

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4

TÉLEFONO: (57-1) 285-1400 / 570-0010

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 00028588 00000000

Folios: 34

Fecha (RTO): 2000-09-15 17:33:32

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. **00.028.688.**

Solicitud de Patente de Invención titulada:

“TERAPIA DE COMBINACION PARA VHC”.

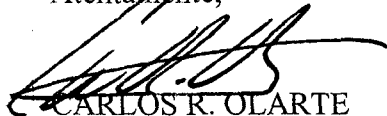
Solicitante : SCHERING CORPORATION.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR ESTADO No. 098
DE FECHA 6 DE JULIO DE 2000, CONCEPTO TECNICO No. 962

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial de fecha 15 de agosto de 2000:

1. En atención a la única observación del Examinador Técnico, me permito presentar junto con este escrito, la traducción completa de la Solicitud de Patente No. 09/294,687, de la cual se reclama prioridad en la presente solicitud.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Traducción Completa del Documento de Prioridad.

(TRADUCCION)

(EMBLEMA)

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A QUIEN CORRESPONDA

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

February 16, 2000

SE CERTIFICA QUE LO ANEXADO ES UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA DEBAJO, QUE REUNE LOS REQUISITOS PARA SERLE CONCEDIDA UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 09/294.687

FECHA DE PRESENTACION: 19 de abril de 1999

(SELLO)

Por autorización del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS
Hay una firma

P. SWAIN
Oficial Certificante

~~00033~~Nº de caso de patente
IN01023**TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA VHC****ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a los métodos para tratar pacientes que tienen infección por hepatitis C crónica administrando a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia de combinación de Interferon-alfa y ribavirina, durante un tiempo suficiente como para bajar el ARN-VHC en asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un antioxidante durante un tiempo suficiente como para mejorar la hemólisis relacionada con ribavirina.

La infección crónica con el virus de la hepatitis C es una enfermedad particularmente insidiosa progresiva lenta que tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida. Puede eventualmente provocar la cirrosis del hígado, enfermedad del hígado descompensado y/o carcinoma hepatocelular.

El tratamiento por combinación con Interferon alfa-2b y ribavirina para la hepatitis C crónica en pacientes, lo describe Reichard y col. (The Lancet 1998; 351; 83-87). T. Poynard y col. (The Lancet, 1998, Vol 352, Oct 31, páginas 1426-1432) describe que el tratamiento para pacientes con hepatitis C crónica que no han sido tratados con Interferon o ribavirina con 3 MUI de Interferon alfa-2b TIV más 1.000-1.2000 mg de ribavirina por día durante 48 semanas, provocó una respuesta virológica sostenida a 24 semanas del tratamiento en el 43 % de los pacientes. Ver también J. G. McHutchinson y col. (N. Engl. J. Med., 1998, 339: 1485-1492), G. L. Davis y col. (N. Engl. J. Med., 1998, 339: 1493-1499) describe que el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica que recaían después del tratamiento con Interferon con 3 MUI de Interferon alfa-2b TIV más 100-1.200 mg de ribavirina por día durante 48 semanas provocó valores mayores de respuesta virológica sostenida que el tratamiento con Interferon solo.

Sin embargo, esta terapia de combinación no siempre es efectiva debido a

los efectos colaterales asociados con ribavirina como por ejemplo, la hemólisis relacionada con ribavirina.

Existe la necesidad de proveer una terapia de combinación mejorada para tratar pacientes con hepatitis C crónica, para mejorar la hemólisis relacionada con la ribavirina de modo de producir una respuesta virológica sostenida en más pacientes de lo previamente posible.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención provee un método para tratar a un paciente que tiene una infección de VHC crónica que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia de combinación de Interferon-alfa y ribavirina durante un tiempo suficiente como para bajar el ARN-VHC en asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un antioxidante durante un tiempo suficiente como para mejorar la hemólisis relacionada con la ribavirina.

La presente invención provee un método para tratar a un paciente que tiene una infección de VHC crónica que comprende administrar al paciente durante un primer período de tiempo de al menos alrededor de 24 semanas, una cantidad terapéuticamente efectiva de Interferon alfa y ribavirina suficiente como para bajar el ARN-VHC detectable asociado con una cantidad terapéuticamente efectiva de un antioxidante suficiente durante un segundo período de tiempo suficiente como para mejorar la hemólisis relacionada con la ribavirina.

La presente invención también provee un método para tratar a un paciente que tiene una infección de VHC crónica que comprende (a) administrar al paciente durante un primer período de tiempo de al menos alrededor de 24 semanas, una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia de combinación de interferón alfa y ribavirina suficiente como para bajar el ARN-VHC detectable asociado con una cantidad terapéuticamente efectiva de un antioxidante, durante un segundo período de tiempo suficiente como para mejorar la hemólisis

~~00101~~

relacionada con la ribavirina y, (b) luego administrar entre alrededor de 600 a alrededor de 1.600 mg/día de ribavirina asociada con el antioxidante durante un tercer período de tiempo de al menos alrededor de 24 semanas después de terminar el primer período de tiempo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un método para tratar pacientes que tienen infección por hepatitis C crónica para erradicar ARN-VHC detectable que comprende (a) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un antioxidante durante un período de tiempo suficiente como para mejorar la hemólisis relacionada con ribavirina asociada con (b) la administración de una combinación en un primer período de tiempo de tratamiento de 24 semanas de alrededor de 800 a 1.200 mg por día de ribavirina durante 24 semanas y alrededor de 10 MUI diarias de Interferon-alfa-2b durante 2 semanas, seguido por 5 MUI diarias de Interferon-alfa durante seis semanas, seguido por 3 MUI diarias de Interferon-alfa durante dieciséis semanas, seguido por (c) la administración en un segundo período del tratamiento de veinticuatro semanas entre alrededor de 800 y 1.200 mg por día de ribavirina y 3 MUI TIW de Interferon-alfa.

El Interferon-alfa preferido es el Interferon-alfa-2a o el Interferon-alfa-2b; se prefiere el uso del Interferon-alfa-2b.

