzada de saquinavir.

35

40

45

50

Además, la farmacocinética de ritonavir en pacientes con hepatitis es probablemente más impredecible con respecto a otras poblaciones de tratamiento. Li y otros informaron que la expresión hepática de CYP3A4 se regula negativamente en individuos con infección crónica por HBV. Aunque la subpoblación de pacientes infectados por HBV coinfectados con HDV no se estudió separadamente, es probable que la regulación negativa de CYP3A4 se produzca en individuos positivos para HDV. Véase Li y otros, 2006, *Zhonghua yi xue za zhi*, 86:2703-2706.

55

También se ha informado que el ritonavir puede inhibir la glicoproteína P que se encuentra en linfocitos de sangre periférica. Véase Lucia y otros, 2001, *J Acquir Immune Defic Syndr*. 27:321-30. Si lonafarnib es un sustrato de la glicoproteína P, la coadministración de ritonavir puede provocar que se transporte menos lonafarnib fuera de la célula, aumentando así el tiempo de vida media intracelular del fármaco.

60

Además, la subpoblación de pacientes con HDV se caracteriza por mayores niveles de cirrosis (que se desarrolla en aproximadamente el 60 al 70 % de los pacientes con hepatitis D crónica) que los pacientes infectados con HBV solamente. La farmacocinética del ritonavir en la población de pacientes con HDV probablemente será más impredecible con respecto a otras poblaciones.

65

Los efectos terapéuticos de la coadministración de lonafarnib y ritonavir a los pacientes con HDV crónica no se conocían antes de la presente invención, y en ninguna literatura médica antes de la presente invención se describieron los regímenes de administración (por ejemplo, dosis y esquemas de dosis) que son eficaces para el tratamiento de pacientes con infección crónica por HDV.

5

Además, los perfiles de efectos secundarios de la administración de lonafarnib y la coadministración de lonafarnib y ritonavir no se han determinado previamente. Se reportan diarreas, náuseas y vómitos como efectos secundarios de la administración de lonafarnib (véase, Schering IB) y la administración de ritonavir (véase Norvir Package Insert). En pacientes con cáncer, una dosis de 200 mg BID de lonafarnib se caracterizó como "bien tolerada". Véase Hanrahan y otros, 2009, "A phase II study of Lonafarnib (SCH66336) in patients with chemorefractory, advanced squamous cell carcinoma of the head and neck," Am J Clin Oncol. 32:274-279 (que describe un tratamiento con lonafarnib después de un tratamiento basado en platino para SCCHN recurrente) y List y otros, 2002, Blood, 100:789A (una dosis de lonafarnib de 200 mg BID se toleró bien en pacientes con neoplasias malignas hematológicas avanzada). Sin embargo, el perfil de efectos secundarios de la administración de niveles terapéuticamente eficaces de lonafarnib a pacientes con infección crónica por HDV no se conoció, y el perfil de efectos secundarios del cotratamiento de lonafarnib-ritonavir no se conoció para ninguna población.

10

15

*Efecto de la administración de lonafarnib sobre la infección por HDV*

20

Una cohorte de pacientes con hepatitis delta (HDV) crónica recibió tratamiento con 100 mg de lonafarnib BID durante 28 días y mostró una media del cambio en los niveles de ARN del HDV desde los valores iniciales al nadir de -0,74 log de copias de ARN del HDV/ml, en comparación con -0,24 log de copias de ARN del HDV/mL en pacientes que recibieron placebo. Véase el ejemplo 1, más abajo. Los niveles plasmáticos de lonafarnib variaron entre 200 ng/ml y 1100 ng/ml durante el tratamiento y en este estudio se descubrió que los sujetos con mayores niveles plasmáticos de lonafarnib experimentaron mayores descensos en los títulos de ARN de HDV durante el tratamiento. Ver la Figura 2. Sin embargo, se necesita una reducción más robusta de la carga viral.

25

Como se describe en el ejemplo 2, más adelante, la administración de mayores dosis de lonafarnib a pacientes infectados con HDV produjo una reducción más drástica de la carga viral. En los pacientes que recibieron 200 mg BID de lonafarnib durante 28 días la media del cambio de la carga viral fue -1,63 copias de ARN del HDV/ml. En los pacientes que recibieron 300 mg BID de lonafarnib 28 días la media del cambio en la carga viral fue -2,00 copias de ARN del HDV/ml.

30

Concluimos que la administración diaria de 200 mg BID de lonafarnib proporcionó descensos superiores de la carga viral en pacientes con HDV en comparación con una administración diaria de 100 mg BID de lonafarnib. Sin embargo, la administración de lonafarnib 200 mg/BID o 300 mg/BID produjo efectos adversos importantes, lo que hace que estos regímenes de dosificación no sean adecuados para un tratamiento a largo plazo.

35

Tabla 1

40

CAMBIO EN LA CARGA VIRAL DESPUÉS DE 28 DÍAS EN PACIENTES QUE RECIBIERON LONAFARNIB O LONAFARNIB CON RITONAVIR		
	Cambio medio en Log de ARN de HDV en suero EN EL DÍA 28	N
Placebo	-0.24	4
Lonafarnib 100 mg BID*	-0.74	6
Lonafarnib 200 mg BID	-1.63	6
Lonafarnib 300 mg BID	-2.00	3
Lonafarnib 100 mg BID con Ritonavir 100 mg QD	-2.20	3
* Los niveles plasmáticos medios de lonafarnib variaron entre 540 ng/ml y 890 ng/ml		

45

50

55

*Efecto de la administración de Lonafarnib-Ritonavir sobre la infección con HDV*

Como se ilustra en los ejemplos 5-10, el cotratamiento de lonafarnib-ritonavir redujo sustancialmente la carga viral de HDV, que incluyó, en un caso, a niveles indetectables en la semana 8. Ver la Figura 5. En consecuencia, en diversos métodos de esta descripción, lonafarnib y ritonavir cada uno se administra oralmente a diario de manera continua, al menos una vez por día (QD), y en diversos casos dos veces por día (BID).

60

Como se muestra en la Figura 2, la carga viral de HDV disminuye con las concentraciones séricas crecientes de lonafarnib. La correlación entre los niveles séricos de lonafarnib y la carga viral en los pacientes que recibieron cotratamiento de lonafarnib-ritonavir también se ilustra comparando la carga viral de un paciente que mantuvo una concentración sérica de lonafarnib en el intervalo de aproximadamente 3500 a 5000 ng/ml durante aproximadamente 21 días (véase la Figura 7)

65

con la carga viral de un paciente que mantuvo una concentración sérica de lonafarnib en el intervalo de aproximadamente 1500 a 2500 ng/ml durante aproximadamente 21 días (véanse las figuras 7 y 8). Véase además la tabla 9, que muestra que el paciente con el más alto nivel sérico de lonafarnib después de seis semanas de cotratamiento tuvo la mayor disminución en la carga viral, y que los pacientes con niveles séricos de lonafarnib mayores que 2000 ng/ml tuvieron, en general, reducciones más drásticas en la carga viral que los pacientes con niveles séricos menores que 2000 ng/ml, donde el paciente 4 es una excepción de la tendencia.

En determinados casos, lonafarnib y ritonavir se coadministran de acuerdo con un programa que produce niveles séricos de lonafarnib mayores que 2000 ng/ml, por ejemplo, mayores que 4000 ng/ml. En algunos casos, lonafarnib y ritonavir se coadministran de acuerdo con un programa que produce los niveles séricos de lonafarnib en el intervalo de aproximadamente 3500 ng/ml a aproximadamente 8500 ng/ml (por ejemplo, aproximadamente 4500 ng/ml a aproximadamente 7500 ng/ml, aproximadamente 5000 ng/ml a aproximadamente 6000 ng/ml, aproximadamente 5500 ng/ml a aproximadamente 6500 ng/ml, aproximadamente 6000 ng/ml a aproximadamente 7000 ng/ml, o aproximadamente 6500 ng/ml a aproximadamente 7500 ng/ml) o aproximadamente 5000 ng/ml a aproximadamente 7000 ng/ml.

Como se usa en la presente, un nivel o concentración séricos de lonafarnib pueden medirse en una muestra de suero obtenida de un sujeto periódicamente (tal como semanalmente, dos veces por semana, mensualmente o de acuerdo con otros esquemas) y los niveles durante los periodos intermedios pueden extrapolarse. Por ejemplo, si se obtiene una medición de 4000 ng/ml a las 4 semanas y se obtiene una medición de 6000 ng/ml a las 6 semanas, para los propósitos de este análisis se concluye que el nivel sérico durante las dos semanas intermedias varió entre 4000 y 6000 ng/ml. En algunos casos la primera medición no se realiza antes de una semana después del inicio de la terapia oral.

Los niveles séricos de lonafarnib pueden medirse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, que incluyen radioinmunoensayos, ensayos cromatográficos, espectrometría de masas y similares. En algunos casos de esta descripción, las muestras séricas de los pacientes se extrajeron mediante el uso de un método de precipitación de proteínas (Acetonitrilo). Las muestras se cargaron después en columna C18 CSH de Waters, de 2,1 x 50 mm, 1,7 µm para la separación, seguido por LC-MS/MS en modo iónico positivo para la detección de lonafarnib. El intervalo del ensayo para lonafarnib fue 1-2500 ng/ml.

### 30 Dosis ilustrativas

En la tabla 2 se proporcionan dosis ilustrativas, con propósitos de ilustración y no de limitación. Usualmente, lonafarnib y ritonavir se administran (por ejemplo, se autoadministran por parte del paciente) juntos aproximadamente en el mismo momento (por ejemplo, simultáneamente o dentro de aproximadamente 15 minutos entre sí).

35 Tabla 2

	Modalidad 1	Modalidad 2	Modalidad 3	Modalidad 4
Dosis de lonafarnib	75 mg BID	50 mg BID	75 mg BID	100 mg QD
Dosis de ritonavir	100 mg BID	100 mg BID	100 mg QD	100 mg QD

40 Tabla 2, continuación

	Modalidad 5	Modalidad 6	Modalidad 7	Modalidad 8
Dosis de lonafarnib	75 mg QD	50 mg QD	75 mg QD	50 mg QD
Dosis de ritonavir	100 mg QD	100 mg QD	100 mg BID	100 mg BID

50 Cada una de las modalidades 1-8 en la tabla 2 puede administrarse con agentes modificadores del GI profilácticos (por ejemplo, un agente antiemético, un agente antidiarreico y un antiácido). Véase la Sección IV, más adelante.

En algunos casos, lonafarnib y ritonavir (o un agente de refuerzo similar, tal como cobicistat) se administran al paciente, y tanto la dosis de ritonavir como la dosis de lonafarnib son al menos 100 mg QD durante al menos 30 días, usualmente al menos aproximadamente 60 o incluso 90 días o más, que incluye 6 meses a un año o más. En algunos casos, la dosificación se interrumpirá después que los niveles del virus hayan disminuido a niveles indetectables durante un periodo de tiempo (tal como 1 a 3 meses o más). En un enfoque las dosis adecuadas de lonafarnib/ritonavir incluyen 100 mg QD/50 mg QD o BID, 100 mg QD/100 mg QD o BID, 100 mg QD/150 mg QD durante al menos 30 días, más frecuentemente al menos 60 días, y típicamente al menos 90 días, o más de 90 días. En un enfoque el tratamiento de una infección por virus de hepatitis delta (HDV) en un humano implica administrar una dosis diaria de aproximadamente 100 mg QD de lonafarnib, y una cantidad con eficacia terapéutica de un inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) durante al menos aproximadamente 30 días, para tratar así la infección por HDV. En un enfoque el ritonavir se dosifica en 100 mg QD.

### 65 Escalado de dosis

En un caso el paciente que se trata debido a una infección por HDV recibe un régimen de escalado de dosis de lonafarnib para aumentar la tolerancia del paciente al fármaco y minimizar los efectos secundarios. La duración de la administración

de cada dosificación en el régimen de escalado está típicamente dentro de 1-4 semanas, pero puede ajustarse (por ejemplo, acelerarse) por un médico sobre la base de la respuesta del paciente. Por ejemplo, sin limitación, un paciente puede recibir lonafarnib 50 mg BID durante un periodo inicial de dos semanas, seguido por 75 mg BID para un segundo periodo de dos semanas, y seguido por 100 mg BID para un tercer periodo de dos semanas hasta que se alcance una dosis final deseada y predeterminada. Típicamente las dosis del escalado se coadministran con ritonavir a una dosis adecuada, por ejemplo, 100 mg QD o BID.

#### Duración del tratamiento

Los pacientes pueden recibir cotratamiento de lonafarnib-ritonavir durante un tiempo predeterminado, un tiempo indefinido, o hasta que se alcance un criterio de valoración. El tratamiento puede continuar de manera diaria y continúa durante al menos dos a tres meses. El tratamiento es típicamente durante al menos 30 días, más frecuentemente al menos 60 días o al menos 90 días, incluso más frecuentemente al menos 120 días, a veces durante al menos 150 días, y a veces durante al menos 180 días. En algunos casos, el tratamiento continúa durante al menos seis meses a un año. En otros casos, el tratamiento continúa durante el resto de la vida del paciente o hasta que la administración ya no es eficaz para mantener al virus a un nivel suficientemente bajo para proporcionar un beneficio terapéutico significativo.

En algunos casos, el tratamiento como se describe en la presente continúa durante un periodo de tiempo hasta que los niveles de ARN del HDV están por debajo de 3 log de copias de ARN del HDV/ml (por debajo de 1000 copias/ml), o a veces hasta que los niveles de ARN del HDV están por debajo de 2 log de copias de ARN del HDV/ml (por debajo de 100 copias/ml) o por debajo del nivel de detección. En algunos casos el tratamiento puede continuar durante un periodo de tiempo (tal como 1 a 3 meses o más) después que la carga viral ha disminuido a niveles aceptablemente bajos (por ejemplo, niveles indetectables).

En algunos casos, el tratamiento continúa hasta que se observe un "brote de hepatitis" o "brote de ALT" en el paciente. Los brotes de hepatitis (o exacerbaciones agudas) son una elevación abrupta de la alanina aminotransferasa (ALT) sérica por encima de cinco veces del límite superior del normal, aproximadamente 40 U/ml, que se observa en una infección crónica por el virus de la hepatitis B (HBV). Los brotes de HBV en pacientes con HBV son el resultado de una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T citotóxicos (CTL), restringida a HLA-I, contra HBV y sus mecanismos posteriores. Mayores niveles de ALT reflejan una eliminación inmunitaria más robusta del HBV. Véase Liaw, 2003, "Hepatitis flares and hepatitis Be antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy," *J Gastroenterol Hepatol* 18:246-52. Los brotes de hepatitis no se han informado previamente en respuesta a un tratamiento anti-HDV, pero se han observado indicaciones de brotes en respuesta al cotratamiento de lonafarnib-ritonavir descrito en la presente. Por ejemplo, dos pacientes que recibieron administración oral de lonafarnib 100 mg BID y ritonavir 50 mg BID durante 12 semanas mostraron brotes de ALT caracterizados por niveles de ALT 10-20 veces mayores que un individuo normal. Los brotes de ALT también se observaron en algunos pacientes que recibieron monoterapia con lonafarnib 200 mg BID o 300 mg BID. La observación de brotes en pacientes con HDV sugiere que el cotratamiento con ritonavir y lonafarnib en las dosificaciones descritas en la presente puede tener un efecto terapéutico sin precedentes.

