

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO “COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE
NUCLEÓSIDO POLIMERASA CON UN INHIBIDOR DE
PROTEASA MACROCÍCLICA Y SU USO EN EL
TRATAMIENTO DE HEPATITIS C, FIBROSIS HEPÁTICA Y
FUNCIÓN HEPÁTICA ALTERADA”

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/4709

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD;
ROCHE PALO ALTO LLC Y
PHARMASSET, INC.

DOMICILIO BASILEA, SUIZA; PALO ALTO, ESTADO
DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Y
PRINCETON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS
UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-108893-00000-0000
 Fecha: 2011-08-25 16:58:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 144

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD;
 ROCHE PALO ALTO LLC Y
 PHARMASSET, INC.

Dirección: Bldg. 675/4.0G, 124
 Grenzacherstrasse CH-4070, Basilea,
 Suiza; 3431 Hillview Ave., Palo Alto, CA
 94304, Estados Unidos de América y 303-A
 College Road East, Princeton, NJ 08540,
 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza;
 Palo Alto, Estado de California, Estados
 Unidos de América y Princeton, Estado de
 New Jersey, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
 Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: PORTER, Steven, B.; BRADFORD, Williamson, Ziegler; SMITH, Patrick, F.;
 YETZER, Ellen, S.; DE LA ROSA, Abel; ROGERS, Michael, D. y SYMONDS,
 William, T.

Dirección: 64 Mountain View Avenue, Mill Valley, CA 94941; P.O. Box 566, Ross,
 CA 94957; 2675 Calle Morcelia, Pleasanton, CA 94566; 2140 Pacific Avenue #104,
 San Francisco, CA 94115; 6850 Ridgefield Drive, Alpharetta, GA 30005; 101
 Ellsworth Place, Chapel Hill, NC 27516 y 103 Hardenbrook Court, Cary, NC 27519.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/025611

Fecha: 26/02/10

Publicación Internacional No. WO 2010/099458 A1

Fecha: 02/09/10

⑥

Título (54)

"COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE NUCLEÓSIDO POLIMERASA CON UN
 INHIBIDOR DE PROTEASA MACROCÍCLICA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE
 HEPATITIS C, FIBROSIS HEPÁTICA Y FUNCIÓN HEPÁTICA ALTERADA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4709

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

27/02/09

61/156,414

US

02/11/09

61/257,367

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0062698

Fecha: 28 de Junio de 2011

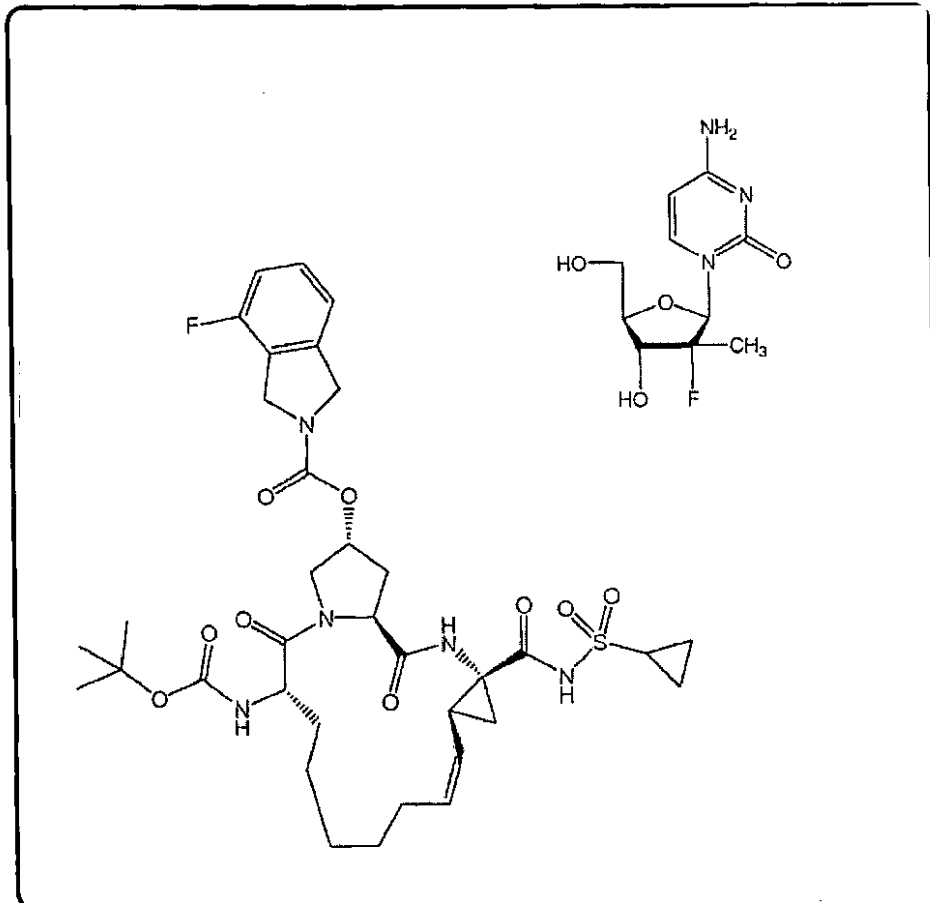
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación, solicitud de registro de cambios indicados bajo la Regla 92bis.1, notificaciones de registro de cambio de nombre del solicitante INTERMUNE, INC.; HOFFMANN-LA ROCHE INC. y F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0062698

Bogotá D.C., Junio 28 de 2011 - 17:53:00

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA S.A. NI 8.300.221.455

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999491	28/06/2011	21.073.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. BENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC. SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-108893- -00000-0000
Fecha: 2011-08-25 16:56:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 144

Arte con
Arte

F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD; ROCHE PALO ALTO LLC Y
PHARMASSET, INC.

SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2010/025611

ARTE FINAL (1)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-08-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/156,414 27-02-09 US 61/257,367 02-11-09 US		(51) Int Cl: A61K 31/4709 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD; ROCHE PALO ALTO LLC Y PHARMASSET, INC. (72) Inventor(es): PORTER, Steven, B.; BRADFORD, Williamson, Ziegler; SMITH, Patrick, F.; YETZER, Ellen, S.; DE LA ROSA, Abel; ROGERS, Michael, D. y SYMONDS, William, T. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-09-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 26-02-10 No. de solicitud: PCT/US2010/025611		(87) Publicación internacional Fecha: 02-09-10 N° publicación: WO 2010/099458 A1	
(54) Título: COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE NUCLEÓSIDO POLIMERASA CON UN INHIBIDOR DE PROTEASA MACROCÍCLICA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE HEPATITIS C, FIBROSIS HEPÁTICA Y FUNCIÓN HEPÁTICA ALTERADA			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Industria farmacéutica, en particular composiciones medicinales que comprenden una mezcla de compuestos orgánicos como agentes activos, siendo dichos compuestos en un caso heterociclos de anillos de 6 miembros que contienen nitrógeno, como isoindoles y en otro caso un heterociclo de 6 miembros con nitrógeno, como pirimidina, unido a un sacárido. Dichas composiciones son útiles como agentes antiinfecciosos, y hepatoprotectores, en particular para virus RNA.

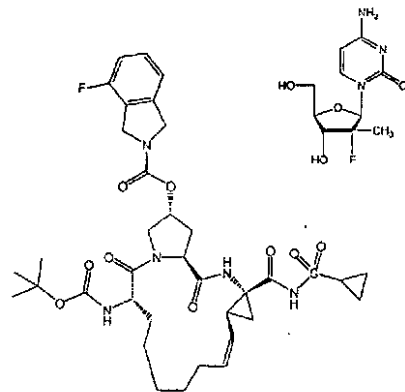
Resumen.-

Las formas de realización descritas en la presente solicitud se refieren a una composición que puede incluir un inhibidor de la polimerasa viral de la hepatitis C, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables e inhibidor de la proteasa viral de la hepatitis C, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. Las formas de realización adicionales descritas se refieren a los métodos para tratar una condición de enfermedad tal como una infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática y/o alteración de la función hepática con un inhibidor de la polimerasa viral de la hepatitis C, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables e inhibidor de la proteasa viral de la hepatitis C, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-08-11	
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/4709	
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD; ROCHE PALO ALTO LLC Y PHARMASSET, INC.	
(72) Inventor(es): PORTER, Steven, B.; BRADFORD, Williamson, Ziegler; SMITH, Patrick, F.; YETZER, Ellen, S.; DE LA ROSA, Abel; ROGERS, Michael, D. y SYMONDS, William, T.	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
	61/156,414 27-02-09 US
	61/257,367 02-11-09 US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-09-11 (87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: 02-09-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 26-02-10 N° publicación: WO 2010/099458 A1	
No. de solicitud: PCT/US2010/025611	
(54) Título: COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE NUCLEÓSIDO POLIMERASA CON UN INHIBIDOR DE PROTEASA MACROCÍCLICA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE HEPATITIS C, FIBROSIS HEPÁTICA Y FUNCIÓN HEPÁTICA ALTERADA	

5

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ X_ MODELO DE UTILIDAD	
DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 25-08-11	
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/4709			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD; ROCHE PALO ALTO LLC Y PHARMASSET, INC.			
(72) Inventor(es): PORTER, Steven, B.; BRADFORD, Williamson, Ziegler; SMITH, Patrick, F.; YETZER, Ellen, S.; DE LA ROSA, Abel; ROGERS, Michael, D. y SYMONDS, William, T.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/156,414	27-02-09	US
	61/257,367	02-11-09	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-09-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 02-09-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 26-02-10		No. Publicación: WO 2010/099458 A1	
No. de solicitud: PCT/US2010/025611			
(54) Título:			
COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE NUCLEÓSIDO POLIMERASA CON UN INHIBIDOR DE PROTEASA MACROCÍCLICA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE HEPATITIS C, FIBROSIS HEPÁTICA Y FUNCIÓN HEPÁTICA ALTERADA			
(57) Resumen:			
Sector: Industria farmacéutica, en particular composiciones medicinales que comprenden una mezcla de compuestos orgánicos como agentes activos, siendo dichos compuestos en un caso heterocíclidos de anillos de 6 miembros que contienen nitrógeno, como isoindoles y en otro caso un heterociclo de 6 miembros con nitrógeno, como pirimidina, unido a un sacárido. Dichas composiciones son útiles como agentes antiinfecciosos, y hepatoprotectores, en particular para virus RNA.			
Resumen.- Las formas de realización descritas en la presente solicitud se refieren a una composición que puede incluir un inhibidor de la polimerasa viral de la hepatitis C, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables e inhibidor de la proteasa viral de la hepatitis C, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. Las formas de realización adicionales descritas se refieren a los métodos para tratar una condición de enfermedad tal como una infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática y/o alteración de la función hepática con un inhibidor de la polimerasa viral de la hepatitis C, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables e inhibidor de la proteasa viral de la hepatitis C, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.			



6

PATENT COOPERATION TREATY

KJM
INTMU.064VPC
MD/N

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
KNOBBE, MARTENS, OLSON & BEAR, LLP
Attn. Mallon, Joseph J.
2040 Main Street, 14th Floor
Irvine, CA 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference INTMU064VPC	Date of mailing (day/month/year) 07/06/2010
International application No. PCT/US2010/025611	International filing date (day/month/year) 26/02/2010
Applicant INTERMUNE, INC.	

- ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.
Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):
When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.
Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70
For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.
- ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
- ☐ **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
 - ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
 - ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.
- Reminders**
Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.
The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.
Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.
In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.
See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Iris Hodzic
--	--

Form PCT/ISA/220 (July 2009)

(See notes on accompanying sheet)

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annex B).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet or sheets containing a complete set of claims in replacement of all the claims previously filed must be submitted.

Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively in Arabic numerals (Section 205(a)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference INTMU064VPC	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/025611	International filing date (day/month/year) 26/02/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27/02/2009
Applicant INTERMUNE, INC.		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 7 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This International search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

COMBINATION OF A NUCLEOSIDE POLYMERASE INHIBITOR WITH A MACROCYCLIC PROTEASE INHIBITOR AND USE THEREOF IN THE TREATMENT OF HEPATITIS C, LIVER FIBROSIS AND IMPAIRED LIVER FUNCTION

5. With regard to the **abstract**,

the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 4



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTF NATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/025611

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4709 A61K31/7068 A61P31/14 A61P1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "View of NCT00801255 on 2009-02-17"[Online] 17 February 2009 (2009-02-17), XP002580349 ClinicalTrials Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00801255/2009_02_17 [retrieved on 2010-04-28]	1-18, 20-27, 38-43, 46,48, 49, 83-90, 93,95, 96, 130-133 1-133
Y	the whole document ----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2010

Date of mailing of the international search report

07/06/2010

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Houyvet-Landriscina

INTF NATIONAL SEARCH REPORT

ernational application No

PCT/US2010/025611

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TAN HUA ET AL: "COMBINATION OF THE NS3/4A PROTEASE INHIBITOR ITMN-191 (R7227) WITH THE ACTIVE MOIETY OF THE NS5B INHIBITORS R1626 OR R7128 ENHANCES REPLICON CLEARANCE AND REDUCES THE EMERGENCE OF DRUG RESISTANT VARIANTS" HEPATOLOGY, vol. 48, no. 4, Suppl. S, October 2008 (2008-10), page 1153A, XP002580350 & 59TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-LIVER-DISEASES; SAN FRANCISCO, CA, USA; OCTOBER 31 -NOVEMBER 04, 2008 ISSN: 0270-9139 the whole document	1-133
Y	TAN HUA ET AL.: "COMBINATION OF THE NS3/4A PROTEASE INHIBITOR ITMN-191 (R7227) WITH THE ACTIVE MOIETY OF THE NS5B INHIBITORS R1626 OR R7128 ENHANCES REPLICON CLEARANCE AND REDUCES THE EMERGENCE OF DRUG RESISTANT VARIANT"[Online] 31 October 2008 (2008-10-31), XP002580351 Retrieved from the Internet: URL: http://www.pharmasset.com/download/Tan_PSI7851_AASLD%20Oct08.pdf [retrieved on 2010-04-28] the whole document	1-133
Y	LALEZARI J ET AL: "66 POTENT ANTIVIRAL ACTIVITY OF THE HCV NUCLEOSIDE POLYMERASE INHIBITOR R7128 WITH PEG-IFN AND RIBAVIRIN: INTERIM RESULTS OF R7128 500MG BID FOR 28 DAYS" JOURNAL OF HEPATOLOGY, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK LNKD- DOI:10.1016/S0168-8278(08)60068-9, vol. 48, 1 January 2008 (2008-01-01), page S29, XP026661792 ISSN: 0168-8278 [retrieved on 2008-01-01] the whole document	1-133

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/025611

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RODRIGUEZ-TORRES MARIBEL ET AL: "POTENT ANTIVIRAL RESPONSE TO THE HCV NUCLEOSIDE POLYMERASE INHIBITOR R7128 FOR 28 DAYS WITH PEG-IFN AND RIBAVIRIN: SUBANALYSIS BY RACE/ETHNICITY, WEIGHT AND HCV GENOTYPE" HEPATOLOGY, vol. 48, no. 4, Suppl. S, October 2008 (2008-10), page 1160A, XP002580352 & 59TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-LIVE R-DISEASES; SAN FRANCISCO, CA, USA; OCTOBER 31 -NOVEMBER 04, 2008 ISSN: 0270-9139 the whole document	1-133
Y	RODRIGUES-TORRES, M. ET AL.: "POTENT ANTIVIRAL RESPONSE TO THE HCV NUCLEOSIDE POLYMERASE INHIBITOR R7128 FOR 28 DAYS WITH PEG-IFN AND RIBAVIRIN: SUBANALYSIS BY RACE/ETHNICITY, WEIGHT AND HCV GENOTYPE"[Online] 31 October 2008 (2008-10-31), XP002580353 Retrieved from the Internet: URL:http://www.pharmasset.com/download/Phase_I_Subanalysis_Cohorts_1_2_3.pdf> [retrieved on 2010-04-28] the whole document	1-133
Y	GANE EDWARD J ET AL: "ANTIVIRAL ACTIVITY OF THE HCV NUCLEOSIDE POLYMERASE INHIBITOR R7128 IN HCV GENOTYPE 2 AND 3 PRIOR NON-RESPONDERS: INTERIM RESULTS OF R7128 1500MG BID WITH PEG-IFN AND RIBAVIRIN FOR 28 DAYS" HEPATOLOGY, vol. 48, no. 4, Suppl. S, October 2008 (2008-10), page 1024A, XP002580354 & 59TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-LIVE R-DISEASES; SAN FRANCISCO, CA, USA; OCTOBER 31 -NOVEMBER 04, 2008 ISSN: 0270-9139 the whole document	1-133