Los antioxidantes preferidos son los ésteres de d-alfa-tocoferil polietilenglicol solubles en agua como por ejemplo, Vitamina E d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato que se dispersa en agua ("Vitamina E-TPGS") así como también al uso de las composiciones de Vitamina E-TPGS y, al menos un éster de ácido graso de glicerina que tiene un punto de fusión total de 40°C (ambos se describen en la Patente estadounidense N° 5.234.695 y lo comercializa Eastman Kodak Co., Rochester, NY).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención provee un método mejorado para tratar paciente que tienen una infección por hepatitis C permitiendo que estos pacientes continúen usando la cantidad terapéuticamente efectiva de la terapia de combinación de Interferon alfa-2 y ribavirina tal como fue aprobada por la FDA, así como también otras terapias con Interferon alfa y ribavirina bajo desarrollo clínico o las descritas aquí más adelante. En un estudio piloto, doce pacientes sin tratamiento previo que tienen hepatitis C crónica que recibieron preparaciones de venta libre de antioxidantes de vitamina C (1.000 mg/día) y vitamina E (800 UI/día) en combinación con la terapia de combinación aprobada por FDA de 1.200 mg de ribavirina en dos dosis diarias divididas (1.000 mg si el peso corporal es <75 kg) e Interferon alfa-2b, 3 MUI SC TIW fueron capaces de continuar durante cuatro meses del estudio sin tener que reducir la dosis de ribavirina. Un grupo de control de catorce pacientes reincidentes que tienen hepatitis C crónica recibieron 1.200 mg de ribavirina en dos dosis diarias divididas (1000 mg si el peso corporal es <75 kg) e Interferon alfa-2b, 3 MUI SC TIW. Los niveles de hemoglobina ("Hgb") se midieron antes del tratamiento y al final de las semanas 2, 4, 8 y 12. Los valores de referencia de Hgb de $14,5 \pm 1,7$ y $15,2 \pm 1,2$ se midieron para pacientes sin tratamiento previo y reincidentes, respectivamente. Las caídas de hemoglobina (g/dl) de 0,9, 1,7, 2,3 y 2,7 g/dl se midieron en paciente sin tratamiento previo al final de las semanas 2, 4, 8 y 12, respectivamente. Las caídas de hemoglobina (g/dl) de 2,0, 3,0, 3,0 y 3,1 g/dl se midieron en pacientes reincidentes (control). El uso concomitante de antioxidantes con la terapia de combinación bajaron marcadamente la severidad de la anemia relacionada con ribavirina en las primeras doce semanas de la terapia de combinación comparado con los controles históricos y los pacientes reincidentes en el mismo estudio piloto. Fue notorio que ningún paciente que recibió los antioxidantes necesitó reducir la dosis

de ribavirina. Sin embargo, tres de los pacientes de control necesitaron una reducci3n en la dosis de ribavirina.

Los pacientes tratados de acuerdo con las realizaciones preferidas no deberían tener ARN-VHC detectable al final de dicho período de tratamiento de 48 semanas, y tampoco deberían tener ARN-VHC detectable durante al menos 24 semanas después del final de dicho período de 48 semanas.

El método presente para tratar pacientes que tienen infecciones por hepatitis C crónicas permite la administraci3n de una cantidad terapéuticamente efectiva de la combinaci3n de ribavirina e Interferon-alfa suficiente como para bajar sustancialmente los niveles en suero de ARN-VHC detectables, preferentemente en al menos dos potencias de diez, es decir, al menos bajar 10^2 el nivel en suero de ARN-VHC inicial, y más preferentemente erradicar los niveles en suero de ARN-VHC detectables, es decir, bajarlos a menos de 100 copias/ml mientras que, simultáneamente, mejora la hemólisis relacionada con la ribavirina.

El término "antioxidante" como se usa aquí, se refiere a una sustancia que retarda o inhibe la hemólisis relacionada con o promovida por la administraci3n de ribavirina.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva de un antioxidante" como se usa aquí, se refiere a una cantidad de antioxidante dentro de un rango de alrededor de una a alrededor de doscientas veces la cantidad diaria recomendada ("RDA") de antioxidantes útiles en los métodos de la presente invenci3n. Los antioxidantes útiles en los métodos de la presente invenci3n, normalmente se administrarán en tanto se administre la ribavirina como parte de la terapia de combinaci3n, la dosificaci3n de inducci3n y la monoterapia con ribavirina administrada al paciente que tiene hepatitis C.

Típicamente, los antioxidantes adecuados incluyen a la Vitamina A; tocoferol, Vitamina C, *silybum marianum*, la co-enzima Q10, BHA, BHT, N-

acetilcisteína, selenio, panavir, licopeno o sus mezclas.

La vitamina A se describe en el Índice Merck, Edición 11, N°9918 (y 4919) en las páginas 1576-77. El RDA está dentro de un rango de alrededor de 2500 IV/día hasta alrededor de 2.500 IV/día; preferentemente es de alrededor de 2.500 IV/día para los recién nacidos e infantes.

El término tocoferol incluye a todas las formas de tocoferol tales como Vitamina E, preferentemente tocoferol o d-alfa-tocoferol (disponible de Roche, Nutley, N. J.) (RDA = 10-30 mg o 200 UI para los adultos), ésteres de Vitamina E como por ejemplo, acetato y succinato de Vitamina E (alfa-tocoferil acetato y alfa-tocoferil succinato) así como también los derivados de Vitamina E solubles en agua. Se prefiere el uso de los derivados de Vitamina E solubles en agua. En peso, una Unidad Internacional (UI) = 1,00 mg de acetato de dl-alfa tocoferilo = 1,0 mg de dl-alfa tocoferol = 0,73 mg de acetato de d-alfa tocoferilo = 0,81 mg de dl-alfa tocoferol.

Los derivados de Vitamina E solubles en agua incluyen a las sales de Vitamina E farmacéuticamente aceptables como por ejemplo, el fosfato de Vitamina E, así como también los ésteres de tocoferil polietilenglicol solubles en agua como por ejemplo, aquellos descritos en la Patente estadounidense N° 2.680.749, la Patente estadounidense N° 3.914.430 y la Patente estadounidense N° 5.234.695; se prefieren los ésteres de tocoferil polietilenglicol solubles en agua.

El uso de ésteres de d-alfa-tocoferil polietilenglicol como por ejemplo, succinato de Vitamina E d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 dispersable en agua ("Vitamina E-TPGS") así como también el uso de composiciones de vitamina E-TPGS y al menos un éster de ácido graso de glicerina que tiene un punto de fusión total de 40 °C son los más preferidos (ambos se describen en la Patente estadounidense N° 5.234.695 y disponible de Eastman Kodak Co., Rochester, NY).

Las cantidades efectivas de derivados de Vitamina E, por ejemplo, derivados de Vitamina E solubles en agua como por ejemplo, Vitamina E-TPGS están dentro de un rango entre alrededor de 200 UI y 20.000 UI de Vitamina E/día, preferentemente entre alrededor de 1.000 UI y alrededor de 5.000 UI de Vitamina E/día, más preferentemente entre alrededor de 1.200 UI y alrededor de 2.200 UI de Vitamina E/día, en dosis simples o divididas. Una UI de Vitamina E-TPGS es 807/1.200 mg de Vitamina E-TPGS. Ver Dimitrov, NV, y col., Am J Clin Nutr (USA), septiembre de 1996, Vol 64, (3) páginas 329-335, informa sobre la administración de 400 UI (269 mg), 800 UI (537 mg) y 1.200 UI (807 mg) de Vitamina E-TPGS a voluntarios sanos en una dosis oral simple que resultó en una leve elevación de las concentraciones de alfa tocoferol en plasma. Sokool, RJ, y col., Gastroenterology, (USA), junio de 1993, Vol 104 (6) páginas 1727-1735 informa que una dosis de 20-25 UI/kg/día de Vitamina E-TPGS parece ser segura y efectiva para tratar la colestasis crónica de la niñez. La RDA de la Vitamina E-TPGS para pediatría está dentro de un rango de 15-25 UI/kg/día.