#### IV. Profilaxis con terapias modificadoras gastrointestinales

Como se describe en los ejemplos, los pacientes infectados con HDV que recibieron monoterapia con lonafarnib y terapia de lonafarnib-ritonavir experimentaron efectos secundarios gastrointestinales (GI). Los efectos secundarios gastrointestinales (GI) no son inesperados en los compuestos de la clase de la farnesil transferasa. La intolerancia del GI también es un efecto secundario conocido del ritonavir, que puede dosificarse a 1200 mg/día cuando se usa como un inhibidor de proteasas. Sin embargo, no se esperaba la gravedad y persistencia de estos síntomas en pacientes con HBV (especialmente dadas las dosis comparativamente modestas de lonafarnib y ritonavir). Los agentes para el tratamiento de irritaciones gastrointestinales incluyen antieméticos, antiácidos (antagonistas del receptor H2 e inhibidores de la bomba de protones) y antidiarreicos. En la tabla 3 se mencionan agentes ilustrativos (con propósitos de ilustración y no de limitación).

De acuerdo con los métodos de la presente descripción, lonafarnib se usa en combinación con al menos uno, al menos dos, o al menos tres de un antiemético, un antiácido (antagonista del receptor H2 o inhibidor de la bomba de protones) y/o un antidiarreico para permitir el cumplimiento continuo de los pacientes durante el tratamiento con lonafarnib. En un caso, se administra un agente antidiarreico. En un caso, se administra un agente antidiarreico y un antiácido. En un caso, se administra un agente antidiarreico y un antiemético. En un caso, se administra un agente antidiarreico, un antiácido y un antiemético. En un caso, el agente antidiarreico es lomotil (atropina/difenoxilato) y/o el antiácido es famotidina y/o el antiemético es ondansetrón.

Tabla 3

Agentes modificadores del GI ilustrativos	
Clase	Agentes ilustrativos
Antieméticos	Antagonistas de 5-HT <sub>3</sub> (tal como ondansetrón (Zofran®), tropisetron (Navoban®), granisetron (Kytril®), palonosetrón (Aloxi®) y dolasetron (Anzemet®)), y antagonistas de receptores NK1 (tales como aprepritant (Emend®), casopitant y fosaprepritant (Emend® IV)).
Antiácidos	Antagonistas del receptor H2 (tal como ranitidina (Zantac®), famotidina (Pepcid®), cimetidina (Tagamet®) y nizatidina (Axid®) e inhibidores de la bomba de protones (tales como omeprazol (Prilosec®), omeprazol/bicarbonato de sodio (Zegerid®), esomeprazol magnesio (Nexium®), esomeprazol estroncio, lansoprazol (Prevacid®), dexlansoprazol (Dexilant®), rabeprazol y pantoprazol sodio (Protonix®)).
Antidiarreicos	atropina/difenoxilato (Lomotil®, Lonox®), loperamida HCl (Imodium®), y subsalicilato de bismuto (Kaopectate®, Pepto-Bismol®).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

En un enfoque, las terapias modificadoras del GI se administran según se necesite (en respuesta a los síntomas). En un enfoque las terapias modificadoras del GI se administran profilácticamente. Como se usa en la presente en este contexto, "profilácticamente" se refiere a la administración a un paciente en ausencia de síntomas, o antes del desarrollo de estos. Típicamente el tratamiento profiláctico conlleva una administración de acuerdo con un programa fijo (por ejemplo, diariamente) durante el transcurso del tratamiento con lonafarnib.

En un enfoque, el tratamiento profiláctico comprende la administración de ondansetrón (antiemético), lomotil (atropina/difenoxilato) (antidiarreico) y famotidina (antiácido). Por ejemplo, el ondansetrón puede administrarse 8 mg BID, el lomotil (atropina/difenoxilato) puede administrarse 5 mg QID o 5 mg BID, y la famotidina puede administrarse 20 mg BID.

En un enfoque, los agentes modificadores del GI se administran diariamente, antes de la administración de lonafarnib. En un enfoque los agentes modificadores del GI se administran de 30 minutos a dos horas antes de la administración del tratamiento con lonafarnib

En un enfoque, los agentes modificadores del GI se administran diariamente al mismo tiempo que se administra lonafarnib, pero lonafarnib (y opcionalmente ritonavir) se administran como una formulación de liberación retardada (por ejemplo que comprende un recubrimiento entérico) de manera que los agentes modificadores del GI comienzan a hacer efecto antes de la liberación de lonafarnib.

La administración profiláctica de los agentes modificadores del GI generalmente continúa durante el tratamiento con lonafarnib.

En un enfoque, la administración profiláctica de los agentes modificadores del GI comienza el primer día de administración de lonafarnib. En otro enfoque, la administración de uno o más de los agentes modificadores del GI comienza antes del inicio de la terapia oral con lonafarnib-ritonavir. Por ejemplo, en un caso el paciente toma ondansetrón el día antes del inicio del tratamiento con lonafarnib. En un enfoque, uno o más agentes modificadores del GI se administran diariamente comenzando más de un día antes del inicio del tratamiento oral con lonafarnib-ritonavir.

En un caso preferido, un agente modificador del GI se administra de acuerdo con un esquema BID o QD.

#### Antagonistas del receptor H2

En un caso de estas terapias modificadoras del GI, esta terapia modificadora del GI es un antagonista del receptor H2. En un caso de estas terapias modificadoras del GI, la ranitidina (Zantac®) se administra a una dosis de 150 mg dos veces al día, hasta 150 mg cuatro veces al día durante el tratamiento con lonafarnib. En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, la famotidina (Pepcid®) se administra a una dosis de 40 mg una vez al día, hasta 20 mg dos veces al día, hasta 40 mg dos veces al día durante el tratamiento con lonafarnib. En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, la cimetidina (Tagamet®) se administra a una dosis de 400 mg una vez al día, hasta 800 mg una vez al día, hasta 1600 mg una vez al día, hasta 800 mg dos veces al día, hasta 300 mg cuatro veces al día, hasta 400 mg cuatro veces al día, hasta 600 mg cuatro veces al día durante el tratamiento con lonafarnib. En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, la nizatidina (Axid) se administra a una dosis de 150 mg una vez al día, hasta 300 mg una vez al día, hasta 150 mg dos veces al día durante el tratamiento con lonafarnib.

65

Antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>

En un caso de estas terapias modificadoras del GI, esta terapia es un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub>. En un caso de estas terapias modificadoras del GI, el ondansetrón (Zofran®) se administra de 30 minutos a dos horas antes del inicio del tratamiento con lonafarnib a 8 mg una vez al día, hasta 8 mg dos veces al día, hasta 8 mg tres veces al día. En este caso, la administración continúa al menos durante el tratamiento con lonafarnib. En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, el granisetron (Kytril® oral) se administra a 2 mg hasta una hora antes del inicio del tratamiento con lonafarnib o 1 mg dos veces al día. En este caso, la administración continúa al menos durante el tratamiento con lonafarnib.

#### Antagonistas del receptor NK-1

En un caso de estas terapias modificadoras del GI, esta terapia modificadora del GI es un antagonista del receptor NK-1. En un caso de estas terapias modificadoras del GI, el aprepitant (Emend®) se administra en combinación con un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y un corticosteroide como un tratamiento de tres días que consiste en una dosis de 125 mg en el día uno administrada una hora antes de comenzar el tratamiento con lonafarnib, seguido por una dosis de 80 mg en los días dos y tres. En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, el fosaprepitant (Emend® IV) se administra en combinación con un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y un corticosteroide (dexametasona) como tratamiento de un solo día que consiste en una dosis de 150 mg de fosaprepitant administrado hasta 30 minutos antes de comenzar el tratamiento con lonafarnib seguido por una dosis única de 12 mg de dexametasona y una dosis única de un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> tal como ondansetrón, hasta una dosis única de 150 mg de fosaprepitant administrada hasta 30 minutos antes de comenzar el tratamiento con lonafarnib seguido por una dosis única de 8 mg de dexametasona y una dosis única de un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> tal como ondansetrón en el día uno, y una dosis única de 8 mg de dexametasona en los días 2 a 4.

#### Inhibidores de la bomba de protones

En un caso de estas terapias modificadoras del GI, esta terapia modificadora del GI es un inhibidor de la bomba de protones (PPI). En un caso de estas terapias modificadoras del GI, el omeprazol (Prilosec®) se administra en combinación con un antiácido hasta cuatro días antes del inicio del tratamiento con lonafarnib a una dosis de 20 mg una vez al día, hasta 40 mg una vez al día durante el tratamiento con lonafarnib. En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, el omeprazol/bicarbonato de sodio (Zegerid®) se administra al menos una hora antes de una comida y antes del inicio del tratamiento con lonafarnib a una dosis de 20 mg una vez al día, hasta 40 mg una vez al día durante el tratamiento con lonafarnib. En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, el esomeprazol magnesio (Nexium®) se administra al menos una hora antes del tratamiento con lonafarnib a una dosis de 20 mg una vez al día, hasta 40 mg una vez al día, hasta 40 mg dos veces al día durante el tratamiento con lonafarnib. En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, el esomeprazol estroncio se administra al menos una hora antes del tratamiento con lonafarnib a una dosis de 24,65 mg una vez al día, hasta 49,3 mg una vez al día, hasta 49,3 mg dos veces al día, durante el tratamiento con lonafarnib. En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, el lansoprazol (Prevacid®) se administra hasta dos horas antes del tratamiento con lonafarnib a una dosis de 15 mg una vez al día de lansoprazol, hasta 30 mg una vez al día, hasta 60 mg una vez al día, hasta 30 mg dos veces al día por una duración de hasta 14 días, hasta 30 mg tres veces al día durante el tratamiento con lonafarnib. En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, el dexlansoprazol (Dexilant®) se administra hasta dos horas antes del tratamiento con lonafarnib a una dosis de 30 mg una vez al día de dexlansoprazol, hasta 60 mg una vez al día durante el tratamiento con lonafarnib. En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, el pantoprazol sodio (Protonix®) se administra hasta siete días antes del tratamiento con lonafarnib a una dosis de 40 mg una vez al día, hasta 40 mg dos veces al día durante el tratamiento con lonafarnib.

En algunos casos de esta descripción, la terapia modificadora del GI incluye la administración de un inhibidor de la bomba de protones (PPI) seleccionada debido a su efecto inhibitorio sobre CYP3A4. La inhibición mediada por PPI puede ayudar a mantener niveles séricos de lonafarnib terapéuticamente eficaces. Dichos PPI inhibitorios incluyen, sin limitación, omeprazol y rabeprazol.

#### Agentes antidiarreicos

En un caso de estas terapias modificadoras del GI, esta terapia es un antidiarreico. En un caso de estas terapias modificadoras del GI, la atropina/difenoxilato (Lomotil®, Lonox®) se administra a una dosis de dos tabletas de Lomotil cuatro veces al día o 10 ml de Lomotil® líquido cuatro veces al día (20 mg por día) hasta lograr un control inicial, después de lo cual la dosificación puede reducirse tanto como 5 mg (dos tabletas o 10 ml de líquido) diariamente. En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, la loperamida HCl (Imodium®) se administra a una dosis de 4 mg (dos cápsulas) seguido por 2 mg (una cápsula) después de cada heces no formada, hasta 16 mg (ocho cápsulas). En otro caso de estas terapias modificadoras del GI, el subsalicilato de bismuto (Kaopectate®, Pepto-Bismol®) se administra como 2 tabletas o 30 ml cada 30 minutos a una hora según se necesite, hasta ocho dosis en 24 horas.

#### V. Composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias

La presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas para proporcionar un cotratamiento con lonafarnib y ritonavir. En un enfoque, la coadministración de lonafarnib y ritonavir se combina con la administración profiláctica de uno, dos o tres agentes estabilizantes del GI, como se analiza en la Sección IV, anteriormente. En un enfoque, la

coadministración de lonafarnib y ritonavir se combina con cotratamiento de interferón, como se analiza en la Sección VII, más adelante.

5 Generalmente, lonafarnib y ritonavir se formulan para una administración oral y se administran oralmente. Sin embargo, la presente descripción proporciona métodos y composiciones para la administración de lonafarnib y/o ritonavir a un ser humano para el tratamiento de una infección por HDV mediante el uso de una o más de otras vías, tal como una administración de formulaciones IV o subcutáneas (SQ). Como otro ejemplo, los métodos de esta descripción pueden practicarse mediante el uso de tecnología de parche, particularmente tecnología de parche que emplea microagujas, para administrar el fármaco por vía subcutánea. Una administración no oral puede evitar o al menos mejorar los efectos secundarios en el GI y otros. Pueden usarse otras vías adecuadas para la administración de fármacos, que incluyen las vías de administración sistémica y localizada.

15 En determinados casos, el lonafarnib y/o ritonavir pueden administrarse oralmente en formas de dosificación sólidas (por ejemplo, cápsulas, comprimidos de forma ovalada, tabletas y similares). En determinados casos, el lonafarnib y/o ritonavir pueden administrarse oralmente como cápsulas de gel blando que comprenden líquido). En algunos casos, un agente se administra como una forma de dosificación líquida (suspensiones orales, jarabes o elixires) o una combinación (por ejemplo, tableta de lonafarnib y solución de ritonavir). Pueden proporcionarse formas de dosificación líquidas para la administración oral en donde cada unidad de dosificación, por ejemplo, cucharadita, cucharada, mililitro y similares contiene una cantidad predeterminada de la composición que contiene lonafarnib y/o ritonavir.

20 El lonafarnib y el ritonavir pueden coadministrarse separadamente (como formas de dosificación unitarias separadas) o pueden combinarse en una forma de dosificación oral unitaria que comprende lonafarnib y ritonavir. Cuando se administra como formas unitarias separadas, típicamente las dosis de lonafarnib y ritonavir se administran (por ejemplo, se autoadministran) aproximadamente en el mismo tiempo, por ejemplo, simultáneamente o dentro de aproximadamente 3 minutos entre sí, o alternativamente, dentro de aproximadamente 10, 30 o 60 minutos entre sí. En algunos casos el ritonavir se administra antes de administrar el lonafarnib.

30 El lonafarnib se ha fabricado como cápsulas de 50 mg, 75 mg y 100 mg, pero dentro de la capacidad de los expertos en la técnica está la preparación de formas de dosificación con diferentes cantidades del ingrediente activo. En un caso, una formulación farmacéutica de esta descripción contiene lonafarnib formulado para una administración oral como una forma de dosificación unitaria que contiene 50 mg, 75 mg o 100 mg. Si se usa una sal o un solvato, se necesitarán cantidades más grandes equivalentemente como entiende fácilmente el experto.

35 El ritonavir está disponible comercialmente como tabletas de 100 mg, cápsulas de gelatina blanda de 100 mg y una solución oral de 80 mg/ml pero está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica preparar formas de dosificación con diferentes cantidades del ingrediente activo. En diversos casos, la forma de dosificación unitaria útil en los métodos de esta descripción contiene 50 mg o 10 mg. Si se usa una sal o un solvato, se necesitarán cantidades más grandes equivalentemente como entiende fácilmente el experto.

40 En algunas modalidades de la invención, como se especifica en las reivindicaciones, el lonafarnib y el ritonavir se suministran en la misma forma de dosificación (es decir, se "coformulan"). Por ejemplo, una forma de dosificación puede contener lonafarnib y ritonavir (junto con excipientes y agentes auxiliares). Sin limitación, el lonafarnib y el ritonavir pueden proporcionarse como una mezcla, formulación multiparticulada (que puede comprender pequeñas partículas de lonafarnib en una matriz que comprende ritonavir, formulación bicapa, una formulación de una tableta dentro de tableta, y similares. Dichas formas para la coadministración se conocen bien (véanse, por ejemplo, los documentos US 20090142393, US 20080021078, WO2009042960). Las formulaciones líquidas que contienen lonafarnib y ritonavir también pueden usarse para la coadministración.

50 Las formas de dosificación de lonafarnib y/o ritonavir pueden formularse para perfiles de liberación definidos que incluyen liberación inmediata y liberación controlada (por ejemplo, liberación retardada o liberación sostenida). Por ejemplo, el lonafarnib puede formularse para una liberación retardada y el ritonavir puede formularse para una liberación inmediata (lo mismo si se administran como forma(s) de dosificación separadas o como una combinación).