-/--

INTF NATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/025611

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GANE EDWARD J ET AL.: "ANTIVIRAL ACTIVITY OF THE HCV NUCLEOSIDE POLYMERASE INHIBITOR R7128 IN HCV GENOTYPE 2 AND 3 PRIOR NON-RESPONDERS: INTERIM RESULTS OF R7128 1500MG BID WITH PEG-IFN AND RIBAVIRIN FOR 28 DAYS"[Online] 31 October 2008 (2008-10-31), XP002580355 Retrieved from the Internet: URL: http://www.pharmasset.com/download/Phase_I_Analysis_Cohort_4.pdf [retrieved on 2010-04-28] the whole document	1-133
Y	REDDY RAJENDER ET AL: "Antiviral activity, pharmacokinetics, safety and tolerability of R7128, a novel nucleoside HCV RNA polymerase inhibitor, following multiple, ascending, oral doses in patients with HCV genotype 1 infection who have failed prior interferon therapy" HEPATOLOGY, vol. 46, no. 4, Suppl. S, October 2007 (2007-10), pages 862A-863A, XP002580356 & 58TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-LIVE R-DISEASES; BOSTON, MA, USA; NOVEMBER 02 -06, 2007 ISSN: 0270-9139 the whole document	1-133
Y	BLATT ET AL: "[576] ITMN-191 CONCENTRATIONS ACHIEVED IN THE LIVER OF ANIMALS PROMOTE HCV REPLICON CLEARANCE IN VITRO AND THIS EFFECT IS ENHANCED BY PEG-IFN ALPHA-2a" JOURNAL OF HEPATOLOGY, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK LNKD- DOI:10.1016/S0168-8278(07)62174-6, vol. 46, 1 April 2007 (2007-04-01), page S219, XP022087916 ISSN: 0168-8278 the whole document	1-133
Y	SEIWERT SCOTT D ET AL: "Preclinical characteristics of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor ITMN-191 (R7227)." ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY DEC 2008 LNKD- PUBMED:18824605, vol. 52, no. 12, December 2008 (2008-12), pages 4432-4441, XP002580357 ISSN: 1098-6596 the whole document	1-133
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/025611

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KWONG A D ET AL: "Recent progress in the development of selected hepatitis C virus NS3.4A protease and NS5B polymerase inhibitors" CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL LNKD-DOI:10.1016/J.COPH.2008.09.007, vol. 8, no. 5, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 522-531, XP025609329 ISSN: 1471-4892 [retrieved on 2008-10-17] the whole document	1-133
Y	----- WO 2005/003147 A2 (PHARMASSET LTD [US]; CLARK JEREMY [US]) 13 January 2005 (2005-01-13) cited in the application page 16, lines 3-24 page 20, lines 16-28 page 39, lines 10-12 page 61, line 6 - page 63, line 14 example 5	1-133
Y	----- US 2005/267018 A1 (BLATT LAWRENCE M [US] ET AL BLATT LAWRENCE M [US] ET AL) 1 December 2005 (2005-12-01) cited in the application page 36, paragraph 494 - page 37, paragraph 514 page 52, paragraph 685-686 page 129, paragraph 1285	1-133
Y	----- US 2007/054842 A1 (BLATT LAWRENCE M [US] ET AL) 8 March 2007 (2007-03-08) cited in the application page 14, paragraph 228 page 41, paragraph 611-615 -----	1-133

115

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/025611

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005003147 A2	13-01-2005	AU 2004253860 A1 BR PI0410846 A CA 2527657 A1 CN 1816558 A CO 5660270 A1 EP 1633766 A2 JP 2006526629 T KR 20060020649 A MX PA05012788 A NZ 543867 A RU 2358979 C2 ZA 200509521 A	13-01-2005 27-06-2006 13-01-2005 09-08-2006 31-07-2006 15-03-2006 24-11-2006 06-03-2006 22-02-2006 31-05-2009 20-06-2009 25-10-2006
US 2005267018 A1	01-12-2005	US 2009286843 A1 US 2009111982 A1 US 2009111969 A1 US 2009105471 A1	19-11-2009 30-04-2009 30-04-2009 23-04-2009
US 2007054842 A1	08-03-2007	US 2009169510 A1	02-07-2009

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 September 2010 (02.09.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/099458 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/4709 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/025611

(22) International Filing Date:

26 February 2010 (26.02.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/156,414 27 February 2009 (27.02.2009) US
61/257,367 2 November 2009 (02.11.2009) US

(71) Applicants (for all designated States except US): INTERMUNE, INC. [US/US]; 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005 (US). ROCHE PALO ALTO LLC [US/US]; 3431 Hillview Ave., Palo Alto, CA 94304 (US). PHARMASSET, INC. [US/US]; 303-A College Road East, Princeton, NJ 08540 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PORTER, Steven, B. [US/US]; 64 Mountain View Avenue, Mill Valley, CA 94941 (US). BRADFORD, Williamson, Ziegler [US/US]; P.O. Box 566, Ross, CA 94957 (US). SMITH, Patrick, F. [US/US]; 2675 Calle Morcelia, Pleasanton, CA 94566 (US). YETZER, Ellen, S. [US/US]; 2140 Pacific Avenue #104, San Francisco, CA 94115 (US). DE LA ROSA, Abel [US/US]; 6850 Ridgefield Drive, Al-

pharetta, GA 30005 (US). ROGERS, Michael, D. [US/US]; 101 Ellsworth Place, Chapel Hill, NC 27516 (US). SYMONDS, William, T. [US/US]; 103 Hardenbrook Court, Cary, NC 27519 (US).

(74) Agent: MALLON, Joseph, J.; Knobbe Martens Olson & Bear LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: COMBINATION OF A NUCLEOSIDE POLYMERASE INHIBITOR WITH A MACROCYCLIC PROTEASE INHIBITOR AND USE THEREOF IN THE TREATMENT OF HEPATITIS C, LIVER FIBROSIS AND IMPAIRED LIVER FUNCTION

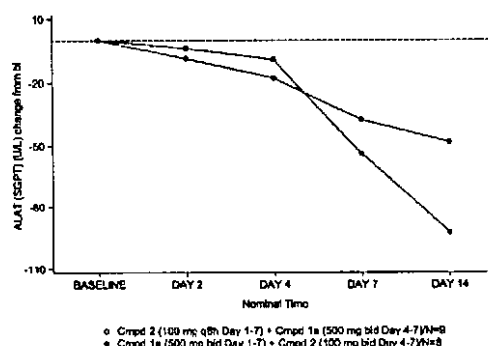


FIG. 4

(57) Abstract: Embodiments disclosed in the present application relate to a composition that can include a hepatitis C viral polymerase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof and a hepatitis C viral protease inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof. Additional embodiments disclosed relate to methods for treating a disease condition such as a hepatitis C virus infection, liver fibrosis and/or impaired liver function with a hepatitis C viral polymerase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof and a hepatitis C viral protease inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