La vitamina C (ácido L-ascórbico y ácido D-ascórbico) está disponible como un producto de venta libre. Ver también el índice Merck, Edición 11 N°855 páginas 130-131. La RDA para la Vitamina C es de 120 mg/día hasta los 25 g/día o incluso 40 g/día.

Silybum marianum (silymarin), el ingrediente activo en la leche de cardo, es comercializado por Magdaus AG, Alemania con el nombre comercial de LEGALON. La RDA para silymarin es de 140 mg/día, cápsula, PO.

La coenzima -Q10 es una sustancia tipo vitamina producida por el cuerpo humano y también se encuentra en los tejidos de órganos. La RDA para la coenzima -Q10 es entre alrededor de 300 y 400 mg/día.

BHA (hidroxianisol butilado) (Índice Merck, Edición 11, Nr. 1547) y BHT (hidroxitolueno butilado) (Índice Merck, Edición 11, Nr. 1548 página 238) es

comercializado por Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI 53233.

La acetil cisteína (N-Acetil-L-cisteína, "NAC") se encuentra en el cuerpo. Ver también el Índice Merck, Edición 11, Nr. 82 página 14. La RDA para NAC está dentro de un rango entre 300 mg/día y 600 mg/día.

El selenio es comercializado por Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, WI 53233. La RDA para el selenio es entre 200 y 600 microgramos / día.

Panavia (4,4'-isopropilidenditiobis-2,6-di-t-butilfenol) está disponible de Vyrex Corporation, La Jolla, CA 92037 (USA). La RDA para Panavia es 200 mg a 800 mg/día PO para los pacientes con HIV; las dosis mayores estabilizaron o estabilizaron levemente el nivel CD4 en las pruebas clínicas de Fase I/II. Ver Pharmaprojects, sección J5A.

El licopeno se encuentra en los tomates; ver NY TIMES, 13 de abril de 1999. Sección Science Times, página F12. La RDA para el licopeno está dentro de un rango entre 5 y 15 mg/día.

Las composiciones farmacéuticas de los antioxidantes útiles en la presente invención, pueden contener el excipiente, y otro ingrediente hallado en las preparaciones para venta libre de los antioxidantes. Las composiciones de Vitamina E-TPGS y al menos un éster de ácido graso de glicerina que tiene un punto de fusión total de 40 °C descrito en la Patente estadounidense N° 5.234.695, también se puede utilizar. Ver también las composiciones de Trolox y Trolox C descritas en J Pharm Pharmacol (BG), febrero de 1995, Vol 47(2), páginas 138-142.

El término "pacientes que tienen infecciones por hepatitis C" como se usa aquí se refiere a cualquier paciente incluyendo un paciente pediátrico que tiene hepatitis C e incluye a los pacientes que tienen infecciones por hepatitis C así como también a los pacientes pediátricos sin tratamiento y con tratamiento previo que tienen una infección por hepatitis C crónica.

Estos pacientes que tienen hepatitis C crónica incluyen a aquellos que están infectados con los genotipos VHC múltiples incluyendo al tipo 1, así como también a aquellos infectados con , *inter alia*, el genotipo 2 y/o 3.

El término "paciente pediátrico" como se usa aquí se refiere a un paciente de menos que 17 años, y normalmente incluye a los recién nacidos hasta 16 años de edad.

El término "pacientes con infección por hepatitis C que no han recibido tratamiento" como se usa aquí se refiere a los pacientes con hepatitis C que nunca han sido tratados con ribavirina o cualquier Interferon, incluyendo pero no limitándose al Interferon-alfa, o Interferon alfa tratado con PEG.

El término "pacientes que tienen infecciones por hepatitis C que recibieron tratamiento" como se usa aquí se refiere a los pacientes con hepatitis C que han sido tratados con ribavirina o cualquier interferón, incluyendo, pero no limitándose a Interferon-alfa, o Interferon alfa tratado con PEG, incluyendo a los que tuvieron recaída y a los que no responden al tratamiento.

El término "pacientes que tienen infecciones por hepatitis C crónicas" como se usa aquí, se refiere a cualquier paciente con hepatitis C crónica e incluye a los pacientes con infecciones por hepatitis C crónica que no han sido tratados y a los que recibieron tratamiento, incluyendo pero no limitándose a los que tuvieron recaída y los que no responden al tratamiento.

El término "que tuvieron recaída" como se usa aquí se refiere a los pacientes con hepatitis C que experimentaron tratamiento previo y que han recaído después de la respuesta inicial al tratamiento previo con Interferon solo, o combinado con ribavirina.

El término "los que no responden al tratamiento" como se usa aquí se refiere a los pacientes con hepatitis C que experimentaron tratamiento que no han respondido al tratamiento anterior con cualquier Interferon solo, o combinado con

ribavirina.

El término "interferón-alfa" como se usa aquí se refiere a la familia de proteínas específicas de especie altamente homólogas que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y modulan la respuesta inmune. Los Interferon-alfas típicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, Interferon alfa-2b recombinante como por ejemplo, Intron-A Interferon disponible de Schering Corporation, Kenilworth, N.J., Interferon alfa-2a recombinante como por ejemplo, Roferon Interferon disponible de Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., Interferon alfa-2c recombinante como por ejemplo, Berofer alfa 2 interferón disponible de Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., Interferon alfa-n1, una mezcla purificada de interferones alfa naturales como por ejemplo, Sumiferon disponible de Sumitomo, Japón, o Wellferon Interferon alfa-n1 (INS) disponible de Glaxo-Wellcome Ltd, Londres, Gran Bretaña, o un Interferon alfa consensual como por ejemplo, el descrito en la Patente estadounidense N° 4.897.471 y la Patente estadounidense N° 4.695.623 (especialmente los Ejemplos 7, 8 o 9 de las mismas), y el producto específico disponible de Amgen, Inc, Newbury Park, CA, o Interferon alfa-n3, una mezcla de interferones alfa naturales preparados por Interferon Sciences y disponible de Purdue Frederick Co., Norwalk, Ct., con el nombre comercial Alferon o el Interferon alfa recombinante disponible de Frauerhoffer Institute, Alemania o el que está disponible de Green Cross, Corea del Sur. Se prefiere el uso de Interferon alfa-2a o alfa 2b. Como el Interferon alfa 2b, entre los interferones, tiene la más amplia aprobación en el mundo para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica, es el más preferido. La fabricación de Interferon alfa 2b se describe en la Patente estadounidense N° 4.530.901.