55 Como se describió anteriormente en la Sección IV, en un enfoque se contempla que los pacientes que recibieron lonafarnib recibirán una administración profiláctica de uno o una combinación de agente(s) modificador(es) del GI. En un enfoque, uno o más agentes modificadores del GI se proporcionan como una coformulación con lonafarnib y/o ritonavir. Por ejemplo, sin limitación, lonafarnib, ritonavir y un agente modificador del GI pueden formularse como una tableta tricapa. En otro enfoque, uno o más agentes modificadores del GI se proporcionaron en un empaque farmacéutico común ("coempacados"), como se describe más adelante en la Sección VI. En un enfoque el o los agentes modificadores del GI se proporcionan como una formulación de liberación inmediata y lonafarnib (y opcionalmente ritonavir) se proporciona como una formulación de liberación controlada. Los agentes formulados con diferente liberación pueden ser coempacados y/o coformulados en una variedad de combinaciones, siempre que al menos un agente modificador del GI se formule para una liberación rápida y lonafarnib se formule para una liberación controlada (por ejemplo, retardada). En un caso preferido, las formulaciones permiten que el paciente se autoadministre lonafarnib y al menos un agente modificador del GI sustancialmente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente o dentro de aproximadamente 5 minutos entre sí) mediante el uso de formulaciones que permiten que el (los) agente(s) modificador(es) del GI tengan efecto antes de la

liberación de lonafarnib. Con el uso de este enfoque el paciente puede tener los beneficios de preliberación del agente modificador del GI sin aumentar la cantidad de veces por día que el paciente debe autoadministrarse un agente terapéutico.

5 Los métodos para producir formulaciones de liberación controlada o retardada se conocen bien en la técnica. Con fines de ilustración y no de limitación, en algunos casos, el lonafarnib, y opcionalmente el ritonavir, se formulan con un agente de retardo de la liberación. El lonafarnib en esta formulación puede no liberarse o tener una liberación relativamente baja del fármaco durante un periodo de retraso después de la administración al sujeto; y después logra una liberación rápida ("explosión") del fármaco después que termina el periodo de retraso. El periodo de retraso está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,25 a 3 horas, más frecuentemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 2 horas. En la técnica se conocen muchos métodos que proporcionan liberación de explosión retardada, tal como mediante difusión, hinchamiento, lisis osmótica o erosión (por ejemplo, sobre la base de la disolución inherente del agente y los excipientes incorporados); véase la publicación de patente de EE.UU. núm. 20110313009.

15 En algunos casos, con fines de ilustración y no de limitación, el agente de retardo de la liberación se diseña para permitir la liberación de lonafarnib y/o ritonavir después de la exposición a condiciones definidas dentro del cuerpo. En un caso, el agente de retardo de la liberación es un agente de liberación entérico que permite la liberación del fármaco después de la exposición a un aspecto característico del tracto gastrointestinal. En un caso, el agente de liberación entérico es sensible al pH y es afectado por los cambios de pH que se producen dentro del tracto gastrointestinal (liberación sensible al pH). El material entérico típicamente permanece insoluble a pH gástrico, por tanto permite la liberación del ingrediente activo en el ambiente de mayor pH del tracto gastrointestinal descendente (por ejemplo, frecuentemente el duodeno, o a veces el colon). En otro caso, el material entérico comprende polímeros degradables enzimáticamente que son degradados por enzimas bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal inferior, particularmente en el colon. Opcionalmente, la forma de dosificación unitaria se formula con un material entérico sensible al pH diseñado para producir una liberación dentro de aproximadamente 0,25-2 horas cuando está en un pH específico o por debajo de este. En diversos casos, el pH específico puede ser por ejemplo aproximadamente 4,5, 5, 5,5, 6 o 6,5. En casos particulares, el material sensible al pH permite la liberación de al menos el 80 % del fármaco dentro de 1 hora cuando se expone a un pH de aproximadamente 5,5 o mayor. En otro caso, el material sensible al pH permite la liberación de al menos el 80 % del fármaco dentro de 1 hora cuando se expone a un pH de aproximadamente 6 o mayor.

30 Los materiales usados para formulaciones de liberación entérica, por ejemplo como recubrimientos, se conocen bien en la técnica, por ejemplo, los descritos en la publicación de patente de EE.UU. núm. 20110313009. También pueden usarse combinaciones de diferentes materiales entéricos. Los recubrimientos de múltiples capas que usan diferentes polímeros también pueden aplicarse. En algunos casos, los materiales entéricos provocan un retraso de la liberación del fármaco en el intervalo de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 3 horas, a veces aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 horas.

40 Los expertos en la técnica pueden ajustar el periodo de retraso antes de la liberación de explosión retardada de las múltiples partículas recubiertas entéricas variando el peso y la composición del recubrimiento de la capa entérica. Por ejemplo, cuando el tiempo en el estómago es < 4 horas y se desea cierta cantidad de protección (1-3 horas) después que la forma de dosificación deja el estómago, entonces puede prepararse un nivel adecuado de recubrimiento que proporcione hasta 4 horas de protección entre la administración y la liberación del fármaco. Para identificar el peso correcto del recubrimiento, se extraerán muestras de las multipartículas del recubridor de lecho fluido en un intervalo de pesos del recubrimiento y se analizarán mediante disolución in vitro para determinar el nivel de recubrimiento adecuado. Sobre la base de estos resultados, se seleccionará el peso correcto del recubrimiento. Un ejemplo de un multiparticulado con recubrimiento entérico puede encontrarse en la patente de EE.UU. núm. 6,627,223.

50 El lonafarnib y/o el ritonavir pueden mezclarse con (por ejemplo, combinarse, intermezclarse o estar en fase continua con) y/o estar contenidos dentro de (por ejemplo, encapsulados dentro de o recubiertos con) uno o más agentes que retrasan la liberación. Por ejemplo, la formulación de liberación de explosión retardada puede estar en la forma de una o más cápsulas que contienen lonafarnib y/o ritonavir. En otros casos, lonafarnib y/o ritonavir pueden estar en forma multiparticulada tal como gránulos, micropartículas (perlas) o nanopartículas, recubiertos con agentes que retrasan la liberación.

55 Las formulaciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias adecuadas para la administración oral son particularmente útiles en el tratamiento de afecciones crónicas y terapias en las que el paciente se autoadministra el fármaco. Sin embargo, como se señaló anteriormente, en algunos casos (que incluyen pero sin limitarse a infecciones agudas y afecciones potencialmente mortales, particularmente las que requieren hospitalización) las formulaciones intravenosas son convenientes, y la presente descripción también proporciona tales formulaciones. La descripción proporciona formulaciones farmacéuticas en las que lonafarnib y/o ritonavir pueden formularse en preparaciones para inyección de acuerdo con esta descripción al disolverlos, suspenderlos o emulsificarlos en un disolvente acuoso o no acuoso, tales como aceites vegetales u otro similar, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizadores y conservantes. Las formas de dosificación unitaria para inyección o administración intravenosa pueden comprender en una composición como una solución en agua estéril, solución salina

normal u otro portador farmacéuticamente aceptable. Las cantidades adecuadas del ingrediente farmacéutico activo para las formas de dosis unitarias de lonafarnib y/o ritonavir se proporcionan en la presente.

#### VI. Kits y empaques

Lonafarnib, ritonavir y opcionalmente uno o más agentes modificadores del GI, usados en el tratamiento de pacientes con HDV, pueden administrarse en un empaque farmacéutico a los pacientes con HDV. Dicho empaque está destinado a mejorar la conveniencia y el cumplimiento del paciente con el plan de tratamiento. Típicamente el empaque comprende papel (cartón) o plástico.

En un caso, el empaque de suministro comprende lonafarnib y ritonavir en dosis con eficacia terapéutica, definidas, en combinación en una sola forma de dosificación unitaria o como dosis unitarias separadas. La dosis de cada fármaco (por ejemplo, en mg) y la forma de la dosis unitaria (por ejemplo, tableta, cápsula, liberación inmediata, liberación retardada, etcétera) puede ser cualquiera de acuerdo con las recomendaciones en la presente.

En un enfoque el empaque incluye dosis adecuadas para la administración en múltiples días, tal como 1 semana o un mes. En un enfoque preferido, en paquetes para múltiples días las dosis (por ejemplo, tabletas) para cada administración (por ejemplo, una vez por día para la administración QD, dos veces por día para la administración BID, etcétera) se separan a partir de dosis para administrarse en días diferentes o en diferentes momentos.

En otro caso, el empaque comprende dosis con eficacia terapéutica, definidas, de lonafarnib, ritonavir, o una combinación de lonafarnib y ritonavir, y uno o más agentes modificadores del GI, que se combinan en un solo empaque, pero se segregan entre sí en compartimentos separados dentro de dicho empaque.

#### VII. Cotratamiento con interferón

La práctica médica actual para tratar una infección por HBV y/o una coinfección por HBV y HDV a veces emplea monoterapia con interferón alfa o interferón gamma (que incluye tratamiento con interferón-alfa-2b o un interferón pegilado, tal como Pegasys, comercializado por Roche, o PEG-Intron, comercializado por Merck) o terapia de combinación con interferón-alfa y un análogo de nucleótido o nucleósido, tal como adefovir (Hepsera®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-HBV®, Heptovir®, Heptodin®), telbivudina (Tyzeka®), tenofovir (Viread®) y ribavirina (tal como Rebetol® o Copegus®). De acuerdo con los métodos de la presente descripción, el lonafarnib se usa en combinación con uno de estos tratamientos estándar para tratar la infección por HDV (es decir, coinfección por HBV y HDV). En un caso, el lonafarnib se administra en combinación con otros agentes (tal como interferón alfa y ritonavir) en dosis de lonafarnib de 100 mg QD. En un caso, la descripción describe un método para el tratamiento de una infección por HDV mediante administración de al menos 100 mg de lonafarnib QD o BID en combinación con un interferón o ritonavir.

Por lo tanto, en un enfoque, el paciente que recibe lonafarnib (por ejemplo, lonafarnib en combinación con un refuerzo tal como ritonavir) también es tratado con interferón (por ejemplo, interferón-a). En algunos casos, tanto lonafarnib como interferón-a se administran al paciente, y la dosis de lonafarnib es al menos aproximadamente 50 mg BID o al menos o aproximadamente 75 mg BID o QD. En algunos casos la dosis de lonafarnib es 100 mg BID. En algunos casos, la administración de lonafarnib y el interferón-a es concurrente. En algunos casos, la administración de lonafarnib y el interferón-a es secuencial. En algunos casos, el interferón-a es interferón pegilado (de aquí en adelante, "Pegasys"). Por lo tanto, se contempla que los pacientes infectados con HDV que recibieron cotratamiento de lonafarnib-ritonavir también pueden ser tratados con un interferón.

La administración de lonafarnib en combinación con otros agentes, tal como interferón alfa y ritonavir (Norvir) proporciona un tratamiento eficaz a menores dosis y/o reducción de la frecuencia de dosificación. Esto, en algunos casos, el paciente se administra con lonafarnib, ritonavir e interferón-a. En algunos casos, el Pegasys se administra semanalmente. En algunos casos, el interferón pegilado (Pegasys) se administra a una dosis de 180 microgramos por semana. En estos casos, la dosificación de lonafarnib y el interferón continúa durante al menos 30 días, usualmente al menos aproximadamente 60 o incluso 90 días o más, que incluye 6 meses a un año o más. En un enfoque la administración continuará durante aproximadamente 30 días, más típicamente 30 o 60 días, y frecuentemente tanto como 6 meses, 9 meses y 12 meses. En algunos casos, la dosificación se interrumpirá después que los niveles del virus hayan disminuido a niveles indetectables durante un periodo de tiempo (tal como 1 a 3 meses o más).

#### Interferones

Sobre la base del tipo de receptor a través de los cuales señalizan, los interferones humanos se han clasificado en tres tipos principales. En diversos casos, un interferón de cualquiera de los tipos I-III se usa en combinación con lonafarnib para tratar una infección por HDV. Todos los IFN tipo I se unen a un complejo receptor específico de la superficie celular conocido como el receptor del IFN-alfa (IFNAR) que consiste en las cadenas de IFNAR1 e IFNAR2. Los interferones tipo I presentes en seres humanos son IFN-alfa, IFN-beta, IFN-épsilon e IFN-omega. Los IFN tipo II se unen al receptor del IFN-gamma (IFNGR) que consiste en cadenas de IFNGR1 e IFNGR2. El interferón tipo II en seres humanos es el IFN-gamma. El grupo de interferón recientemente clasificado como tipo III consiste en tres moléculas de IFN-lambda denominadas IFN-lambda1, IFN-lambda2 e IFN-lambda3 (denominadas además IL29, IL28A e IL28B, respectivamente).

Estos IFN señalizan a través de un complejo receptor que consiste en IL10R2 (además denominado CRF2-4) e IFNLR1 (además denominado CRF2-12).

5 Por lo tanto, la presente descripción proporciona terapias de combinación en las que un interferón-alfa o un interferón-lambda se usan en combinación con lonafarnib. Los términos "interferón-alfa" o "IFN- $\alpha$ " e "interferón-lambda" o "IFN- $\lambda$ " como se usan en la presente se refieren a una familia de polipéptidos relacionados que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y modulan la respuesta inmunitaria. El término "IFN- $\alpha$ " incluye IFN- $\alpha$  de origen natural; IFN- $\alpha$  sintético; IFN- $\alpha$  modificado (por ejemplo, IFN- $\alpha$  PEGilado, IFN- $\alpha$  glicosilado y similares); y análogos de IFN- $\alpha$  de origen natural o sintéticos. El término "IFN- $\alpha$ " también abarca IFN- $\alpha$  consenso. Por lo tanto, esencialmente cualquier IFN- $\alpha$  o IFN- $\lambda$  que  
10 tenga propiedades antivirales, como se describen para el IFN- $\alpha$  de origen natural, puede usarse en las terapias de combinación de esta descripción.

Los interferones adecuados para los propósitos de esta descripción incluyen, pero no se limitan a IFN- $\alpha$ -2a pegilado, IFN- $\alpha$ -2b pegilado, IFN consenso e IFN- $\lambda$ .

15 El término "IFN- $\alpha$ " abarca derivados de IFN- $\alpha$  que están modificados (por ejemplo, se modifican químicamente con respecto al péptido de origen natural) para alterar determinadas propiedades tales como el tiempo de vida media en suero. Como tal, el término "IFN- $\alpha$ " incluye IFN- $\alpha$  modificado con polietilenglicol ("IFN- $\alpha$  PEGilado"), y similares. El IFN- $\alpha$  PEGilado, y los métodos para producirlo, se analizan, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. núms. 5,382,657; 5,951,974; y 5,981,709. El IFN- $\alpha$  PEGilado abarca conjugados de PEG y cualquiera de las moléculas de IFN- $\alpha$  descritas anteriormente, que incluyen, pero sin limitarse a, PEG conjugado al interferón alfa-2a (Roferon, Hoffman La-Roche, Nutley, N.J.), interferón alfa-2b (Intron, Schering-Plough, Madison, N.J.), interferón alfa-2c (Berofor Alfa, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania); e interferón consenso como se definió por la determinación de una secuencia consenso de los interferones alfa de origen natural (Infergen®, InterMune, Inc., Brisbane, CA.).

25 Por lo tanto, en algunos casos de las terapias de combinación de esta descripción, el IFN- $\alpha$  se ha modificado con uno o más motivos de polietilenglicol, es decir, se ha pegilado. Dos formas de interferón pegilado, peginterferón alfa-2a (40 kD) (Pegasys, Hoffmann-La Roche) y peginterferón alfa-2b (12 kD) (PegIntron, Merck), están disponibles comercialmente, los cuales difieren en términos de sus perfiles farmacocinético, cinética viral, tolerabilidad, y por tanto, dosificación.