WO 2010/099458 A1

WO 2010/099458 A1



Published:

— with international search report (Art. 21(3))

Knobbe Martens Olson & Bear LLP

Intellectual Property Law

12790 El Camino Real
San Diego CA 92130
Tel 858-836-9000
Fax 858-836-9001
www.kmob.com**FACSIMILE TRANSMITTAL SHEET**

CONFIRMATION COPY WILL FOLLOW VIA:

- | | |
|--|---|
| ☐ MAIL | ☒ WILL NOT FOLLOW |
| ☐ INTERNATIONAL AIRMAIL | ☐ HAND DELIVERY |
| ☐ COURIER | ☐ WITH ENCLOSURES |
| ☐ E-MAIL | ☐ WITHOUT ENCLOSURES |

Confidentiality Notice:

The documents accompanying this facsimile transmission contain confidential information which may be legally privileged. The information is intended only for the use of the recipient named below. If you have received this facsimile in error, please immediately notify us by telephone to arrange for return of the original documents to us; and any disclosure, copying, distribution or the taking of any action in reliance on the contents of this faxed information is strictly prohibited.

OUR REF.: INTMU.064VPC
PCT APPLICATION NO.: PCT/US2010/025611

TO: AUTHORIZED OFFICER: UNKNOWN
FIRM: International Bureau of WIPO
FACSIMILE NO(S): 011 41 22 338 82 70 or 011 41 22 338 70 90
FROM: International Patent Department, San Diego
OPERATOR: ANGIE GARCIA

DATE: Thursday, March 03, 2011 TIME: 3:55 pm (GMT-8:00: US&CA- Pacific Standard Time)
NO. OF PAGES: 4 (INCL. COVER SHEET)

IF YOU DID NOT RECEIVE ALL OF THE PAGES PLEASE CALL BACK IMMEDIATELY
OPERATOR PHONE NO.: (858) 836-9000 FACSIMILE NO.: (858) 836-9001

MESSAGE: Please see attached. Thank You.

Orange County
949-760-0404San Francisco
415-954-4114Los Angeles
310-551-3450Riverside
951-781-9231Seattle
206-405-2000Washington, DC
202-640-6400

19

INTMU.064VPC

PATENT

THE INTERNATIONAL BUREAU OF
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)

Applicant : INTERMUNE, INC.)
PCT Application No. : PCT/US2010/025611)
Filing Date : 26 FEB 2010 (26.02.2010))
Title : COMBINATION OF A NUCLEOSIDE)
POLYMERASE INHIBITOR WITH A)
MACROCYCLIC PROTEASE INHIBITOR AND)
USE THEREOF IN THE TREATMENT OF)
HEPATITIS C, LIVER FIBROSIS AND IMPAIRED)
LIVER FUNCTION)

Authorized Officer: : Unknown

VIA FACSIMILE (+41-22) 338 82 70

RECORDING OF CHANGES IN CERTAIN INDICATIONS
IN THE REQUEST OR DEMAND – PCT Rule 92bis.1

International Bureau of WIPO
34 Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
SWITZERLAND

Dear Sir or Madam:

In accordance with PCT Rule 92bis.1, Applicant herewith requests the following corrections in the Applicants of record in connection with the above-referenced PCT International Application:

DELETE: INTERMUNE, INC.
3280 Bayshore Boulevard
Brisbane, California 94005
USA

ADD: HOFFMANN-LA ROCHE INC.
340 Kingsland Street
Nutley, NJ 07110
USA

The above applicant to be added should be named FIRST in the order of applicants, i.e., as the new Deemed Common Representative.

Application No.: PCT/US2010/025611
Filing Date: 26 FEB 2010 (26.02.2010)
Our Reference: INTMU.064VPC

ADD:

F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD
Bldg. 675/4.0G
124 Grenzacherstrasse
CH-4070 Basel,
SWITZERLAND

The above applicant to be added should be named SECOND in the order of applicants

For this purpose, enclosed is General Power of Attorney for currently named Deemed Common Representative as authorization of this request.

Please record the change in Applicant before expiration of the time limit referred to in Article 39(1)(a), i.e. 27 August 2011. Please confirm the recordal of change in Applicant name and address with the issuance of the Form PCT/IB/306 as soon as possible.

Respectfully submitted,

KNOBBE, MARTENS, OLSON & BEAR, LLP

Dated:

March 3, 2011

By:



Daniel Hart
Registration No. 40,637
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, CA 92614
(858) 836-9000