El término "Interferon alfa tratado con PEG" como se usa aquí se refiere a los conjugados de Interferon alfa modificados con polietilenglicol, preferentemente

Interferon alfa-2a y -2b. El conjugado de polietilenglicol-interferón alfa 2b preferido es PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa 2b. Las frases "Interferon alfa conjugado con polietilenglicol de peso molecular 12.000" y PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa" como se usa aquí se refiere a los conjugados como por ejemplo, los preparados de acuerdo con los métodos de la Solicitud Internacional Nr. WO 95/13090 y que contienen enlaces de uretano entre los grupos amino alfa-2a o -2b y polietilenglicol con un peso molecular promedio de 12.000. 7

El PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa-2b se prepara uniendo un polímero PEG al grupo amino épsilon de un residuo de lisina en la molécula IFN alfa-2b. Una molécula PEG₁₂₀₀₀ simple se conjuga a los grupos amino libres en una molécula IFN alfa-2b por medio de un enlace de uretano. Este conjugado está caracterizado por el peso molecular del PEG₁₂₀₀₀ anexado. El conjugado PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa-2b está formulado como un polvo liofilizado para inyección. El objetivo de la conjugación de IFN alfa con PEG es mejorar la distribución de la proteína prolongando significativamente su vida media en el plasma, y proporcionando así la actividad prolongada de IFN alfa.

Otros conjugados de Interferon alfa se pueden preparar enlazando un Interferon alfa a un polímero soluble en agua. Una lista no limitante de estos polímeros incluye a otros homopolímeros de óxido de polialquileno como por ejemplo, polipropilenglicoles, polioles polioxietilenados, sus copolímeros y sus copolímeros en bloque. Como alternativa, se pueden utilizar los polímeros basados en polialquilén óxido, los materiales efectivamente no antigénicos como por ejemplo, dextrano, polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, alcoholes de polivinilo, polímeros a base de carbohidrato y similares. Estos conjugados de polímero-Interferon alfa se describen en la Patente estadounidense N° 4.766.106, Patente estadounidense N° 4.917.888, la Solicitud de Patente Europea Nr 0.236.987, la Solicitud de patente europea Nr. 0510 356, 0 593 868 y 0 809 996 (Interferon alfa-

2a tratado con PEG) y la Publicación Internacional WO 95/13090.

Las composiciones farmacéuticas de Interferon alfa tratado con PEG adecuadas para la administración parenteral se pueden formular con un regulador adecuado, por ejemplo, Tris-HCl, acetato o fosfato como por ejemplo, un regulador de fosfato de sodio di-básico / fosfato de sodio monobásico, y excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sacarosa), portadores (por ejemplo, albúmina de plasma humano), agentes para la toxicidad (por ejemplo, NaCl), conservantes (por ejemplo, timerosol, cresol o benilalcohol), y surfactantes (por ejemplo, Tween o polisorbatos) en agua estéril para inyección. El Interferon alfa tratado con PEG se puede almacenar como polvos liofilizados bajo una refrigeración a 2°-8°C. Las soluciones acuosas reconstituidas son estables cuando se almacenan a entre 2° y 8 °C y se utilizan dentro de las 24 horas de reconstitución. Ver por ejemplo, la Patente estadounidense N° 4.492.537; la Patente estadounidense N° 5.762.923 y la Patente estadounidense N° 5.766.582. Las soluciones acuosas reconstituidas también se pueden almacenar en jeringas pre-llenas para multi-dosis como por ejemplo, las útiles para la administración de drogas como por ejemplo, insulina. Las jeringas típicas adecuadas incluyen a los sistemas que comprenden envases pre-llenos anexados a un jeringa tipo lapicera, como por ejemplo, NOVOLET Novo Pen disponible de Novo Nordisk, así como también las jeringas tipo lapicera pre-llenas que permite la auto-inyección fácil por parte del usuario. Otros sistemas de jeringa incluyen a la jeringa tipo lapicera que comprende un cartucho de vidrio que contiene un diluyente y polvo de Interferon alfa tratado con PEG liofilizado en un compartimiento separado.

Se presentan las siguientes realizaciones preferidas para administrar cantidades terapéuticamente efectivas de la terapia de combinación de Interferon alfa y ribavirina.

El Interferon alfa administrado como parte de la terapia de combinación preferentemente se selecciona de Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, un Interferon consensual, un producto de Interferon alfa purificado o un Interferon alfa tratado con PEG. Más preferentemente, el interferon-alfa se selecciona de Interferon-alfa-2a, Interferon alfa-2b, un producto Interferon alfa purificado y la cantidad de Interferon alfa administrada es entre 2 y 10 millones de UI por semana sobre la base semanal, TIW, QOD o diaria. En una realización preferida, el Interferon alfa administrado es Interferon alfa-2b y la cantidad del Interferon alfa se administra en 3 millones de UI TIW.

Alternativamente, el Interferon alfa administrado como parte de la terapia de combinación es interferón consensual y la cantidad de Interferon alfa administrada es entre 1 a 20 microgramos por semana o sobre la base semanal, TIW, QOD o diaria. En otra realización, el Interferon alfa administrado es el Interferon alfa-2b tratado con PEG y la cantidad de Interferon-alfa administrada es entre 0,5 y 2,0 microgramos por semana sobre una base semanal, TIW, QOD o diaria. Alternativamente, el Interferon-alfa administrado es Interferon alfa-2a tratado con PEG y la cantidad de Interferon-alfa administrada es entre 20 y 250 microgramos / kilogramos por semana sobre una base semanal, TIW, QOD o diaria.

Cuando el Interferon-alfa tratado con PEG se administra como parte de la terapia de combinación es Interferon alfa-2b tratado con PEG, la cantidad terapéuticamente efectiva de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrada durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluida en el primer y segundo período de tratamiento, está dentro de un rango entre alrededor de 0,1 y 9,0 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado por semana, en dosis simples o divididas, preferentemente una vez a la semana (QW), o dos veces a la semana (BIW), preferentemente dentro de un rango entre alrededor de 0,1 y alrededor de 9,0 microgramos por kilogramo de

Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado una vez a la semana (QW) o dentro de un rango entre alrededor de 0,05 y alrededor de 4,5 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado dos veces a la semana (BIW), o está dentro de un rango entre alrededor de 0,5 y alrededor de 3,0 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado por semana, preferentemente dentro de un rango entre alrededor de 0,5 y alrededor de 3,0 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado una vez a la semana (WQ), o dentro de un rango entre alrededor de 0,25 y alrededor de 1,5 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado dos veces a la semana, o dentro de un rango entre alrededor de 0,75 y alrededor de 1,5 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b administrado por semana, más preferentemente dentro de un rango entre alrededor de 0,75 a alrededor de 1,5 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado una vez a la semana o entre alrededor de 0,375 y alrededor de 0,75 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado dos veces por semana.