30 EL peginterferón alfa-2a (Pegasys) consiste en interferón alfa-2a (~20 kD) unido covalentemente a un polietilenglicol (PEG) ramificado de 40 kD. La porción de PEG se une en un sitio único a la porción de interferón alfa por medio de un enlace amida estable con una lisina. El peginterferón alfa-2a tiene un peso molecular aproximado de 60 000 daltons. La actividad biológica del peginterferón-alfa-2a deriva de su porción de interferón alfa-2a que tiene un impacto sobre las respuestas inmunitarias adaptativa e innata contra determinados virus. Este interferón alfa se une y activa a los receptores humanos de interferón de tipo 1 en hepatocitos lo que activa múltiples vías de transducción de señales intracelulares, que culminan en la expresión de genes estimulados por interferón que producen un conjunto de efectos antivirales, tales como bloqueo del a síntesis de proteínas virales e inducción de mutagénesis del ARN viral. En comparación con el interferón alfa-2a nativo, el peginterferón alfa-2a tiene una absorción sostenida, eliminación retardada. El peginterferón alfa-2a se usa como una dosis fija semanalmente. El peginterferón alfa-2a tiene una absorción relativamente constante después de la inyección y se distribuye principalmente en la sangre y los órganos.

45 El peginterferón alfa-2b (PegIntron) consiste en interferón alfa-2b unido covalentemente a un polietilenglicol (PEG) lineal de 12 kD. El peso molecular promedio de la molécula es aproximadamente 31 300 daltons. El peginterferón alfa-2b se compone predominantemente de especies monopegiladas (una molécula de PEG se une a una molécula de interferón), con solo una pequeña cantidad de especies dipegiladas. Se han identificado catorce sitios de unión a PEG diferentes en la molécula de interferón. La actividad biológica del peginterferón alfa-2b deriva de su porción de interferón alfa-2b, que tiene un impacto sobre las respuestas inmunitarias adaptativa e innata contra determinados virus. Este interferón alfa se une y activa a los receptores humanos de interferón de tipo 1 en hepatocitos lo que activa múltiples vías de transducción de señales intracelulares, que culminan en la expresión de genes estimulados por interferón que producen un conjunto de efectos antivirales, tales como bloqueo del a síntesis de proteínas virales e inducción de mutagénesis del ARN viral. En comparación con el interferón alfa-2b nativo, el peginterferón alfa-2b tiene absorción sostenida, eliminación retardada y un tiempo de vida media prolongado. El peginterferón alfa-2b se usa como una dosis semanal en base al peso del paciente. El peginterferón alfa-2b tiene una absorción rápida y una distribución más amplia en el cuerpo.

55 La molécula de PEG de un polipéptido de IFN- $\alpha$  PEGilado se conjuga a una o más cadenas laterales de aminoácidos del polipéptido de IFN- $\alpha$ . En un caso, el IFN- $\alpha$  PEGilado contiene una porción de PEG en solo un aminoácido. En otro caso, el IFN- $\alpha$  PEGilado contiene una porción de PEG en dos o más aminoácidos, por ejemplo, el IFN- $\alpha$  contiene una porción de PEG unida a dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece o catorce residuos de aminoácidos diferentes. El IFN- $\alpha$  puede acoplarse directamente a PEG (es decir, sin un grupo enlazador) a través de un grupo amino, un grupo sulfhidrilo, un grupo hidroxilo, o un grupo carboxilo.

60 El interferón pegilado se ha usado en el manejo de HDV como una monoterapia, a pesar de que la eliminación del HDV no es más de un cuarto de los tratados por año. Una terapia de combinación proporcionada por esta descripción comprende administrar lonafarnib como se proporciona en la presente como un agente antiviral directo con un modulador inmunitario tal como interferón (opcionalmente en combinación con otros medicamentos antivirales). Los interferones  
65

ilustrativos incluyen los analizados anteriormente. En un caso de estas terapias de combinación, el interferón pegilado alfa-2a (Pegasys) se administra semanalmente en dosificaciones de 180 microgramos (mcg) o 135 mcg (usado para pacientes que reaccionan negativamente a las dosis mayores) por vía subcutánea (SQ). En otro caso de estas terapias de combinación, el interferón pegilado alfa-2b (PegIntron) se administra semanalmente en dosificaciones de 1,5 mcg/kg/sem SQ. En otros casos de estos métodos, los interferones alfa se usan de la siguiente manera: interferón consenso (Infergen) administrado a 9 mcg a 15 mcg SQ diariamente o tres veces por semana; interferón-alfa 2a recombinante administrado a 3 MIU a 9 MIU SQ administrado tres veces por semana; interferón-alfa 2b (Intron A) recombinante administrado 3 MIU a 25 MIU SQ administrado tres veces por semana; e interferón lambda pegilado (IL-28) administrado a 80 mcg a 240 mcg SQ semanalmente.

El término "IFN- $\alpha$ " también abarca IFN- $\alpha$  consenso. El IFN- $\alpha$  consenso (referido además como "CIFN" e "IFN-con" e "interferón consenso") abarca, pero no se limita a, las secuencias de aminoácidos designadas IFN-con1, IFN-con2 e IFN-con3 que se describen en las patentes de EE.UU. núms. 4,695,623 y 4,897,471; e interferón consenso como se definió por determinación de una secuencia consenso de interferones alfa de origen natural (por ejemplo, Infergen®, Three Rivers Pharmaceuticals, Warrendale, PA). IFN-con1 es el agente de interferón consenso en el producto de alfacon-1 Infergen®. El producto de interferón consenso Infergen® es referido en la presente por su nombre comercial (Infergen®) o por su nombre genérico (interferón alfacon-1). Las secuencias de ADN que codifican IFN-con pueden sintetizarse como se describe en las patentes mencionadas anteriormente u otros métodos estándar. En un caso, al menos un agente terapéutico adicional es CIFN.

El término IFN- $\lambda$  abarca IFN-lambda1, IFN-lambda2 e IFN-lambda3. Estas proteínas se conocen además como interleucina-29 (IL-29), IL-28A, e IL-28B, respectivamente. En conjunto, estas 3 citocinas comprenden el subconjunto tipo III de IFN. Son distintos de los IFN tipo I y tipo II por una serie de razones, que incluyen el hecho de que señalizan a través de un complejo receptor heterodimérico que es diferente de los receptores usados por los IFN tipo I o tipo II. Aunque los IFN tipo I (IFN-alfa/beta) y los IFN tipo III (IFN-lambda) señalizan por medio de distintos complejos receptores, activan la misma vía de señalización intracelular y muchas de las mismas actividades biológicas, que incluyen actividad antiviral, en una amplia variedad de células objetivo. El interferón lambda puede administrarse a cualquier dosis adecuada terapéuticamente, que incluye, sin limitación, 80, 120 o 180 mcg QW.

En diversos casos de las terapias de combinación de esta descripción, se usan polipéptidos de fusión que comprenden un IFN- $\alpha$  y un polipéptido heterólogo. Los polipéptidos de fusión de IFN- $\alpha$  adecuados incluyen, pero no se limitan a, Albuferon-alfa™ (un producto de fusión de albúmina humana e IFN- $\alpha$ ; Human Genome Sciences; véase, por ejemplo, Osborn y otros, 2002, J. Pharmacol. Exp. Therap. 303:540-548). Las formas de IFN- $\alpha$  por barajado de genes también son adecuadas para usar en los presentes métodos. Véase, por ejemplo, Masci y otros, 2003, Curr. Oncol. Rep. 5:108-113. Otros interferones adecuados incluyen Multiferon (Viragen), Medusa Interferon (Flamel Technology), Locteron (Octopus) y Omega Interferon (Intarcia/Boehringer Ingelheim).

Por lo tanto, en diversos casos, lonafarnib se dosifica en combinación con un interferón para tratar una infección por HDV de acuerdo con la invención. En diversos casos, el interferón es IFN-alfa 2a pegilado o IFN-alfa 2b pegilado. Las dosis adecuadas de lonafarnib/IFN-alfa 2a pegilado son 100 mg BID/180 mcg QW. Las dosis adecuadas de lonafarnib/IFN-alfa 2b pegilado son 100 mg BID/1,5 mcg/kg de peso del paciente QW.

#### VIII. Otras terapias antivirales

Se contempla que los pacientes infectados con HDV que recibieron cotratamiento de lonafarnib-ritonavir también pueden ser tratados con otros agentes antivirales tales como nucleósidos y análogos de nucleótidos, compuestos usados para tratar infecciones por HBV, y otros agentes.

#### Nucleósidos y análogos de nucleótidos

Los análogos de nucleótidos o nucleósidos antivirales que pueden usarse en combinación con el cotratamiento de lonafarnib-ritonavir descrito en la presente incluyen por ejemplo adefovir (Hepsera®), entecavir (Baraclude®), lamivudina (Epivir-HBV®, Heptovir®, Heptodin®), telbivudina (Tyzeka®), tenofovir (Viread®) y ribavirina (tal como Rebetol® o Copegus®).

#### Compuestos usados para tratar el HBV

En diversas terapias de combinación de esta descripción, para el tratamiento de HDV, lonafarnib se combina con un medicamento antiviral dirigido contra HBV. Los medicamentos anti-HBV que están aprobados actualmente, con la excepción de los interferones, inhiben la transcriptasa inversa y son análogos de nucleósidos o nucleótidos. Estos medicamentos, aunque son eficaces contra HBV, no son eficaces contra HDV ya que no disminuyen HBsAg, que el HDV necesita para replicarse; sin embargo, cuando se usan en las terapias de combinación de esta descripción, pueden lograrse mejores resultados de los pacientes. Actualmente los medicamentos anti-HBV aprobados incluyen: interferón alfa (Intron A®), interferón pegilado (Pegasys®), lamivudina (Epivir-HBV®, Zeffix®, o Heptodin®), adefovir dipivoxil (Hepsera®), entecavir (Baraclude®), telbivudina (Tyzeka®, Sebivo®), clevudina (Corea/Asia), tenofovir (Viread®). Truvada®, que es una combinación de tenofovir y emtricitabina, todavía no está aprobado pero se ha demostrado que es

eficaz en reducir los títulos virales de HBV en los primeros ensayos clínicos y es útil en las terapias de combinación de esta descripción.

Otros compuestos terapéuticos

5 Otros compuestos terapéuticos que pueden administrarse con efecto beneficioso a un paciente infectado con HDV que recibe tratamiento de acuerdo con esta descripción incluyen un análogo de nucleósido o nucleótido; una tiazolida; un inhibidor de proteasas; un inhibidor de polimerasa; un inhibidor de helicasa; un antagonista del receptor de tipo toll 7 y/o 9 Clase C CpG; un disruptor de la hélice anfipática o inhibidor de NS4B; una estatina u otro inhibidor de la HMG CoA reductasa; un inmunomodulador; un antiinflamatorio; un segundo inhibidor de la prenilación; un inhibidor de la ciclofilina; y un inhibidor de la alfa-glucosidasa.

Otros módulos terapéuticos

15 El cotratamiento de lonafarnib-ritonavir oral puede ser un módulo en el transcurso de las terapias para la eliminación rápida y completa de una infección por HDV. Por lo tanto, los regímenes de tratamiento descritos en la presente pueden ser precedidos o seguidos por terapias complementarias.

20 Como un ejemplo, algunos pacientes pueden beneficiarse de una infusión IV inicial de lonafarnib para lograr altos niveles en sangre del fármaco rápidamente, dichos niveles pueden sostenerse mediante infusión(es) IV continua(s) o periódica(s) durante algún periodo (de uno a unos pocos días o quizás una semana) antes que un paciente comience las terapias orales descritas más específicamente en la presente. En estas modalidades, un paciente puede ser infundido con el fármaco para lograr la eficacia terapéutica asociada con niveles séricos logrados con administración de 200 mg BID (y dosis mayores). La administración IV se realiza bajo el cuidado de un médico u otro profesional médico entrenado (por ejemplo, en un hospital), con la terapia profiláctica y el seguimiento para evitar o mejorar los EA asociados con la dosificación oral en las dosis altas o para suspender la administración IV, en caso de ser necesario. En otros casos, las infusiones subcutáneas para proporcionar una forma de depósito del fármaco que mantiene niveles terapéuticamente eficaces en sangre del fármaco durante algunos días o semanas pueden usarse para lograr los mismos resultados terapéuticamente eficaces como los descritos en la presente para la terapia oral.

30 IX. Uso de Cobicistat como agente de refuerzo

Si bien el ritonavir es el inhibidor de CYP3A4 más ampliamente utilizado, los descubrimientos descritos en la presente permiten la práctica del tratamiento en combinación del lonafarnib con inhibidores de CYP3A4. En una alternativa, la descripción proporciona casos, como se describe en otra parte en la presente, en que el agente de refuerzo farmacocinético cobicistat se usa en combinación con lonafarnib en lugar de ritonavir.

40 El cobicistat (comercializado con el nombre comercial Tybost® por Gilead Sciences) es otro potente inhibidor de CYP3A. Al igual que ritonavir, "refuerza" los niveles en sangre de otros sustratos de esta enzima pero, a diferencia del ritonavir, no tiene actividad antiviral. Además, aunque tiene un efecto pronunciado en el sistema enzimático (CYP3A) responsable de descomponer determinados fármacos, no afecta otros sistemas enzimáticos que usan muchos otros medicamentos que pueden contribuir a numerosas interacciones farmacológicas potencialmente dañinas. El cobicistat es útil en las terapias de combinación de la descripción en su dosis aprobada o en cualquier dosis menor en combinación con lonafarnib en cualquier dosis y frecuencia de dosificación descritas en la presente.

45 En un caso, la descripción contempla el tratamiento de pacientes con HDV mediante el uso de los métodos y las composiciones descritos en la presente, excepto el uso de un agente de refuerzo diferente de ritonavir. En un caso el agente de refuerzo es cobicistat. En algunos casos, se usa una dosis menor de cobicistat (por ejemplo, 50 mg QD o 50 mg BID).

50 La tabla 4 ilustra, sin limitación, cuatro esquemas de dosificación ilustrativos (A-D) para cotratamiento con lonafarnib-cobicistat. El cobicistat es útil en las terapias de combinación de la descripción en su dosis aprobada o en cualquier dosis menor en combinación con lonafarnib en cualquier dosis y frecuencia de dosificación descritas en la presente. En casos alternativos el cobicistat se administra a una dosis menor (por ejemplo, 75 mg) y/o más frecuente (por ejemplo, BID).

55 Tabla 4

	A	B	C	D
Dosis de lonafarnib	75 mg BID	50 mg BID	50 mg QD	75 mg QD
Dosis de cobicistat	150 mg QD	150 mg QD	150 mg QD	150 mg QD

60 En otro caso el cobicistat (Tybost®) se administra a 150 mg una vez al día. En un caso, lonafarnib puede ser dosificado a 100 mg QD, 100 mg BID, opcionalmente en combinación con interferón como se describió anteriormente.

**X. EJEMPLOS**

Ejemplo 1. Tratamiento de los pacientes con HDV con 100 mg de lonafarnib administrado BID

5 (útil para comprender la invención)

Este ejemplo demuestra la eficacia de lonafarnib para reducir los niveles de ARN del HDV en pacientes con HDV crónica. Los ocho pacientes del Grupo 1 (todos con HDV crónica) se trataron de la siguiente manera: Seis pacientes (pacientes 1, 2, 4, 5, 6 y 8) con hepatitis delta crónica (HDV) se trataron con lonafarnib y 2 pacientes (pacientes 3 y 7) se administraron con placebo durante un tiempo de veintiocho días. Los 6 pacientes en el grupo de tratamiento activo se dosificaron a 100 mg BID (administrado oralmente) durante 28 días. El cambio medio en los niveles de ARN del HDV desde el valor inicial al nadir en el grupo de tratamiento activo con lonafarnib fue -0,74 log de copias de ARN del HDV/ml y en el grupo placebo fue -0,24 log de copias de ARN del HDV/ml.