10807566
030211

PATENT COOPERATION TREATY

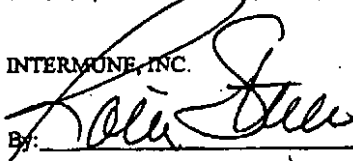
General Power of Attorney

The undersigned Applicant hereby appoints as Agents to act on its behalf before the competent International Authorities in connection with this and all applications filed by it and of which it is an applicant and to make and/or receive payments on its behalf: Louis J. Knobbe, Registration No. 18,780; Don W. Martens, Registration No. 21,107; Raj J. Advani, Registration No. 52,543; Mark M. Abumeri, Registration No. 43,458; Adeel S. Akhtar, Registration No. 41,394; Daniel E. Altman, Registration No. 34,115; Erik T. Anderson, Registration No. 52,559; Maria Culic Anderson, Registration No. 40,574; Gregg I. Anderson, Registration No. 28,828; Katsuhiko Arai, Registration No. 43,315; Cynthia M. Arko, Registration No. 61,420; Michelle E. Armond, Registration No. 53,954; Thomas R. Arno, Registration No. 40,490; James Ausley, Registration No. 49,076; Brenton R. Babcock, Registration No. 39,592; Neil S. Bartfield, Ph.D., Registration No. 39,901; Mark R. Benedict, Ph.D., Registration No. 44,531; Philip A. Bennett, Registration No. 60,624; Frederick S. Beretta, Registration No. 38,004; William J. Bionigan, Registration No. 56,162; Nira M. Brand, Registration No. 52,648; Daniel P. Brecht, Registration No. 58,708; David K. Buckingham, Registration No. 60,695; Jared C. Bunker, Registration No. 58,474; William B. Bunker, Registration No. 29,365; Cheryl T. Burgess, Registration No. 55,030; Ted M. Cannon, Registration No. 55,036; Vito A. Canuso, Registration No. 35,471; John M. Carson, Registration No. 34,303; David H. Chan, Registration No. 51,540; Che S. Chereskin, Ph.D., Registration No. 41,466; Amy Christensen Chun, Registration No. 52,742; Paul N. Conover, Registration No. 44,087; Mallary K. de Merhier, Registration No. 51,609; Karoline A. Delaney, Registration No. 44,058; Curtiss C. Doster, Registration No. 46,670; Brent M. Dougal, Registration No. 58,449; Andrew M. Douglas, Registration No. 51,212; Benjamin E. Evans, Registration No. 60,293; Carolyn A. Favotto, Registration No. 39,183; Michael L. Fuller, Registration No. 36,516; Eric S. Furman, Ph.D., Registration No. 45,664; Mark J. Gallagher, Ph.D., Registration No. 43,622; Sanjitpal S. Gill, Registration No. 42,578; Timothy J. Goodson, Registration No. 58,585; Marina L. Gardey, Ph.D., Registration No. 44,139; Drew S. Hamilton, Registration No. 29,801; Daniel Hart, Ph.D., Registration No. 40,637; John F. Heal, Registration No. 53,008; Jerry L. Heffner, Ph.D., Registration No. 53,009; Lee W. Henderson, Ph.D., Registration No. 41,830; Gregory A. Hermanson, Registration No. 53,018; Pui Tong Ho, Registration No. 44,155; Curtis R. Huffmire, Registration No. 48,877; Ned A. Israelsen, Registration No. 29,655; Bruce S. Itzkawitz, Registration No. 47,677; David G. Jankowski, Ph.D., Registration No. 43,691; Ian N. Jaquette, Registration No. 60,666; Russell M. Jelde, Registration No. 54,198; Joseph F. Jennings, Registration No. 40,664; Stephen C. Jensen, Registration No. 35,556; Agnes Juang, Ph.D., Registration No. 55,310; Soyoung Yung, Registration No. 58,249; AnneMarie Kaiser, Registration No. 37,649; John N. Kandara, Registration No. 55,314; Benjamin A. Katzenellenbogen, Registration No. 53,102; Lauren Keller Katzenellenbogen, Registration No. 56,553; Jarom D. Kesler, Registration No. 57,046; Azadeh Khadem, Registration No. 57,094; Andrew I. Kimmel, Registration No. 58,855; John R. King, Registration No. 34,362; Joseph M. Kobzeff, Registration No. 56,214; Urfan A. Latief, Registration No. 51,922; Christy G. Lea, Registration No. 51,754; Choongsop Lee, Ph.D., Registration No. 57,051; Sabing H. Lee, Registration No. 43,745; Linda H. Liu, Registration No. 51,240; Eli Loots, Registration No. 54,715; Joseph J. Mallon, Ph.D., Registration No. 39,287; Liberty E. Mann, Registration No. 61,397; Mark D. Marsden, Registration No. 57,871; Kathleen R. Mekjian, Registration No. 61,399; Ryan E. Melnick, Registration No. 58,621; Andrew N. Merickel, Registration No. 53,317; Donald D. Mia, Registration No. 47,796; Brent C. Moore, Registration No. 55,461; Marc T. Morley, Registration No. 52,051; Douglas G. Muchlhauser, Registration No. 42,018; Rabinder N. Narula, Registration No. 53,371; Steven J. Nataupsky, Registration No. 37,688; Eric M. Nelson, Registration No. 43,829; Sharon S. Ng, Registration No. 53,383; Glen L. Nuttall, Registration No. 46,188; Michael S. Okamoto, Registration No. 47,831; Perry D. Oldham, Registration No. 52,082; Darrell L. Olson, Registration No. 28,247; Theodore G. Papagiannis, Registration No. 61,546; Scott Raczsky, Registration No. 54,384; Ali S. Razai, Registration No. 60,771; Joseph R. Re, Registration No. 31,291; Joseph M. Reisman, Ph.D., Registration No. 43,878; John G. Rickenbrode, Registration No. 57,067; Daniel K. Robertson, Registration No. 48,077; Robert J. Roby, Registration No. 44,304; Arthur S. Rose, Registration No. 28,038; Steven P. Ruden, Ph.D., Registration No. 53,538; Raimond J. Salenicks, Registration No. 37,924; Edward A. Schlatter, Registration No. 32,297; Kyle F. Schlueter, Registration No. 54,912; Ronald J. Schoenbaum, Registration No. 38,297; Melanie J. Seelig, Registration No. 44,328; John B. Sganga, Jr., Registration No. 31,302; William H. Shreve, Registration No. 35,678; Sunjeev S. Sikand, Registration No. 60,107; Andrew H. Simpson, Registration No. 31,469; Lindsey N. Singco, Registration No. 61,365; Nathan S. Smith, Registration No. 53,615; Raymond D. Smith, Registration No. 55,634; Paul C. Steinhardt, Registration No. 30,806; Jeffrey A. Stephens, Registration No. 56,254; Craig S. Summers, Registration No. 31,430; Sheila N. Swaroop, Registration No. 53,658; Kerry S. Taylor, Registration No. 43,947; Rose M. Thiessen, Ph.D., Registration No. 40,202; Michael H. Trenholm, Registration No. 37,743; Mauricio A. Uribe, Registration No. 46,206; Josué A. Villalta, Registration No. 54,511; Gerard von Hoffmann, Registration No. 33,043; Bryan Wahl, M.D., Registration No. 58,878; Susan J. Wang, Ph.D., Registration No. 53,742; David N. Weiss, Registration No. 41,371; Zi Y. Wong, Registration No. 58,410; Lori Lee Yamato, Registration No. 40,881; Thomas Y. Yee, Registration No. 57,013; Boris Zelkind, Registration No. 42,250; and Nicholas M. Zovko, Registration No. 61,557 of Knobbe, Martens, Olson & Bear, LLP, 2040 Main Street, Fourteenth Floor, Irvine, California 92614, Telephone (949) 760-0404.