Cuando el Interferon-alfa tratado con PEG se administra a pacientes pediátricos como parte de la terapia de combinación, se administra el Interferon alfa-2b tratado con PEG, la cantidad terapéuticamente efectiva de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrada durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluida en el primer y segundo período de tratamiento está dentro de un rango entre alrededor de 0,1 y 9,0 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado por semana, en dosis simples o divididas, preferentemente una vez a la semana (QW) o dos veces a la semana (BIW), más preferentemente entre alrededor de 0,1 y alrededor de 9,0 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG una vez a la semana (QW), o entre alrededor de 0,05 y alrededor de 4,5 microgramos por

kilogramo de interferón alfa-2b tratado con PEG administrado por semana, en dosis simples o divididas, preferentemente una vez a la semana (QW) o dos veces a la semana (BIW), más preferentemente entre alrededor de 0,05 y alrededor de 4,5 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado una vez a la semana, o preferentemente entre alrededor de 0,75 y alrededor de 3,0 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado en dosis simples o divididas, preferentemente una vez a la semana (QW) o dos veces a la semana (BIW), más preferentemente entre alrededor de 0,75 y alrededor de 3,0 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado una vez a la semana o entre alrededor de 0,375 y alrededor de 1,5 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado dos veces a la semana, y más preferentemente entre alrededor de 2,25 y alrededor de 2,6 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado una vez a la semana o entre alrededor de 1,1 y alrededor de 1,3 microgramos por kilogramo de Interferon alfa-2b tratado con PEG administrado dos veces a la semana (BIW).

Cuando el Interferon-alfa tratado con PEG se administra como parte de la terapia de combinación, se administra interferón alfa-2a tratado con PEG, la cantidad terapéuticamente efectiva de Interferon alfa-2a tratado con PEG administrada durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluida en el primer y segundo período de tratamiento, está dentro de un rango entre alrededor de 50 microgramos y alrededor de 500 microgramos una vez a la semana ("QW"), preferentemente entre alrededor de 200 microgramos y alrededor de 250 microgramos QW o la cantidad efectiva está dentro de un rango entre alrededor de 50 microgramos y alrededor de 250 microgramos dos veces a la semana, preferentemente entre alrededor de 100 microgramos y alrededor de 125 microgramos dos veces a la semana.

2

Cuando el Interferon-alfa tratado con PEG administrado a un paciente pediátrico como parte de la terapia de combinación es Interferon alfa-2a tratado con PEG, la cantidad terapéuticamente efectiva de Interferon alfa-2a tratado con PEG administrada durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluida en el primer período de tratamiento está dentro de un rango entre alrededor de 50 microgramos y alrededor de 500 microgramos una vez por semana ("QW"), preferentemente alrededor de 300 microgramos a alrededor de 375 microgramos QW o la cantidad terapéuticamente efectiva de Interferon alfa-2a tratado con PEG administrada a un paciente pediátrico está dentro de un rango entre alrededor de 50 microgramos y alrededor de 250 microgramos dos veces a la semana, preferentemente entre alrededor de 150 microgramos y alrededor de 190 microgramos una vez a la semana.

La ribavirina se administra al paciente como parte de la terapia de combinación asociada con Interferon-alfa tratado con PEG; esto es, antes, después o junto con la administración del Interferon alfa tratado con PEG. La dosis de Interferon-alfa tratado con PEG preferentemente se administra durante el mismo período en que el paciente recibe la dosis de ribavirina. La cantidad de ribavirina administrada junto con el Interferon-alfa tratado con PEG es entre alrededor de 400 y alrededor de 1.600 mg por día, preferentemente entre alrededor de 600 y alrededor de 1.200 mg/día o entre alrededor de 800 y alrededor de 1.200 mg por día y más preferentemente, entre alrededor de 1.000 y alrededor de 1.200 mg/kg por día. La dosis de Interferon-alfa tratado con PEG también se administra preferentemente al paciente pediátrico durante el período en el que el paciente recibe la dosis de ribavirina. La cantidad de ribavirina administrada al paciente pediátrico junto con el Interferon-alfa tratado con PEG es entre alrededor de 8 y alrededor de 15 mg por kilogramo por día, preferentemente de 8, 12 o 15 mg por kilogramo por día en dosis divididas.

Se presentan las siguientes realizaciones preferidas para administrar las cantidades de dosis de inducción de Interferon alfa asociado con ribavirina en el primer y segundo período del tratamiento.

La cantidad de ribavirina administrada en el primer período de tratamiento es entre 400 y 1.600 mg por día, preferentemente entre 600 y 1.200 mg/día o de entre alrededor de 800 y 1.200 mg por día, y más preferentemente entre alrededor de 1.000 y 1.200 mg/kg por día. La cantidad de ribavirina administrada en el segundo período de tratamiento está dentro de un rango entre alrededor de 800 a 1.200 mg por día, preferentemente entre alrededor de 1.000 y 1.200 mg por día.

Cuando el Interferon-alfa administrado se selecciona de Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, o un producto de Interferon alfa purificado, la cantidad de dosis de inducción terapéuticamente efectiva del interferon-alfa administrada en el primer período del tratamiento es de 10 MUI diarias durante 2 semanas, seguido por 5 MUI diarias durante 6 semanas, seguido por 3 MUI diarias durante 16 semanas, y la cantidad terapéuticamente efectiva de Interferon-alfa administrada en el segundo período del tratamiento es de 3 MUI TIW durante 24 semanas.

Cuando el Interferon alfa administrado es Interferon alfa -2b, la cantidad de dosificación de inducción terapéuticamente efectiva de Interferon-alfa-2b administrada en el primer período del tratamiento es de 10 MUI diarios durante 2 semanas, seguido por 5 MUI diarios durante 6 semanas, seguido por 3 MUI diarios durante 16 semanas, y la cantidad de Interferon-alfa-2b administrada en el segundo período del tratamiento es de 3 MUI TIW durante 24 semanas.

Cuado el Interferon alfa administrado es interferón consensual, la cantidad de interferón consensual administrada en el primer período de tratamiento de 24 semanas es entre 15 y 20 microgramos sobre una base diaria durante 2 semanas, seguido por entre 9 y 15 microgramos sobre una base diaria durante veintidós

semanas, y la cantidad de Interferon consensual administrada en el segundo período de tratamiento es de 9 microgramos TIW durante veinticuatro semanas.

En una realización preferida de la presente invención, el Interferon alfa es Interferon alfa 2a o 2b; se prefiere el uso de Interferon alfa 2b.

La suma del primer y segundo período de tratamiento es de alrededor de 40-50 semanas, preferentemente es de 48 semanas.

Una persona que padece infección por hepatitis C crónica puede exhibir uno o más de los siguientes signos o síntomas:

- (a) ALT elevado,
- (b) prueba positiva para los anticuerpos anti-VHC,
- (c) presencia de VHC como se demuestra por una prueba positiva para ARN-VHC,
- (d) estigmas clínicos de enfermedad crónica del hígado,
- (e) daño hepatocelular.

Para poner en práctica la invención, se administra la terapia de combinación de Interferon-alfa y ribavirina o cantidades de dosis de inducción de Interferon alfa y ribavirina al paciente que exhibe uno o más de los signos o síntomas anteriores en cantidades suficientes como para eliminar o al menos aliviar uno o más de los signos o síntomas. La cantidad terapéuticamente efectiva del antioxidante se administra asociado con la terapia de combinación o las cantidades de dosificación de inducción para mejorar la hemólisis relacionada con la ribavirina.