15 Los pacientes 4, 5, 6 y 8 fueron sensibles a la terapia, según se definió por mayor o igual que una disminución de 0,5 log de copias de ARN del HDV/ml en los niveles séricos cuantitativos de ARN del HDV desde el valor inicial al nadir durante el tratamiento activo. Véase la tabla 5 (que muestra el cambio en la carga viral de ARN del HDV para cada paciente, durante el tratamiento y posterior al tratamiento) y la Figura 1 (que muestra el curso temporal de los niveles de log de copias de ARN del HDV/ml de los pacientes 4, 5 y 6). El cambio en los niveles de ARN del HDV del paciente 4 desde el valor inicial hasta el final del tratamiento (EOT) fue -1,34 log de copias de ARN del HDV/ml. El cambio en los niveles de ARN del HDV del paciente 5 desde el valor inicial al EOT fue - 0,82 log de copias de ARN del HDV/ml. El cambio en los niveles del paciente 6 de ARN del HDV desde el valor inicial al EOT fue -1,41 log de copias de ARN del HDV/ml.

Tabla 5

25

100 mg BID de monoterapia con lonafarnib Valor inicial vs EOT en Tratamiento vs Post								
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 8	Paciente 3	Paciente 7
Dosis de lonafarnib (mg BID)	100	100	100	100	100	100	Placebo	Placebo
Valor inicial del compuesto (log de copias/ml)	7.33	8.08	7.77	8.59	8.78	7.19	7.29	8.33
Cambio en log del valor inicial con respecto a EOT	-0.20	-0.19	-1.34	-0.82	-1.41	-0.46	-0.29	-0.14
Cambio en log del valor inicial con respecto a post-FU	-0.10	+0.27	-0.16	-0.43	-1.63	+0.20	-0.10	-0.13

30

35

40

La carga viral de ARN del HDV se correlaciona con las concentraciones plasmáticas de lonafarnib.

45

La Figura 2 ilustra la correlación entre los niveles plasmáticos de lonafarnib y la carga viral. Los pacientes con mayores niveles plasmáticos de lonafarnib experimentaron mayores descensos en los títulos de ARN de HDV durante el tratamiento. Los niveles plasmáticos variaron entre 200 ng/ml y 1100 ng/ml durante el tratamiento.

50

*Rebote viral después del tratamiento*

Los pacientes 4, 5, y 6 mostraron un rebote viral o un aumento en los niveles séricos de ARN del HDV después que el tratamiento con lonafarnib se suspendió en el día 28. El nivel de ARN del HDV del paciente 4 aumentó 1,7 log de copias de ARN del HDV/ml después de la suspensión de lonafarnib. El nivel de ARN del HDV del paciente 5 aumentó 1,4 log de copias de ARN del HDV/ml después de la suspensión de lonafarnib. El nivel de ARN del HDV del paciente 6 aumentó después de la suspensión de lonafarnib. Los pacientes 4, 5 y 6 mostraron disminuciones posteriores en los niveles de ARN del HDV, comenzando aproximadamente 4-8 semanas después que el tratamiento con lonafarnib se suspendió, lo que se considera atribuible a la dinámica de virus a virus entre el ARN del HDV y el ADN del HBV.

55

60

Ejemplo 2. Tratamiento de pacientes con HDV con 200 mg y 300 mg de lonafarnib administrado BID

(útil para comprender la invención)

Seis sujetos humanos que se sabía que estaban infectados con HDV, como se documenta por los títulos virales iniciales de ARN del HDV en el intervalo de 5,8 log de copias de ARN del HDV/ml a 8,78 log de copias de ARN del HDV/ml, se trataron con lonafarnib en dosis de 200 mg BID o 300 mg BID durante un periodo de 84 días.

65

## Efecto del tratamiento en 28 días

Al final de los 28 días de tratamiento, el cambio medio en la carga viral en los seis sujetos desde el valor inicial hasta el día 28 fue -1,63 log de copias/ml para el grupo de 200 mg BID y -2,00 log de copias/ml para el grupo de 300 mg BID. Véase la tabla 6 y la Figura 3.

Tabla 6

	300 mg BID de lonafarnib			200 mg BID de lonafarnib		
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Valores iniciales de la carga viral de ARN del HDV (log de copias/ml)	5.8	7.7	7.66	8.78	6.06	8.19
$\Delta$ log Valor inicial en el día 28	-1.95	-1.97	-2.07	-1.85	-1.06	-1.98

Los resultados en el Día 28 demostraron una eficacia superior del esquema de administración de 200 mg BID y 300 mg BID en comparación con el esquema de administración de 100 mg BID. Sin embargo, se requiere de una eficacia adicional para un beneficio terapéutico significativo. Sobre la base de los resultados del tratamiento de los pacientes con HDV con 200 mg y 300 mg de lonafarnib administrado BID, determinamos que las estrategias para lograr un beneficio terapéutico significativo incluyen continuar la administración durante al menos unos 30 días adicionales o unos 60 días adicionales o más en combinación con un agente de refuerzo. En algunos casos, el uso de un agente de refuerzo, solo o en combinación con un interferón, puede permitir que los pacientes logren un beneficio terapéutico significativo con una menor dosis de lonafarnib (por ejemplo, 100 mg QD o 100 mg BID) o una menor duración del tratamiento (por ejemplo, 30 días).

## Efecto del tratamiento durante 56-84 días

Cuando la dosificación de 200 mg BID y 300 mg BID continuó durante 56 días (los días 29-56 pueden referirse como Mes 2) y 84 días (los días 57-84 pueden referirse como Mes 3), el cambio en las cargas virales en los seis pacientes se estabilizó o aumentó con respecto a los niveles de carga viral a los 28 días. Esta ausencia de cambio o aumento en las cargas virales se atribuyó a la poca tolerancia gastrointestinal al lonafarnib. Estos seis pacientes no recibieron agentes modificadores del GI profilácticamente para mitigar los trastornos gastrointestinales. Es probable que el cumplimiento fuese poco para el tratamiento con lonafarnib a 200 mg BID y 300 mg BID en el mes 2 y el mes 3 (de los días 29-84) debido a la intolerancia del GI.

## Ejemplo 3. Tratamiento de combinación de pacientes con HDV con 100 mg BID de lonafarnib e interferón

(útil para comprender la invención)

Tres sujetos humanos que se sabía que estaban infectados con HDV, según se documentó por los títulos virales iniciales de ARN del HDV en el intervalo de 4,34 log de copias de ARN del HDV/ml a 5.15 log de copias de ARN del HDV/ml y los valores de ALT en el intervalo de 155-174 IU/L, se trataron con lonafarnib en dosis de 100 mg BID en combinación con Pegasys (interferón peg alfa-2a) 180  $\mu$ g por semana durante un periodo de 56 días (2 mes).

Al final de los 28 días, los títulos virales de ARN del HDV de los tres pacientes habían disminuido con respecto al valor inicial, en el intervalo de -1,04 log de copias de ARN del HDV/ml a una caída de -2,00 log de copias de ARN del HDV/ml del ARN de HDV, con una caída promedio en los tres sujetos de -1,8 log de copias de ARN del HDV/ml. Al final de los 56 días, todos los títulos virales de ARN del HDV de los tres pacientes continuaron disminuyendo con una disminución de la carga viral media de 3 log de copias/ml en el día 56. Además, los valores de ALT de los tres pacientes disminuyeron desde el valor inicial hasta el día 56, continuaron disminuyendo después que la terapia se detuvo, y se normalizó en dos de tres pacientes después de la semana 4 de cese del tratamiento. El límite superior de los valores normales de ALT se estima que es 40 U/L.

El cambio en la carga viral de ARN del HDV y los valores de ALT para cada paciente se tabula más abajo en la tabla 7.

Tabla 7

Lonafarnib 100 mg BID + PEG IFN 180 mcg QW								
Paciente	Log de copias de ARN del HDV/ml							ALT (U/L)*
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 7	Día 14	Día 28	Cambio	Día 1 al día 28 al día 56 hasta después de la sem 4**
1	5.15	5.28	4.98	4.32	4.04	3.64	-1.51	161→73→66→28
2	5.04	5.15	5.04	4.43	4.34	4.00	-1.04	174→144→69→55
3	4.34	4.15	4.04	4.04	2.34	2.34	-2.00	155→80→56→40

\*Límite superior de lo normal = 40 U/L  
 \*\*Después de la sem 4 se refiere al final de la primera semana después de terminar el tratamiento.

Estos resultados de carga viral demuestran una eficacia comparable al régimen de lonafarnib 200 mg BID y una eficacia superior con respecto al régimen de lonafarnib 100 mg BID y menos eventos adversos (EA) grado 2 en comparación con lonafarnib 200 mg BID.

Ejemplo 4. Tratamiento de combinación de los pacientes con HDV con 100 mg BID de lonafarnib y 100 mg de

QD Ritonavir

Tres sujetos humanos que se sabía que estaban infectados con HDV, según se documentó por los títulos virales iniciales de ARN del HDV en el intervalo de 5,14 log de copias de ARN del HDV/ml a 6,83 log de copias de ARN del HDV/ml y los valores de ALT de 84-195 U/L, se trataron con lonafarnib en dosis de 100 mg BID en combinación con ritonavir en dosis de 100 mg QD durante un periodo de 8 semanas, sustancialmente como se describe de cualquier otra manera en el ejemplo 1.

Al final de la semana 4, todos los títulos virales de ARN del HDV de los tres pacientes habían disminuido con respecto al valor inicial, en el intervalo de -1,71 log de copias de ARN del HDV/ml a una caída de al menos -2,76 log de copias de ARN del HDV/ml del ARN de HDV, con una caída promedio en los tres pacientes de -2,2 log de copias de ARN del HDV/ml. Al final de la semana 8, todos los títulos virales de ARN del HDV de los tres pacientes continuaron disminuyendo, donde los títulos virales del paciente 2 fueron indetectables. La disminución de la carga viral promedio en los tres pacientes en la semana 8 fue -3,2 log de ARN de HDV.

Además, todos los valores de ALT de los tres sujetos disminuyeron desde el valor inicial, en el intervalo de 35-50 U/L. El límite superior de lo normal para los valores de ALT se estima que es 40 U/L. Véase la tabla 8.

El cambio en la carga viral de ARN del HDV para cada paciente se tabula más adelante en la tabla 8 y se muestra en la Figura 5.

Tabla 8

100 mg de lonafarnib BID + 100 mg de ritonavir QD									
Paciente	Log de copias de ARN del HDV/ml								ALT (U/L)*
	Valor inicial	Sem 1	Sem 2	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 8	Cambio	Valor inicial a la Sem 4 a la Sem 8
1	6.34	4.96	4.40	4.63	4.48	4.18	3.97	-2.37	83→50→43
2	5.14	4.21	3.30	2.38	1.86	2.08	ND**	> -5	206→58→32
3	6.83	5.82	5.38	4.68	4.62	4.23	3.99	-2.84	72→35→43

\* Límite superior de lo normal = 40 U/L  
 \*\*Por debajo del límite de detección.

Estos resultados demuestran una eficacia superior en comparación con la monoterapia con lonafarnib 200 mg BID y 300 mg BID y por encima del tratamiento de combinación de 100 mg BID de lonafarnib y Pegasys (interferón peg alfa-2a) 180 µg por semana. Además, se observaron menos EA grado 2 en comparación con lonafarnib 200 mg BID. Véase la tabla 9.

Tabla 9

	N=3				N=3				N=3				N=3			
	LNF 200 mg BID				LNF 300 mg BID				LNF 100 mg BID RTN 100 mg QD				LNF 100 mg BID PEG IFN 180 mcg QW			
Grado	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Náuseas		✓				✓			✓					✓		
Diarrea		✓				✓				✓			✓			
Fatiga		✓				✓				✓				✓		
Pérdida de peso		✓				✓			✓				✓			
Anorexia		✓				✓				✓				✓		

Tabla 10

Concentraciones séricas medias (ng/ml)				
	N=3		N=3	
	LNF 200 mg BID		LNF 300 mg BID	
			LNF 100 mg BID RTN 100 mg QD	
			Peg IFN 180 mcg QW	
Día 7	2555		2994	
Día 14	2959		1548	
Día 21				
Día 28	2771		1984	
Día 35			2860	
Día 42			3633	
Día 56	1656		2032	
Día 84	443		977	

Ejemplo 5. Tratamiento de los pacientes con HDV con Lonafarnib y Ritonavir

El ejemplo describe el efecto anti-HDV de la terapia de combinación de lonafarnib y ritonavir. Ocho pacientes con infección crónica por HDV se trataron con cuatro combinaciones de dosis diferentes de lonafarnib y ritonavir (administrados oralmente) durante 84 días en los regímenes resumidos en la tabla 10.

Resultados

Los cambios en los niveles de ARN del HDV de los pacientes desde el valor inicial como un resultado de la terapia de combinación con lonafarnib y ritonavir se resumen en la tabla 11.

Tabla 11

Cotratamiento de lonafarnib-ritonavir									
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	
5	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	Grupo 4			
10	Dosis de lonafarnib		100 mg BID		100 mg BID	100 mg QD	150 mg QD		
	Dosis de ritonavir		100 mg QD		50 mg BID	100 mg QD	100 mg QD		
15	Cambio en log de VL del valor inicial al nadir	-2.32	-3.37	-2.37	-1.99	-2.05	-2.12	-1.45	-1.39
	Cambio en log de VL del valor inicial al día 28	-2.32	-2.45	-2.37	-1.94	na	-2.01	-1.39	-1.39
20	Cambio en log de VL del valor inicial al día 56	-1.56	-2.23	-1.79	-1.20	-1.58	-1.61	-1.00	-0.70
	Cambio en log de VL del valor inicial al día 84*	-1.47	-0.61	1.09	-0.62	-2.05	-2.00	-0.71	0.21
25	Concentración sérica de LNF en la semana 4 (ng/ml)	3101	4827	3474	4580	No hay datos	1411	1198	2042
	Concentración sérica de LNF en la semana 8 (ng/ml)	1678	1484	3070	2969	1502	1662	1475	3139
30	Concentración sérica de LNF en la semana 12 (ng/ml)	1243	0	2377	423	1337	1807	1727	0
*Véase la tabla 11 para el análisis de las reducciones de la dosis en las semanas 7-12									

35 Los cursos temporales que muestran cambios en los niveles de ARN del HDV en los pacientes 1-8 hasta el Día 28, Día 56 y Día 84 se muestran en las figuras 6A.1, 6A.2, 6A.3, respectivamente (cambio con respecto a un valor inicial normalizado). El cambio medio en log de la carga viral es -1,89 después del Día 28, -1,86 después del Día 56 y -1,62 después del Día 84. Los puntos nadir se alcanzan entre la semana 4 a 6, después que VL se estabiliza o en algunos casos, se eleva ligeramente. El grupo 4 puede haber alcanzado un punto de absorción saturable, lo que sugiere que se prefiere una menor dosis de lonafarnib.

45 Los grupos 1 y 2 mantuvieron la C<sub>mín</sub> más alta. Estos dos grupos tienen lo mismo lonafarnib BID (Grupo 1) o ritonavir BID (Grupo 2). Esto sugiere que dosis mayores o más frecuente de ritonavir pueden ser beneficiosas, tal como BID. **La Figura 10** ilustra que la dosificación QD de ritonavir (como se muestra en el gráfico) proporciona concentraciones séricas de LNF que están en el intervalo de 2500-3500 ng/ml. El aumento de la dosificación de ritonavir a BID en los pacientes puede lograr mayores concentraciones séricas de lonafarnib de > 5000 ng/ml.

50 La correlación de niveles séricos crecientes de lonafarnib con niveles decrecientes de ARN de HDV en pacientes infectados por hepatitis delta tratados con un cotratamiento de lonafarnib-ritonavir se ejemplifica en el paciente 2 (Figura 7) y el paciente 8 (Figura 8). Los pacientes con niveles séricos de lonafarnib por debajo de 2000 ng/ml, por ejemplo en el paciente 8, es probable que tengan menores disminuciones de la carga viral (< 1,5 log de ARN de HDV) en comparación con los pacientes con niveles de lonafarnib cercanos o mayores que 5000 ng/ml (> 2 log de ARN de HDV).