Please direct all communications relative to said application to the following correspondence address:

KNOBBE, MARTENS, OLSON & BEAR, LLP, 2040 Main Street, Fourteenth Floor, Irvine, CA 92614
Telephone: (949) 760-0404

INTERMUNE, INC.

By: 

Printed/Typed Name: ROBIN G. JONES

Title: SR & General Counsel

Dated: MAR 7, 2008

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MALLON, Joseph, J.
Knobbe Martens Olson & Bear LLP
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, CA 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 08 March 2011 (08.03.2011)	
Applicant's or agent's file reference INTMU064VPC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2010/025611	International filing date (day/month/year) 26 February 2010 (26.02.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address INTERMUNE, INC. 3280 Bayshore Boulevard Brisbane, CA 94005 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address instructions@kmob.com	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address HOFFMANN-LA ROCHE INC. 340 Kingsland Street Nutley, NJ 07110 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address instructions@kmob.com	
	☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Mathieu
Facsimile No. +41 22 338 89 65	e-mail pt02.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 74 02

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MEIER, Jürgen
VOSSIUS & PARTNER
P.O Box 86 07 67
81634 Munchen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 01 August 2011 (01.08.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference T1586 PCTS3	
International application No. PCT/US2010/025611	International filing date (day/month/year) 26 February 2010 (26.02.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address HOFFMANN-LA ROCHE INC. 340 Kingsland Street Nutley, NJ 07110 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☐ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address		State of Nationality	State of Residence
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 1 has been deleted from the records.			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		
	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Bai Lingfei
Facsimile No. +41 22 338 89 65	e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MALLON, Joseph, J.
Knobbe Martens Olson & Bear LLP
2040 Main Street
14th Floor
Irvine, CA 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 08 March 2011 (08.03.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference INTMU064VPC	
International application No. PCT/US2010/025611	International filing date (day/month/year) 26 February 2010 (26.02.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD Bldg. 675/4.0G 124 Grenzacherstrasse CH-4070 Basel Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for all designated States except the United States of America.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 65	Authorized officer Blanc Mathieu e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
---	---

PATENT COOPERATION TR. ATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2010/025611

International filing date (day/month/year)
26.02.2010

Priority date (day/month/year)
27.02.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/4709 A61K31/7068 A61P31/14 A61P1/16

Applicant
INTERMUNE, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Houyvet-Landriscina

Telephone No. +49 89 2399-7506



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/025611

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>19, 28-37, 44, 45, 47, 50-82, 91, 92, 94, 97-129</u>
	No: Claims	<u>1-18, 20-27, 38-43, 46, 48, 49, 83-90, 93, 95, 96, 130-133</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-133</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-133</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V : Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 "View of NCT00801255 on 2009-02-17" 17 February 2009 (2009-02-17) , XP002580349 Retrieved from the Internet:URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00801255/2009_02_17 [retrieved on 2010-04-28]
- D2 TAN HUA ET AL: "COMBINATION OF THE NS3/4A PROTEASE INHIBITOR ITMN-191 (R7227) WITH THE ACTIVE MOIETY OF THE NS5B INHIBITORS R1626 OR R7128 ENHANCES REPLICON CLEARANCE AND REDUCES THE EMERGENCE OF DRUG RESISTANT VARIANTS" HEPATOLOGY, vol. 48, no. 4, Suppl. S, October 2008 (2008-10) , page 1153A, XP002580350 & 59TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES; SAN FRANCISCO, CA, USA; OCTOBER 31 - NOVEMBER 04, 2008 ISSN: 0270-9139
- D3 TAN HUA ET AL.: "COMBINATION OF THE NS3/4A PROTEASE INHIBITOR ITMN-191 (R7227) WITH THE ACTIVE MOIETY OF THE NS5B INHIBITORS R1626 OR R7128 ENHANCES REPLICON CLEARANCE AND REDUCES THE EMERGENCE OF DRUG RESISTANT VARIANT" 31 October 2008 (2008-10-31) , XP002580351 Retrieved from the Internet:URL:http://www.pharmasset.com/download/Tan_PSI7851_AASLD%20Oct08.pdf [retrieved on 2010-04-28]
- D4 LALEZARI J ET AL: "66 POTENT ANTIVIRAL ACTIVITY OF THE HCV NUCLEOSIDE POLYMERASE INHIBITOR R7128 WITH PEG-IFN AND RIBAVIRIN: INTERIM RESULTS OF R7128 500MG BID FOR 28 DAYS" JOURNAL OF HEPATOLOGY, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK LNKD- DOI:10.1016/S0168-8278(08)60068-9, vol. 48, 1 January 2008 (2008-01-01) , page S29, XP026661792 ISSN: 0168-8278 [retrieved on 2008-01-01]
- D5 RODRIGUEZ-TORRES MARIBEL ET AL: "POTENT ANTIVIRAL RESPONSE TO THE HCV NUCLEOSIDE POLYMERASE INHIBITOR R7128 FOR 28 DAYS WITH PEG-IFN AND RIBAVIRIN: SUBANALYSIS BY RACE/ETHNICITY, WEIGHT AND HCV GENOTYPE" HEPATOLOGY, vol. 48, no. 4, Suppl. S, October 2008 (2008-10) , page 1160A,

XP002580352& 59TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-
ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-LIVE R-DISEASES; SAN
FRANCISCO, CA, USA; OCTOBER 31 -NOVEMBER 04, 2008 ISSN:
0270-9139