La ribavirina se administra al paciente asociada con el Interferon alfa, esto es, la dosis de interferón alfa se administra durante el mismo período de tiempo en que el paciente recibe las dosis del derivado de ribavirina de la presente invención. La mayoría de las formulaciones de interferón alfa no son efectivas cuando se administran oralmente, de manera tal que, el método preferido de administración del interferón alfa es parenteralmente, preferentemente por la vía

subcutánea, IV, o IM. La ribavirina se puede administrar oralmente en cápsulas o tabletas asociadas con la administración parenteral del interferón alfa. Por supuesto, se consideran otros tipos de administración de ambos medicamentos, tal como se comercializan, por ejemplo, en la forma de pulverización nasal, transdérmica, por medio de supositorio, por medio de la forma de dosificación de liberación sostenida, etc. Cualquier forma de administración trabajará en tanto distribuya las dosis adecuadas sin destruir al ingrediente activo.

La composición farmacéutica de interferón alfa, adecuada para la administración parenteral se puede formular con un regulador adecuado, por ejemplo, Tris-HCl, acetato o fosfato como por ejemplo, el regulador de fosfato de sodio bibásico / fosfato de sodio monobásico, y excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sacarosa), portadores (por ejemplo, albúmina de suero humano), agentes para la toxicidad (por ejemplo, NaCl), conservantes (por ejemplo, timerosol, cresol o benilalcohol), y surfactantes (por ejemplo, Tween o polisorbatos) en agua estéril para inyección. El interferón alfa se puede almacenar como polvos liofilizados bajo una refrigeración de 2°-8°C. Las soluciones acuosas reconstituidas son estables cuando se almacenan a 2° y 8°C y se usan dentro de las 24 horas de reconstitución. Ver por ejemplo, la Patente estadounidense N° 4.492.537; la Patente estadounidense N° 5.762.923; y la Patente estadounidense N° 5.766.582.

El término "ARN-VHC no detectable" en el contexto de la presente invención se refiere a que existen menos de 100 copias de ARN-VHC por ml de suero del paciente medido por medio de la metodología PCR de transcriptasa inversa multiciclo. Preferentemente, el ARN-VHC se mide en la presente invención por medio de la metodología descrita más abajo. Esta metodología se refiere aquí como ARN-VHC/qPCR.

El término "niveles en suero de ARN-VHC detectables sustancialmente

menores" en el contexto de la presente invención significa que el nivel en suero de ARN-VHC es menor que al menos una potencia de diez, preferentemente menor que dos potencias de diez y más preferentemente menor que al menos tres potencias de diez, comparado con el nivel inicial en suero de ARN-VHC. Z

El ARN se extrae del suero del paciente usando tiocianato de guanidinio-fenol-cloroformo seguido por la precipitación por etanol – acetato de amonio. El ARN precipitado se centrifuga y el pellet resultante se seca en una consola Centrivap (Labconco, Kansas City, Mo). El pellet seco se resuspende luego en 30 microlitros de un Rnasina (Promega Corp., Madison, WI), ditiotritol, y una mezcla de dietilpirocarbonato – agua tratada. Las muestras se mantuvieron a o por debajo de -20°C (preferentemente, por debajo de -70°C), hasta la transcripción de ARN inversa (RT) y PCR.

Para convertir la secuencia de ARN completa en ADNc en la reacción RT, se usan hexadesoxiribonucleótidos al azar (Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ) como cebadores para la síntesis del primer filamento de ADNc. Se agregaron dos alícuotas de 3 microlitros de la muestra resuspendida a 3 microlitros de 100 ng/ μl de cebadores al azar y se desnaturalizó a 70°C , luego se realizó la transcripción inversa a 40°C durante una hora usando la reverso-transcriptasa M-MLV (USB, Cleveland, OH) en un regulador estándar que contiene MgCl_2 5 mM. El volumen de reacción RT final es de 26 μl . La PCR se inició inmediatamente luego de la transcripción inversa.

Se realizó una versión modificada del método PCR usando polimerasa Taq estable al calor para amplificar el ADNc. Se agregaron setenta y cinco microlitros de mezcla para PCR al volumen de reacción RT completo (26 μl) hasta una concentración final de MgCl_2 de 1,5 mM en un volumen total de 101 μl . Cada muestra de 101 μl luego se dividió en 50,5 μl , y se colocó una capa de aceite mineral en la parte superior para impedir la evaporación.

El ciclo PCR consiste en la recocción durante 90 segundos, una extensión de 90 segundos, y una desnaturalización de 90 segundos, a 55 °C, 74 °C y 94 °C, respectivamente. Las muestras del termociclado se someten a una extensión final de 74 °C durante 10 minutos. Se usaron grupos de cuatro ciclos diferentes. Cargando la muestra en duplicado, y dividiendo estas muestras en forma pareja después de RT, quedan cuatro tubos de una muestra. A cada uno de los cuatro tubos se les da un número de ciclo diferente, aumentado la sensibilidad y precisión en el proceso de cuantificación. La eficiencia del termociclado se logrará por medio de la amplificación satisfactoria de los estándares de número de copia de ARN conocido incluidos en cada grupo de 60 tubos. Los dos grupos de cebadores se usan para la amplificación, ambos de la región 5' no traducida del genoma del VHC. Los dos grupos de cebadores son altamente conservados y se detectan todos los subtipos conocidos de VHC. Grupo cebador 1: corriente arriba 5' – GTG GTC TGC GGA ACC GGT GAG T-3', corriente abajo 5'- TGC ACG GTC TAC GAG ACC TC-3' que produjo un producto de 190 pb. Grupo cebador 2: corriente arriba 5'- CTG TGA GGA ACT ACT GTC TTC-3', corriente abajo 5'-CCC TAT CAG GCA GTA CCA CAA-3' que produjo un producto de 256 pb.

El ADNc amplificado luego se somete a la electroforesis en 3 % de gel de agarosa y se transfiere a una membrana de nylon. El ADN objetivo se detecta por medio del borrón Southern y el inmunomanchado usando una sonda de ADN rotulada con digoxigenina no radioactiva. Estos procedimientos se realizan usando los instrumentos automatizados para el termociclado por PCR, electroforesis con gel de agarosa, borrón Southern por transferencia de vacío, hibridación e inmunomanchado. Cada membrana contiene estándares diluidos en serie con un número de copia conocido que se utilizan para construir las curvas estándar para la medición cuantitativa de las bandas del espécimen. Originalmente, las curvas estándar se prepararon con ARN-VHC cuidadosamente

diluido de clones transcriptos. Se realizaron los estudios de incorporación radioactiva, electroforesis en gel, y OD 260 sobre los transcriptos para determinar si son de la longitud esperada. Después de la producción de los estándares de clon cuantificados transcriptos de ARN, se generaron estándares "agrupados" que representan mejor la naturaleza heterogénea del VHC, que se podría encontrar en la infección natural. Estos grupos se preparan combinando grandes cantidades de suero o plasma de individuos infectados conocidos. Los grupos suero / plasma se calibran con PCR, contra los transcriptos del clon y luego se diluyen en los fluidos PCR-negativos conocidos. Finalmente, se controlan las muestras de número de copia mayor de los grupos contra el sistema de detección de ácido nucleico ADNc Quantiplex de Chiron Inc. (Emeryville, CA). Estos grupos "doblemente cuantificados" se agrupan en alícuotas y se guardan a -70°C . Se utilizan en cada experimento las diluciones de 5.000.000, 1.000.000, 500.000, 100.000, 10.000 y 1.000 copias/ml.