55 Efectos adversos

60 La tabla 12 resume los eventos adversos de los pacientes durante las primeras 6 semanas de tratamiento, y muestra que el 75 % de los pacientes en el estudio (seis de ocho pacientes) requirió al menos una reducción de la dosis en las semanas 7-10. Las reducciones de la dosis frecuentemente produjeron un aumento o estabilización en los niveles de ARN del HDV.

Tabla 12

Reducciones de la dosis de lonafarnib en pacientes con efectos secundarios

Paciente	Reducción de la dosis de lonafarnib	Eventos adversos de pacientes LOWR2 en el transcurso del tratamiento de seis semanas
1	Reducción de la dosis en la "semana 7" de 100 mg BID a 100 mg QD	Diarrea y fatiga severa
2	Reducción de la dosis en la "semana 7" de 100 mg BID a 50 mg (am) +100 mg (pm)	Diarrea. Fatiga y anorexia insoportable
3	Reducción de la dosis en la "semana 8" de 100 mg BID a 150 QD	Diarrea 2-3 veces en una semana (5-6 veces por día), anorexia, fatiga
4	Reducción de la dosis en la "semana 8" de 100 mg BID a 150 mg QD	Anorexia severa, boca seca, diarrea 2-3 días por semana
5	Reducción de la dosis en la "semana 7" de 100 mg QD a 50 mg QD	Diarrea 2 días por semana, 3-4 movimientos intestinales por día, anorexia y vómitos, fatiga
6	No hubo reducciones de la dosis	Náuseas (moderada), diarrea (rara)
7	No hubo reducciones de la dosis	Diarrea continuada (7-8 veces por día), anorexia (moderada)
8	Reducción de la dosis en la "semana 10" de 150 mg QD a 100 mg QD	Diarrea 20 veces por día, anorexia leve y náuseas, fatiga severa

La dosis de lonafarnib se redujo en 6 de 8 pacientes (pacientes 1, 2, 3, 4, 5, 8) debido a efectos secundarios. Las reducciones de la dosis se correlacionaron con la estabilización o el aumento de la carga viral. Tres de ocho pacientes usaron lomotil y ondansetrón (comenzando en la semana 4). De los tres, dos no necesitaron reducción de la dosis de lonafarnib.

Ejemplo 6

Este ejemplo profético describe el tratamiento de la infección por HDV mediante administración de lonafarnib 50 mg QD + Ritonavir 100 mg QD. Un paciente infectado con HDV se autoadministra el siguiente régimen diariamente durante 90-180 días:

Lonafarnib 50 mg QD  
Ritonavir 100 mg QD

Durante el transcurso del tratamiento los niveles séricos de lonafarnib y la carga viral de HDV del paciente se determinan periódicamente. Después de 90 días de tratamiento la carga viral del paciente se reduce sobre el valor inicial.

Ejemplo 7

Este ejemplo profético describe el tratamiento de la infección por HDV mediante administración de lonafarnib 50 mg BID + Ritonavir 50 mg BID. Un paciente infectado con HDV se autoadministra el siguiente régimen diariamente durante 90-180 días:

Lonafarnib 50 mg BID  
Ritonavir 50 mg BID  
Ondansetrón 8 mg BID  
Lomotil 5 mg BID  
Famotidina 20 mg BID.

Durante el transcurso del tratamiento los niveles séricos de lonafarnib y la carga viral de HDV del paciente se determinan periódicamente. Después de 90 días de tratamiento la carga viral del paciente se reduce sobre el valor inicial.

Ejemplo 8

Este ejemplo profético describe el tratamiento de la infección por HDV mediante administración de lonafarnib 75 mg QD + Ritonavir 100 mg QD. Un paciente infectado con HDV se autoadministra el siguiente régimen diariamente durante 90-180 días:

5 Lonafarnib 75 mg QD  
Ritonavir 100 mg QD  
Ondansetrón 8 mg BID  
Lomotil 5 mg BID  
Famotidina 20 mg BID.

10

Durante el transcurso del tratamiento los niveles séricos de lonafarnib y la carga viral de HDV del paciente se determinan periódicamente. Después de 90 días de tratamiento la carga viral del paciente se reduce sobre el valor inicial.

Ejemplo 9

15

Este ejemplo profético describe el tratamiento de la infección por HDV mediante administración de lonafarnib 75 mg BID + Ritonavir 50 mg BID. Un paciente infectado con HDV se autoadministra el siguiente régimen diariamente durante 90-180 días:

20 Lonafarnib 75 mg BID  
Ritonavir 50 mg BID  
Ondansetrón 8 mg BID  
Lomotil 5 mg BID\*  
Famotidina 20 mg BID  
25 Omeprazol 20 mg BID  
\*titulación para la dosis

30

Durante el transcurso del tratamiento los niveles séricos de lonafarnib y la carga viral de HDV del paciente se determinan periódicamente. Después de 90 días de tratamiento la carga viral del paciente se reduce sobre el valor inicial.

Cada una de las especies y los agrupamientos subgenéricos más estrechos que caen dentro de la descripción genérica también forman parte de la descripción. Además, cuando las características o aspectos de la descripción se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que la descripción también se describe de ese modo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush.

35

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Lonafarnib y ritonavir para usar en el tratamiento de una infección por virus de hepatitis delta (HDV) en un paciente humano, en donde el lonafarnib y el ritonavir se administran oralmente al paciente como un cotratamiento.
2. Lonafarnib y ritonavir para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el lonafarnib se administra oralmente a una dosis diaria total en el intervalo de 50 mg a 150 mg y el ritonavir se administra oralmente a una dosis diaria total en el intervalo de 100 mg a 200 mg.
- 10 3. Lonafarnib y ritonavir para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el lonafarnib se administra oralmente a una dosis de 50 mg BID y el ritonavir se administra oralmente a una dosis de 100 mg BID.
- 15 4. Lonafarnib y ritonavir para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el lonafarnib y el ritonavir se administran al paciente como un cotratamiento durante al menos 90 días.
5. Lonafarnib y ritonavir para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el lonafarnib y el ritonavir se administran como (i) formas de dosis unitarias separadas de lonafarnib y ritonavir que se administran aproximadamente al mismo tiempo; o (ii) una forma de dosis unitaria única.
- 20 6. Lonafarnib y ritonavir para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el paciente se administra además con interferón, preferentemente en donde el interferón es interferón alfa o interferón lambda, con mayor preferencia en donde el interferón alfa es interferón pegilado alfa-2a.
- 25 7. Lonafarnib y ritonavir para usar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el interferón es interferón lambda o interferón pegilado alfa-2a y se administra a una dosis de 180 µg QW.
8. Lonafarnib y ritonavir para usar de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el interferón es interferón lambda y se administra a una dosis de 120 µg QW.
- 30 9. Lonafarnib y ritonavir para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el paciente se administra además con uno o más agentes modificadores gastrointestinales.
- 35 10. Lonafarnib para usar en el tratamiento, mediante administración oral, de una infección por virus de hepatitis delta (HDV) en un paciente humano, en donde el paciente, además, se administra oralmente con ritonavir como un cotratamiento.
- 40 11. Lonafarnib para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el lonafarnib se administra oralmente a una dosis diaria total en el intervalo de 50 mg a 150 mg y el ritonavir se administra oralmente a una dosis diaria total en el intervalo de 100 mg a 200 mg.
- 45 12. Lonafarnib para usar de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la dosis diaria total de lonafarnib es 100 mg.
13. Lonafarnib para usar de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en donde el lonafarnib se administra oralmente a una dosis de 50 mg BID y el ritonavir se administra oralmente a una dosis de 100 mg BID.
- 50 14. Lonafarnib para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde el lonafarnib y el ritonavir se administran al paciente como un cotratamiento durante al menos 90 días.
15. Lonafarnib para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde el lonafarnib y el ritonavir se administran como (i) formas de dosis unitarias separadas de lonafarnib y ritonavir que se administran aproximadamente al mismo tiempo; o (ii) una forma de dosis unitaria única.
- 55 16. Lonafarnib para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en donde el paciente se administra además con interferón, preferentemente en donde el interferón es interferón alfa o interferón lambda, con mayor preferencia en donde el interferón alfa es interferón pegilado alfa-2a.
17. Lonafarnib para usar de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el interferón es interferón lambda o interferón pegilado alfa-2a y se administra a una dosis de 180 µg QW.
- 60 18. Lonafarnib para usar de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el interferón es interferón lambda y se administra a una dosis de 120 µg QW.

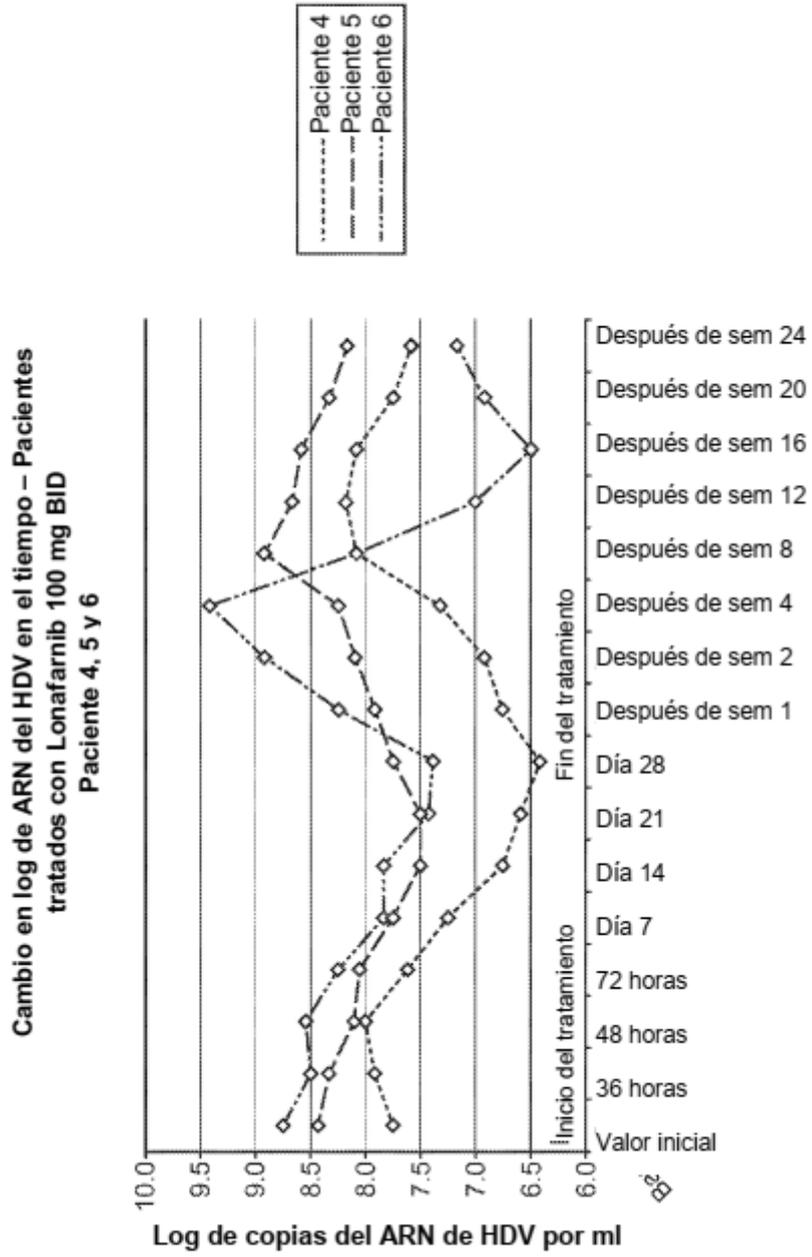


Figura 1

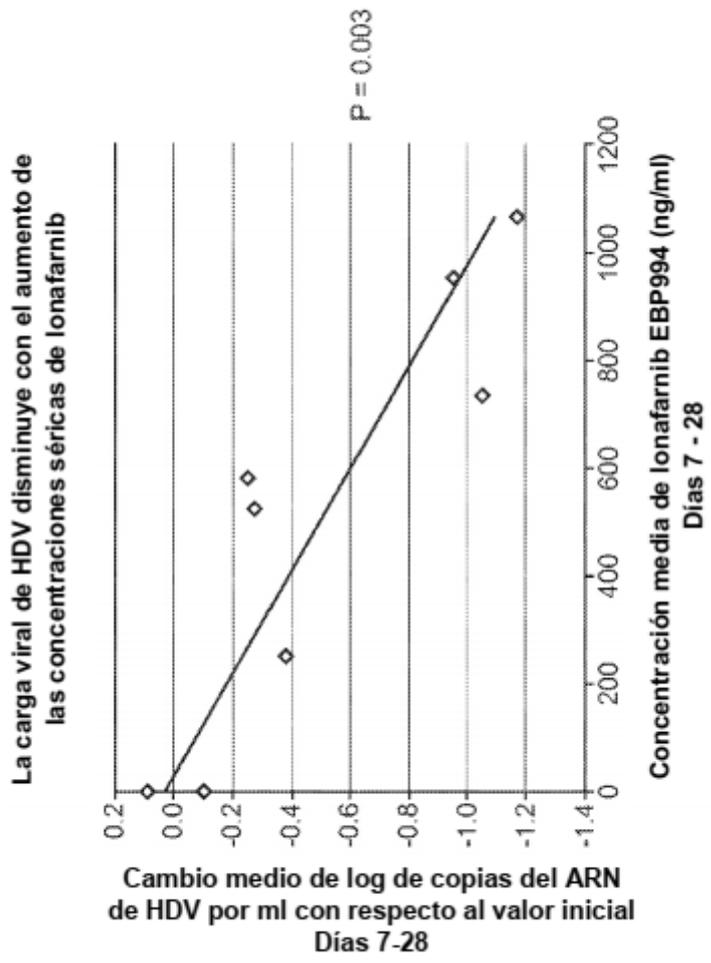


Figura 2

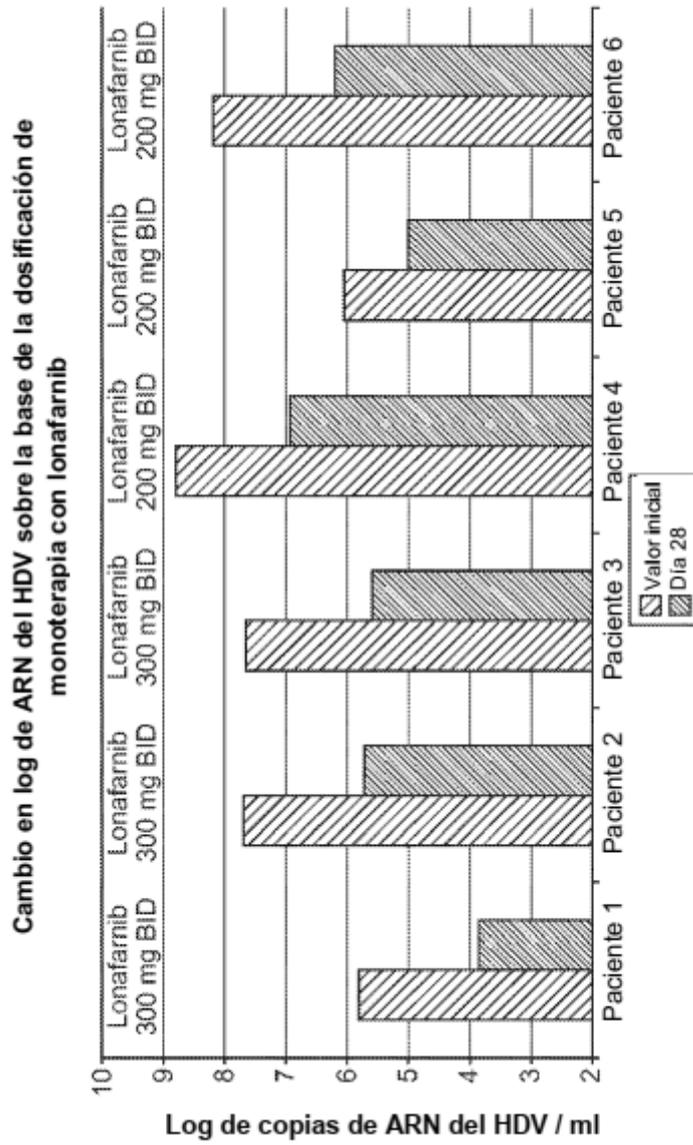


Figura 3

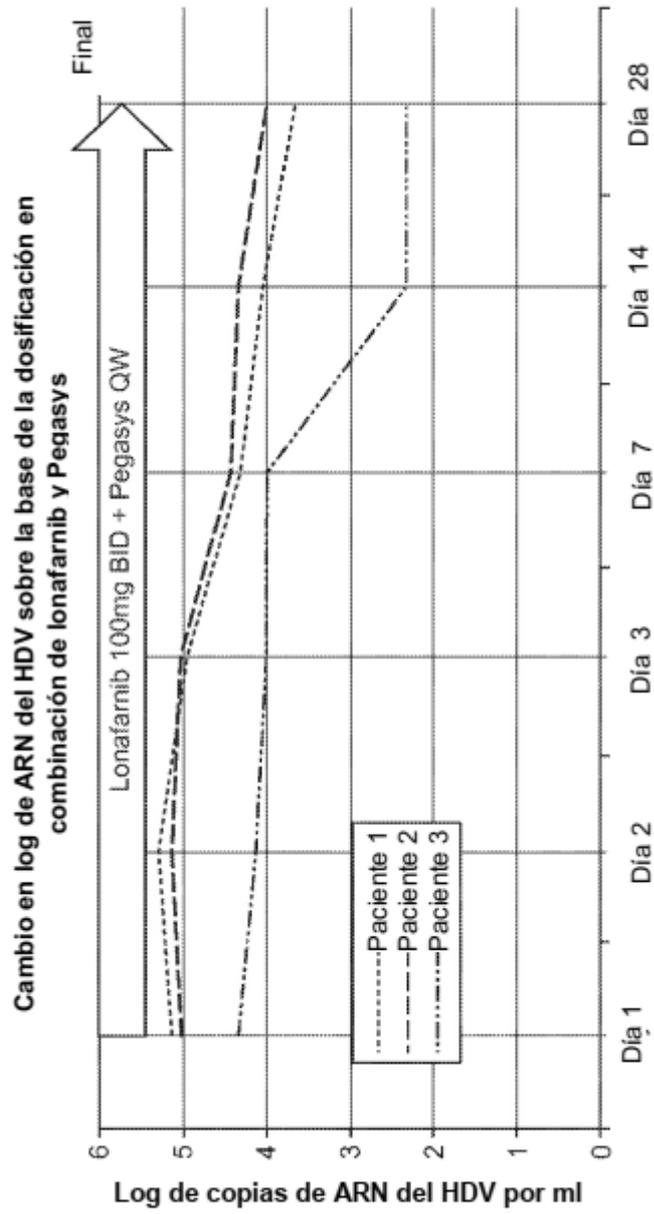


Figura 4

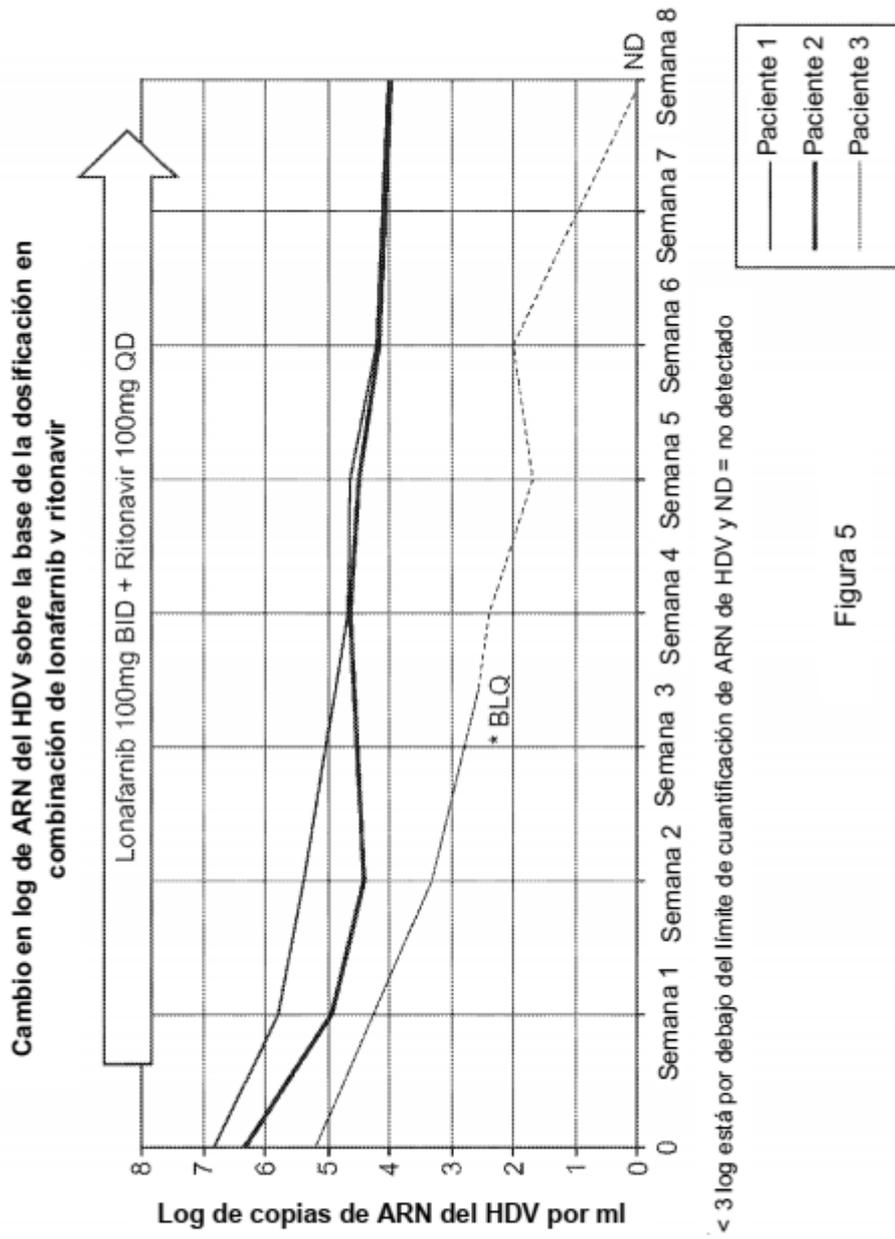


Figura 5

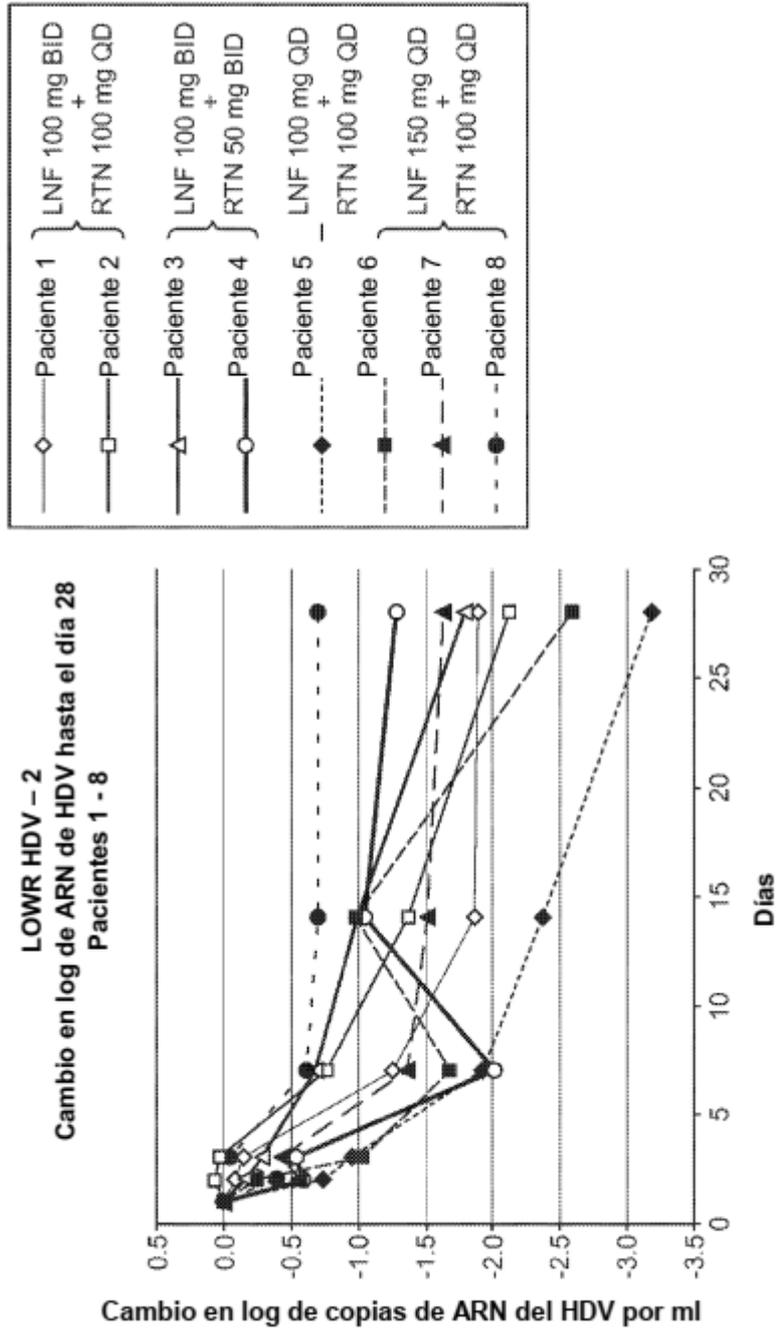


Figura 6A

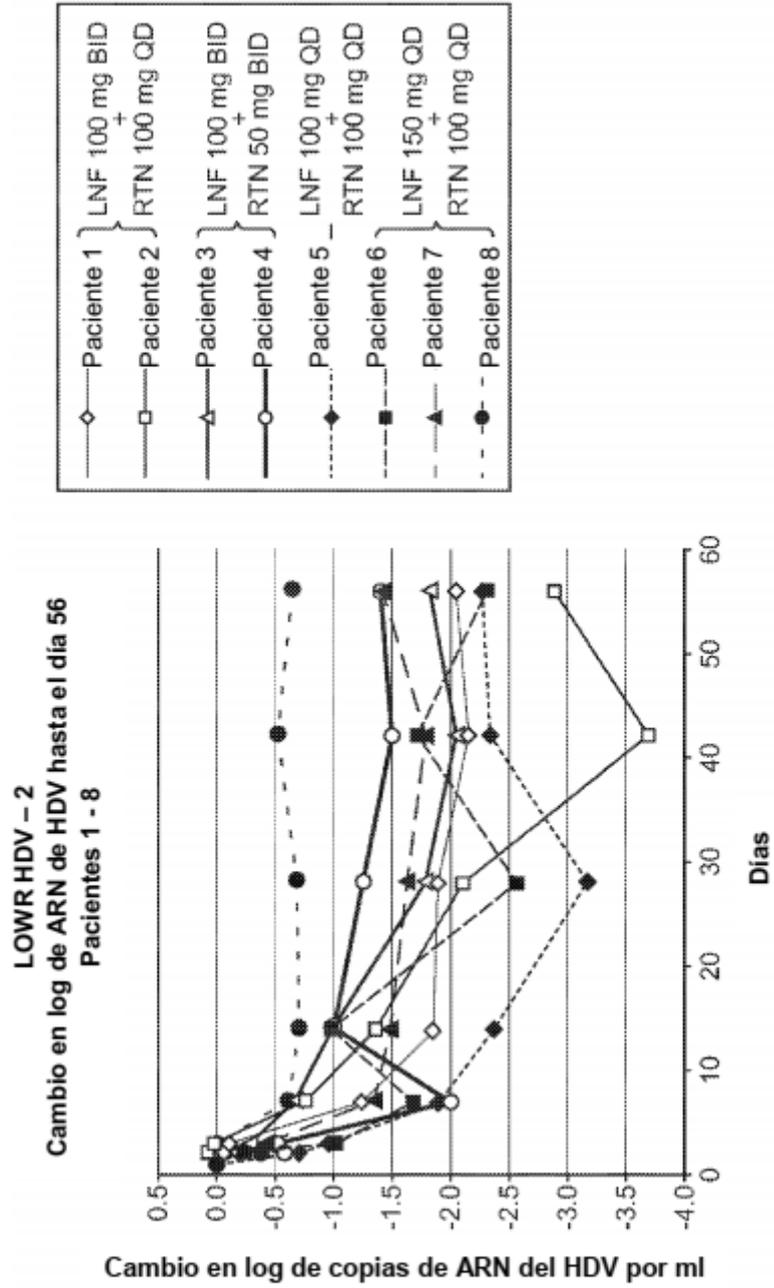