Se escanea cada membrana del borrón Southern en una computadora usando un escáner / densitómetro automatizado, a intervalos durante el desarrollo, para determinar cuando la curva estándar es más lineal. Las imágenes electrónicas resultantes luego se miden en el área de banda y la densidad de banda media. Todas las lecturas se estandarizan en una densidad de banda integrada y se comparan con la curva estándar para obtener un valor numérico de número de copia viral para cada banda.

El término "respuesta virológica sostenida" como se usa aquí en el contexto de la presente invención se refiere a que no existe ARN-VHC detectable en los pacientes tratados de acuerdo con la presente invención durante al menos 24 semanas después del final del tratamiento de terapia combinada. Preferentemente, el período de respuesta virológica sostenida será de al menos un año o más, después del final de tratamiento.

Durante el tratamiento y el seguimiento del post-tratamiento, se utilizarán los exámenes bioquímicos (ALT), virológicos (ARN-VHC), hematológicos, incluyendo al menos los siguientes: hemoglobina (HgB), hematocrito (HCT), RBC, WBC con niveles de conteos diferencial y de plaquetas.

~~20081024 150518~~

2000-04-18

17:04:10

<100 copias/ml. Los siguientes puntos finales de eficacia secundaria también se examinaron usando la regresión logística:

Los puntos finales de eficacia secundaria:

- proporciones de pacientes con normalización de ALT a 24 semanas del seguimiento;
- las proporciones de pacientes con mejoras en la biopsia (clasificación combinada de las Categorías I + II + III);

- cambios de la base en las clasificaciones de biopsia (clasificaciones combinadas de las Categorías I + II + II);
- los índices de respuesta en el punto final del tratamiento basado en ARN-VHC/qPCR;
- la proporción de pacientes con normalización de ALT en el punto final del tratamiento.
- los índices de respuesta a 24 semanas de seguimiento basado en ARN-VHC/qPCR.

Virología: Estado de ingreso y cambio de ingreso

La prueba de ARN-VHC/qPCR en suero y la prueba de genotipo del VHC se realizarán en un laboratorio central. Se requerirá como base un ensayo ARN-VHC de resultado positivo; sólo se elegirán para participar los pacientes positivos para ARN-VHC. Los ensayos de repetición se deben realizar en las semanas 4, 12, 24 y si el paciente está en los grupos de tratamiento de 48 semanas, en las semanas 36 y 48. Todos los pacientes deben realizar los ensayos de repetición programados para los seguimientos de las semanas 12 y 24.

Se clasificará la respuesta de la siguiente manera:

Paciente que responde al tratamiento virológico: Se clasificará un paciente como que responde al tratamiento en el momento dado si ARN-VHC/qPCR es negativo (<100 copias por ml) en ese momento.

Paciente que responde al tratamiento virológico sostenido: Se clasificará un paciente como uno que responde al tratamiento sostenido si el paciente responde a 24 semanas del seguimiento. Nótese que los pacientes que no alcanzan este criterio, incluyendo a los pacientes que discontinuaron la medicación antes de obtener las evaluaciones de ARN-VHC/qPCR requeridas, se clasificarán como los que no responden al tratamiento.

Paciente con una respuesta total: Basado tanto en ARN-VHC/qPCR en

suero y en el cambio en la histología del hígado evaluado por la Clasificación de Inflamación Knodell HAI. Un paciente se clasificará como paciente con una respuesta total al tratamiento si a las 24 semanas de seguimiento, él/ella es un paciente que responde al tratamiento virológico sostenido y tiene ALT normal.

Histología del hígado

La biopsia de hígado se hará dentro de los seis meses que preceden a la inscripción del paciente y en la semana 24 del seguimiento para todos los pacientes. La evaluación de las biopsias se realizará por parte de un solo patólogo usando la Clasificación de actividad histológica Knodell. El patólogo principal no conocerá la identificación del paciente, el grupo de tratamiento, y el momento en que se realiza la biopsia con respecto al tratamiento (Pre- o Post-tratamiento). La eficacia de los tratamientos del estudio se clasificará comparando el grado de actividad inflamatoria observado como base con el que está presente en el seguimiento en la semana 24.

Se medirá el peso del paciente y sus características de enfermedad básicas (genotipo del VHC, niveles de hemoglobina y carga viral inicial) para todos los pacientes en el inicio del estudio. Los genotipos del VHC se realizarán en las muestras de suero del paciente sometidos a la prueba ARN-VHC/qPCR.

Este aumento en la eficacia incluido en todos los aspectos de la enfermedad resultarán en:

- erradicación sostenida de ARN-VHC detectable;
- mejora en la inflamación hepática;
- disminución en la caída de la hemoglobina
- Mejoras en HQL

Se reivindica:

1. Un método para tratar un paciente que tiene una infección por VHC crónica, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una terapia de combinación de interferon-alfa y ribavirina, durante un tiempo suficiente como para disminuir el ARN-VHC, en asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un antioxidante durante un tiempo suficiente como para disminuir la hemólisis relacionada con la ribavirina.

2. El método de la Reivindicación 1 donde el interferón alfa es interferón alfa-2a, interferón-alfa-2b, interferón alfa-2a tratado con PEG, interferón alfa-2b tratado con PEG, o un interferón consensual o un producto interferón alfa purificado.

3. El método de la reivindicación 1 donde el antioxidante es Vitamina A, tocoferol, Vitamina C, coenzima-Q10, BHA, BHT, N-acetilcisteína, selenio, panavir, silybum marianum, licopeno, o sus mezclas.

4. El método de la Reivindicación 3 donde el tocoferol es un derivado de Vitamina E soluble en agua.

5. El método de la reivindicación 4 donde el derivado de Vitamina E soluble en agua es un éster de alfa-tocoferil polietilenglicol.

6. El método de la reivindicación 5 donde el derivado de Vitamina E soluble en agua es un éster de succinato de alfa-tocoferil polietilenglicol.

7. El método de la Reivindicación 1 donde la terapia de combinación comprende 3 MUI TIW de interferón alfa-2b y entre alrededor de 600 mg y alrededor de 1.600 mg/día PO de ribavirina que se administra durante un primer período de al menos alrededor de 24 semanas.

8. El método de la Reivindicación 7 donde la terapia de combinación se administra durante un primer período de al menos alrededor de 48 semanas.

9. El método de la Reivindicación 7 que además comprende administrar

entre alrededor de 600 y alrededor de 1.600 mg por día de ribavirina asociada con el antioxidante durante un segundo período de tiempo de al menos alrededor de 24 semanas después del final del primer período de tiempo.