Figura 6B

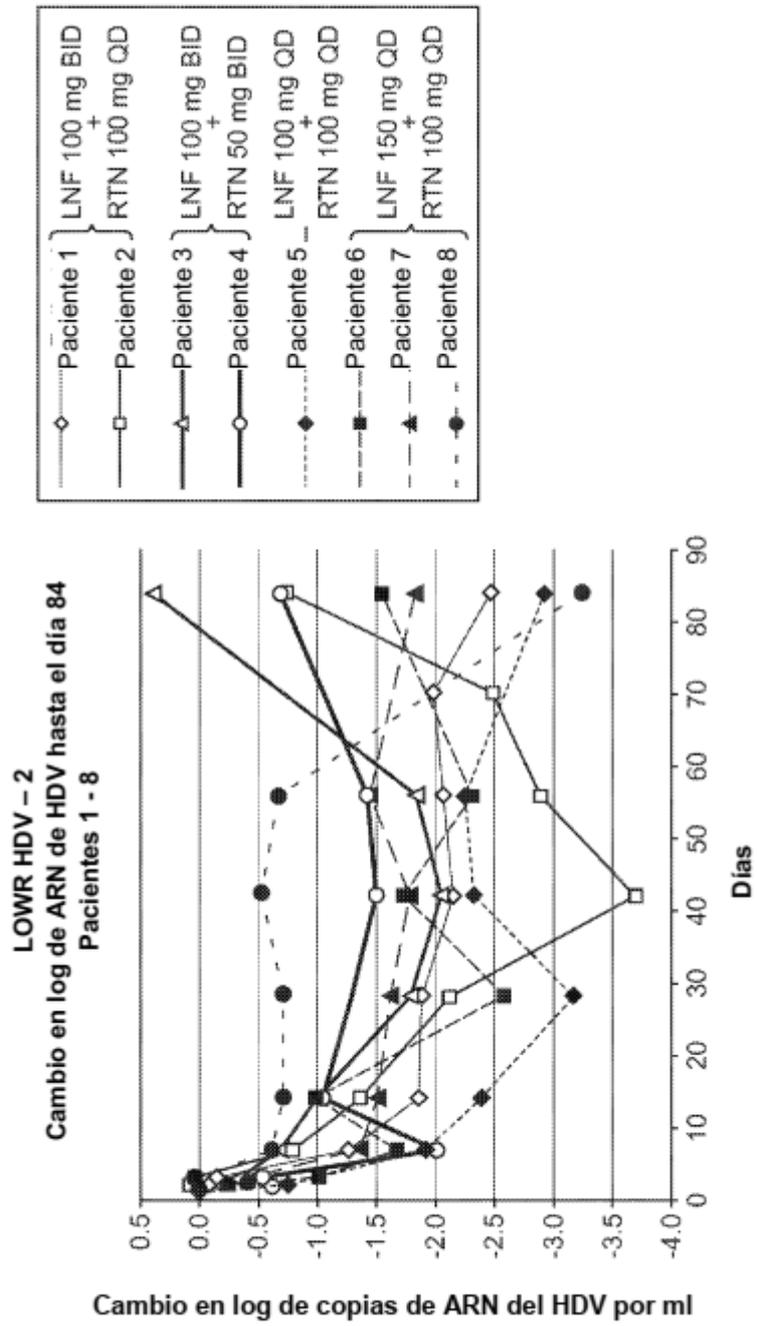


Figura 6C

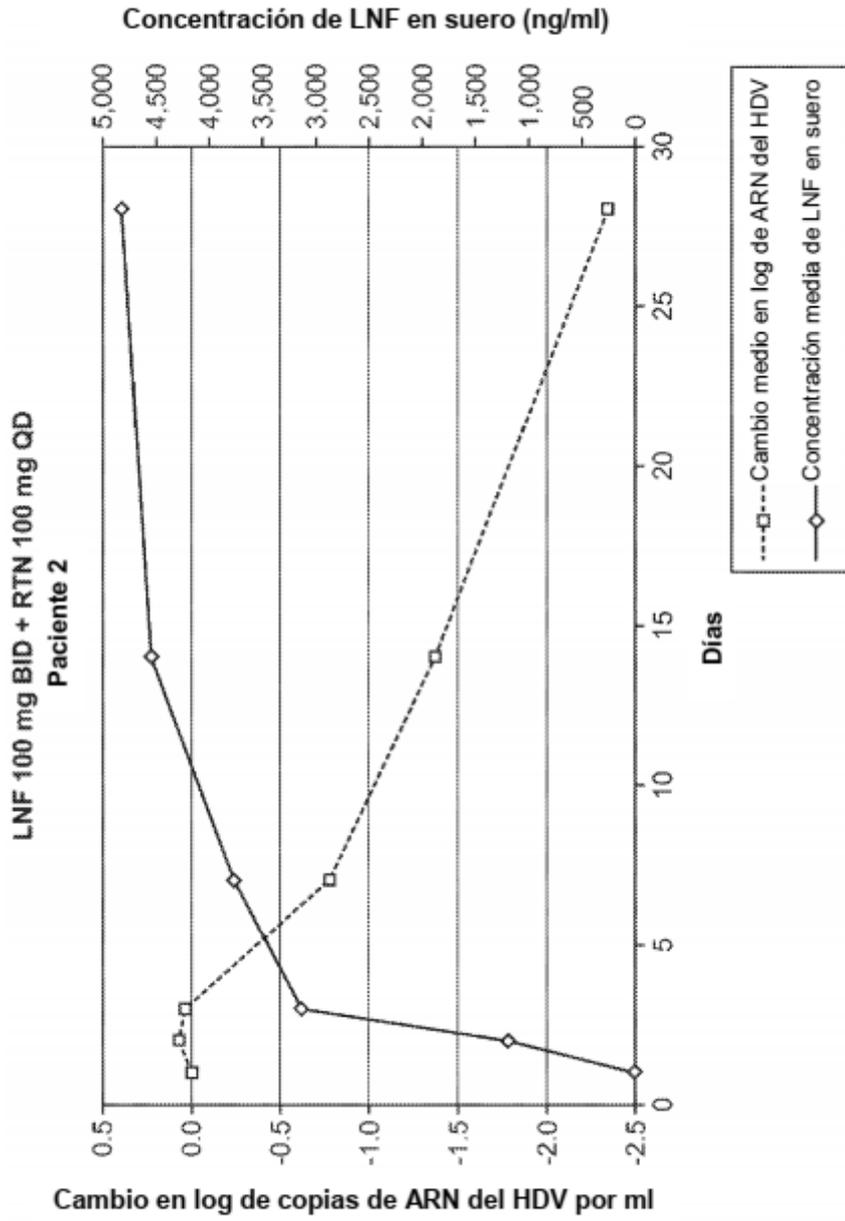


Figura 7

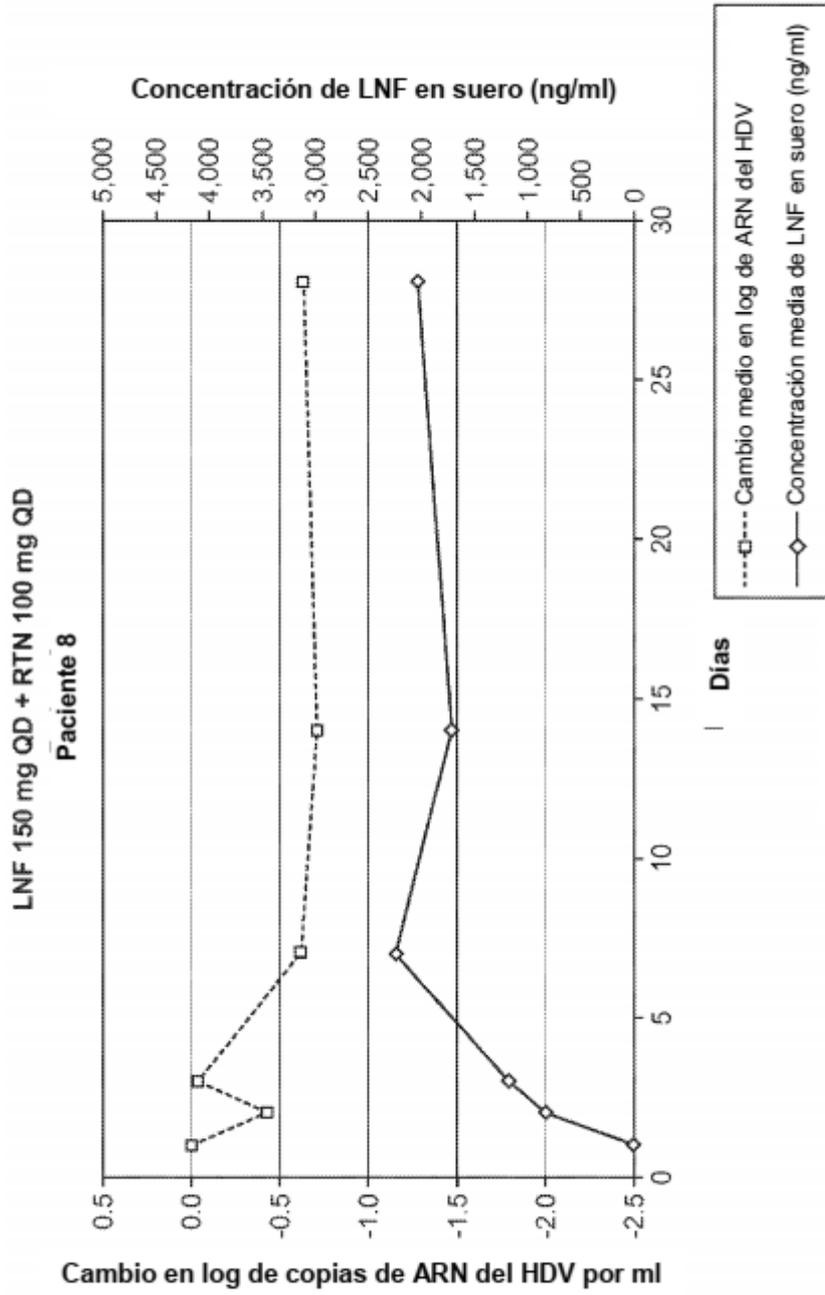


Figura 8

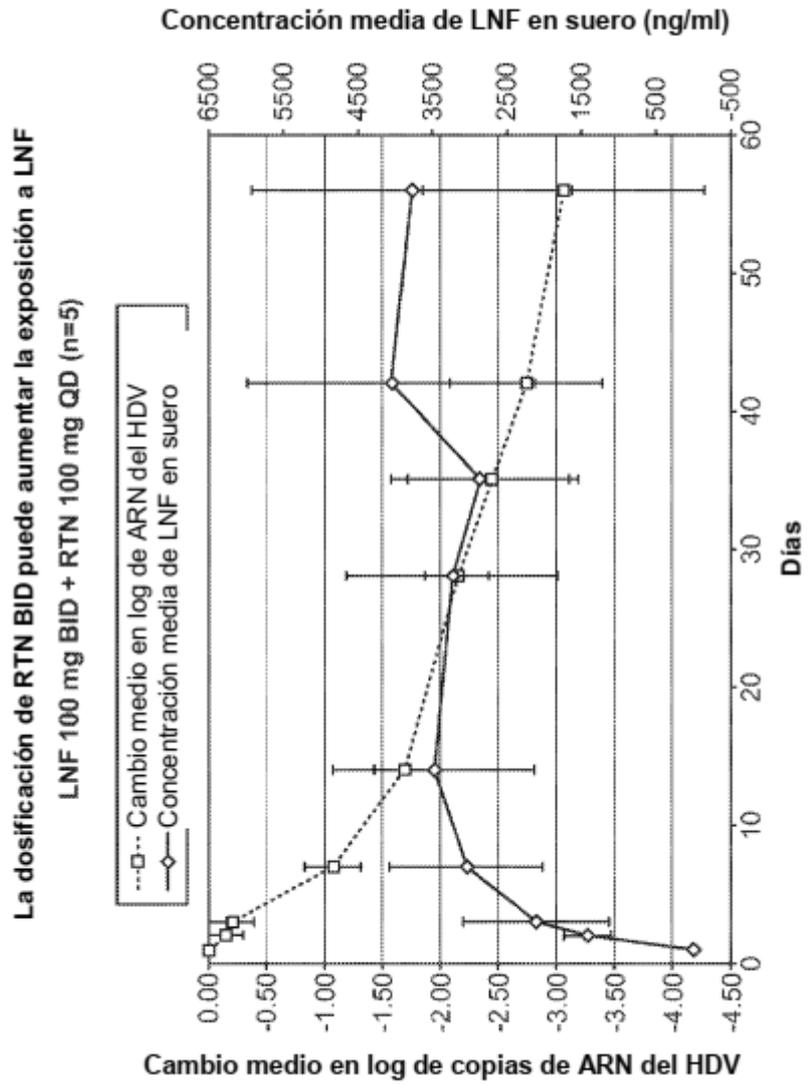


Figura 9

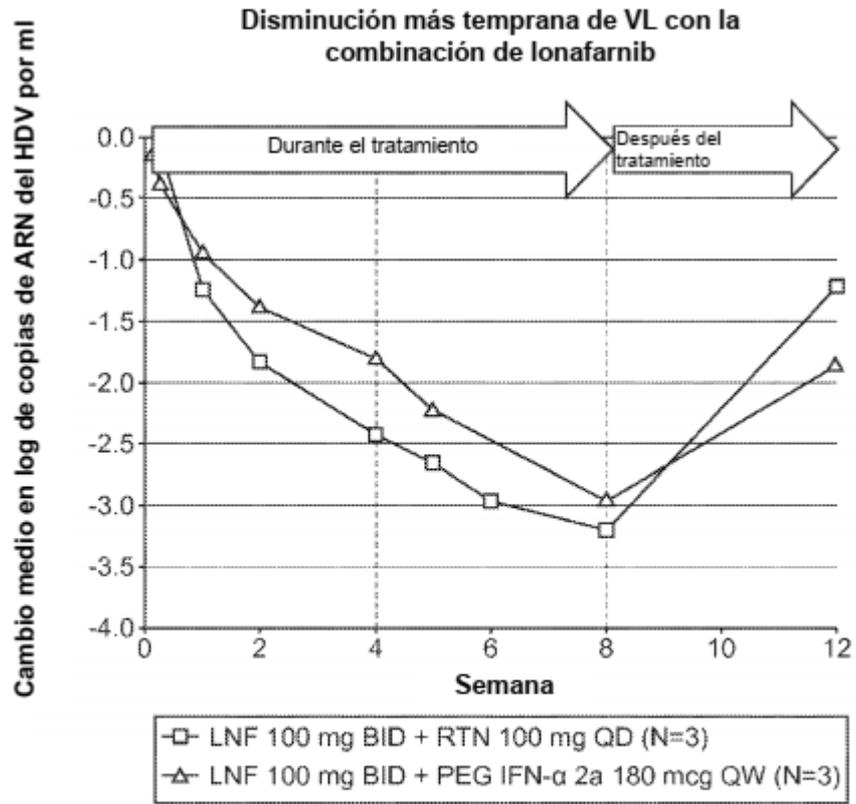


Figura 10

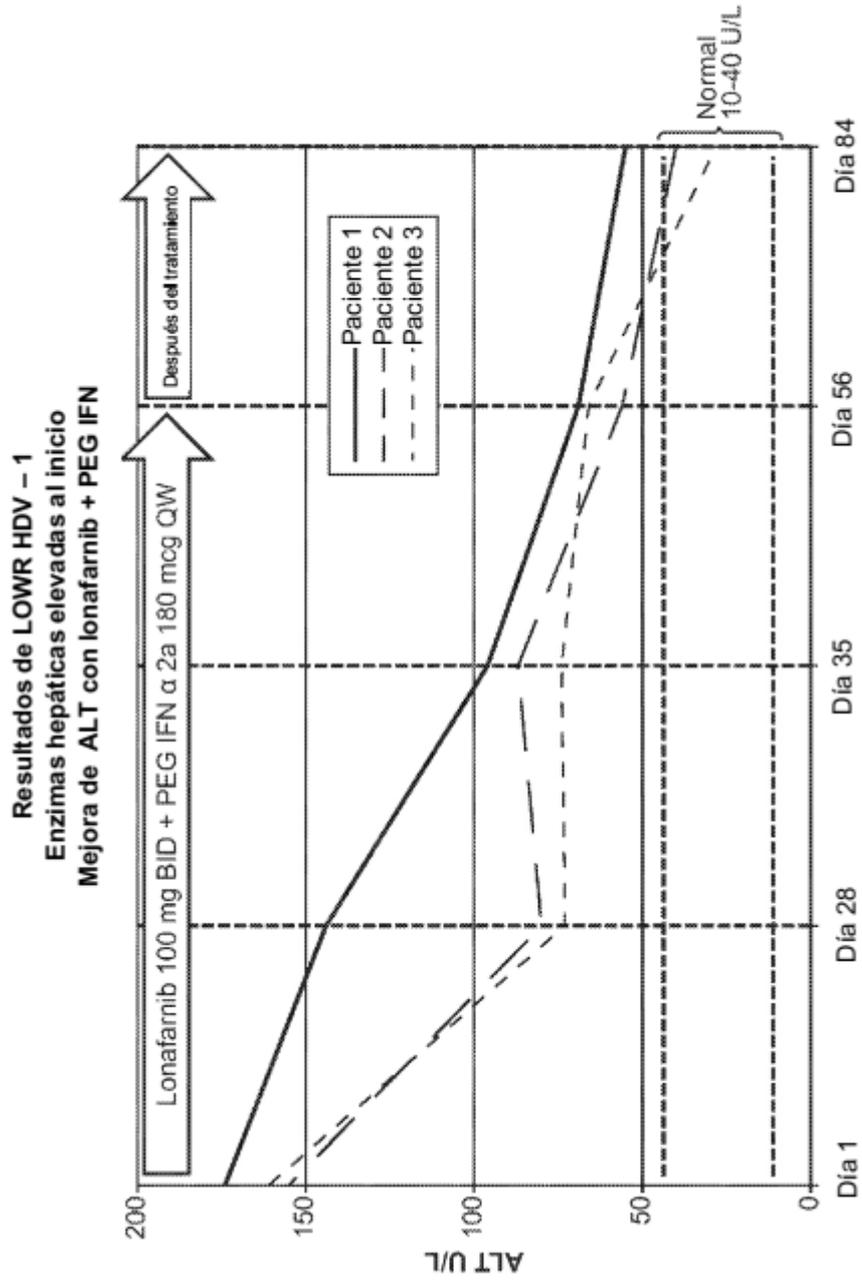


Figura 11