10. El método de la reivindicación 8 que comprende además administrar alrededor de 600 a alrededor de 1.600 mg/día de ribavirina en asociación con el antioxidante durante un tercer período de tiempo de al menos alrededor de 24 semanas luego del final del primer periodo de tiempo.

11. El método de la reivindicación 1 donde la terapia de combinación comprende alrededor de 0,5 a alrededor de 1,5 $\mu\text{g/kg/día}$ QW de interferon alfa-2b tratado con PEG y alrededor de 600 a alrededor de 1.600 mg/día de ribavirina.

12. El método de la reivindicación 1 donde la terapia de combinación comprende una cantidad de dosis de inducción de interferon alfa-2b y ribavirina.

13. El método de la reivindicación 1 donde la terapia de combinación comprende la dosificación de la terapia de inducción de interferon alfa tratado con PEG y ribavirina.

14. Un método para tratar un paciente que tiene una infección por VHC crónica que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de interferon alfa y ribavirina durante un primer período de tiempo de al menos alrededor de 24 semanas, suficiente como para disminuir el ARN-VHC detectable, en asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un antioxidante durante un segundo período de tiempo suficiente como para disminuir la hemólisis relacionada con la ribavirina.

15. El método de la reivindicación 14 donde el interferon alfa es interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-2a tratado con PEG, interferon alfa-2b tratado con PEG o un interferon consensual o un producto de interferon alfa purificado.

16. El método de la reivindicación 14 donde el antioxidante es Vitamina A,

Z

tocoferol, Vitamina C, coenzima-Q10, BHA, BHT, N-acetil cisteína, selenio, panavir, silybum marianum, licopeno o mezclas de los mismos.

17. El método de la reivindicación 16 donde el tocoferol es un derivado de Vitamina E soluble en agua.

18. El método de la reivindicación 17 donde el derivado de Vitamina E soluble en agua es un éster de alfa-tocoferil polietilenglicol.

19. El método de la reivindicación 18 donde el derivado de Vitamina E soluble en agua es un éster de succinato de alfa-tocoferil polietilenglicol.

20. El método de la reivindicación 14 donde la terapia de combinación comprende 3 MUI TIW de interferon alfa-2b y se administran alrededor de 600 a alrededor de 1.600 mg/día PO de ribavirina durante un primer período de tiempo de al menos alrededor de 24 semanas.

21. El método de la reivindicación 20 donde la terapia de combinación se administra durante un primer período de tiempo de al menos alrededor de 48 semanas.

22. El método de la reivindicación 21 que comprende además administrar alrededor de 600 a alrededor de 1.600 mg por día de ribavirina en asociación con el antioxidante durante un tercer período de tiempo de al menos alrededor de 24 semanas luego del final del primer periodo de tiempo.

23. El método de la reivindicación 21 que comprende además administrar alrededor de 600 a alrededor de 1.600 mg/día de ribavirina en asociación con el antioxidante durante un tercer período de tiempo de al menos alrededor de 24 semanas luego del final del primer periodo de tiempo.

24. El método de la reivindicación 14 donde la terapia de combinación comprende alrededor de 0,5 a alrededor de 1,5 $\mu\text{g/kg/día}$ QW de interferon alfa-2b tratado con PEG y alrededor de 600 a alrededor de 1.600 mg/día de ribavirina.

25. El método de la reivindicación 14 donde la terapia de combinación

comprende una cantidad de dosis de inducción de interferon alfa-2b y ribavirina.

26. Un método para tratar un paciente que tiene una infección por VHC crónica que comprende (a) administrar al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de interferon alfa y ribavirina durante un primer período de tiempo de al menos alrededor de 24 semanas, suficiente como para disminuir el ARN-VHC detectable, en asociación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un antioxidante durante un segundo período de tiempo suficiente como para disminuir la hemólisis relacionada con la ribavirina; y (b) administrar luego alrededor de 600 a alrededor de 1.600 mg/día de ribavirina en asociación con el antioxidante durante un tercer periodo de al menos alrededor de 24 semanas luego del final del primer período de tiempo.

27. El método de la reivindicación 26 donde el interferon alfa es interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-2a tratado con PEG, interferon alfa-2b tratado con PEG o un interferon consensual o un producto de interferon alfa purificado.

28. El método de la reivindicación 26 donde la terapia de combinación comprende 3 MUI TIW de interferon alfa-2b y se administran alrededor de 600 a alrededor de 1.600 mg/día PO de ribavirina durante un primer período de tiempo de al menos alrededor de 24 semanas.

29. El método de la reivindicación 26 donde la terapia de combinación se administra durante un primer período de tiempo de al menos alrededor de 48 semanas.

30. El método de la reivindicación 26 donde la terapia de combinación comprende alrededor de 0,5 a alrededor de 1,5 $\mu\text{g/kg/día}$ QW de interferon alfa-2b tratado con PEG y alrededor de 600 a alrededor de 1.600 mg/día de ribavirina.

31. El método de la reivindicación 26 donde la terapia de combinación comprende cantidades de dosis de inducción de interferon alfa-2b y ribavirina.

32. El método de la reivindicación 26 donde el antioxidante es Vitamina A, tocoferol, Vitamina C, coenzima-Q10, BHA, BHT, N-acetil cisteína, selenio, panavir, silybum marianum, licopeno o mezclas de los mismos.

33. El método de la reivindicación 26 donde el tocoferol es un derivado de Vitamina E soluble en agua.

34. El método de la reivindicación 33 donde el derivado de Vitamina E soluble en agua es un éster de alfa-tocoferil polietilenglicol.

35. El método de la reivindicación 33 donde el derivado de Vitamina E soluble en agua es un éster de succinato de alfa-tocoferil polietilenglicol.

36. Un método para tratar pacientes que tiene una infección por hepatitis C crónica, para erradicar el ARN-VHC detectable, que comprende (a) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antioxidante durante un período de tiempo suficiente como para disminuir la hemólisis relacionada con la ribavirina, en asociación con (b) la administración de una combinación en un primer período de tratamiento de 24 semanas de alrededor de 800 a alrededor de 1.200 mg por día de ribavirina durante 24 semanas y alrededor de 10 MUI diarias de interferon alfa-2b durante 2 semanas, seguido de 5 MUI diarias de interferon alfa durante 6 semanas, seguido por 3 MUI diarias de interferon alfa durante 16 semanas, seguido por (c) la administración en un segundo período de tratamiento de 24 semanas de alrededor de 800 a 1.200 mg por día de ribavirina y 3 MUI TIW de interferon alfa.

37. El método de la reivindicación 36 donde el antioxidante es Vitamina A, tocoferol, Vitamina C, coenzima-Q10, BHA, BHT, N-acetil cisteína, selenio, panavir, silybum marianum, licopeno o mezclas de los mismos.

38. El método de la reivindicación 36 donde el tocoferol es un derivado de Vitamina E soluble en agua.

39. El método de la reivindicación 36 donde el derivado de Vitamina E