- D6 RODRIGUES-TORRES, M. ET AL.: "POTENT ANTIVIRAL RESPONSE
TO THE HCV NUCLEOSIDE POLYMERASE INHIBITOR R7128 FOR 28
DAYS WITH PEG-IFN AND RIBAVIRIN: SUBANALYSIS BY RACE/
ETHNICITY, WEIGHT AND HCV GENOTYPE" 31 October 2008
(2008-10-31) , XP002580353Retrieved from the Internet:URL:[http://
www.pharmasset.com/download/
Phase_I_Subanalysis_Cohorts_1_2_3.pdf](http://www.pharmasset.com/download/Phase_I_Subanalysis_Cohorts_1_2_3.pdf) [retrieved on 2010-04-28]
- D7 GANE EDWARD J ET AL: "ANTIVIRAL ACTIVITY OF THE HCV
NUCLEOSIDE POLYMERASE INHIBITOR R7128 IN HCV GENOTYPE 2
AND 3 PRIOR NON-RESPONDERS: INTERIM RESULTS OF R7128
1500MG BID WITH PEG-IFN AND RIBAVIRIN FOR 28
DAYS"HEPATOLOGY, vol. 48, no. 4, Suppl. S, October 2008 (2008-10) ,
page 1024A, XP002580354& 59TH ANNUAL MEETING OF THE
AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-LIVE R-DISEASES;
SAN FRANCISCO, CA, USA; OCTOBER 31 -NOVEMBER 04, 2008
ISSN: 0270-9139
- D8 GANE EDWARD J ET AL.: "ANTIVIRAL ACTIVITY OF THE HCV
NUCLEOSIDE POLYMERASE INHIBITOR R7128 IN HCV GENOTYPE 2
AND 3 PRIOR NON-RESPONDERS: INTERIM RESULTS OF R7128
1500MG BID WITH PEG-IFN AND RIBAVIRIN FOR 28 DAYS" 31
October 2008 (2008-10-31) , XP002580355Retrieved from the
Internet:URL:[http://www.pharmasset.com/download/
Phase_I_Analysis_Cohort_4.pdf](http://www.pharmasset.com/download/Phase_I_Analysis_Cohort_4.pdf) [retrieved on 2010-04-28]
- D9 REDDY RAJENDER ET AL: "Antiviral activity, pharmacokinetics, safety
and tolerability of R7128, a novel nucleoside HCV RNA polymerase
inhibitor, following multiple, ascending, oral doses in patients with HCV
genotype 1 infection who have failed prior interferon
therapy"HEPATOLOGY, vol. 46, no. 4, Suppl. S, October 2007
(2007-10) , pages 862A-863A, XP002580356& 58TH ANNUAL MEETING
OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-LIVE R-
DISEASES; BOSTON, MA, USA; NOVEMBER 02 -06, 2007 ISSN:
0270-9139

- D10 BLATT ET AL: "[576] ITMN-191 CONCENTRATIONS ACHIEVED IN THE LIVER OF ANIMALS PROMOTE HCV REPLICON CLEARANCE IN VITRO AND THIS EFFECT IS ENHANCED BY PEG-IFN ALPHA-2a" JOURNAL OF HEPATOLOGY, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK LNKD- DOI: 10.1016/S0168-8278(07)62174-6, vol. 46, 1 April 2007 (2007-04-01) , page S219, XP022087916 ISSN: 0168-8278
- D11 SEIWERT SCOTT D ET AL: "Preclinical characteristics of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor ITMN-191 (R7227)." ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY DEC 2008 LNKD- PUBMED: 18824605, vol. 52, no. 12, December 2008 (2008-12) , pages 4432-4441, XP002580357 ISSN: 1098-6596
- D12 KWONG A D ET AL: "Recent progress in the development of selected hepatitis C virus NS3.4A protease and NS5B polymerase inhibitors" CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL LNKD- DOI:10.1016/J.COPH.2008.09.007, vol. 8, no. 5, 1 October 2008 (2008-10-01) , pages 522-531, XP025609329 ISSN: 1471-4892 [retrieved on 2008-10-17]
- D13 WO 2005/003147 A2 (PHARMASSET LTD [US]; CLARK JEREMY [US]) 13 January 2005 (2005-01-13) cited in the application
- D14 US 2005/267018 A1 (BLATT LAWRENCE M [US] ET AL BLATT LAWRENCE M [US] ET AL) 1 December 2005 (2005-12-01) cited in the application
- D15 US 2007/054842 A1 (BLATT LAWRENCE M [US] ET AL) 8 March 2007 (2007-03-08) cited in the application

Unless otherwise stated, reference is made to the relevant passages cited in the International Search Report for each of these documents.

a) Claims 41-42 and 43-86 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1 (iv)/67.1 (iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Patentability, in particular novelty and inventive step, of said claims has therefore been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the substance or composition.

b) Claims 1, 2, 5-27, 29, 42, 44-63, 81, 82, 89, 91-95, 97-110, 128, 129 encompass a large number of compounds which are defined only by reference to a desired functional activity (compound being a "prodrug"). This functional term does not give a specific technical guidance for the selection of the suitable derivatives, which, without proven general knowledge, would be suitable "prodrugs" in the present case and could thus be seen as a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find the suitable variants.

The description does not provide support and disclosure within the meaning of Article 6 PCT and, in addition, does not appear to be sufficiently disclosed under Article 5 PCT for any of such compounds having the desired function and there is no general common knowledge of this kind available to the skilled person. In such a situation, the invention cannot be carried out over the whole claimed area without imposing an undue burden, even when simple in vivo or in vitro tests are available to determine whether or not a particular compound is covered by the claims.

The examination of claims 1, 2, 5-27, 29, 42, 44-63, 81, 82, 89, 91-95, 97-110, 128, 129 was consequently restricted to the only one prodrug disclosed for the first compound as defined in claims 3, 43 and 90. No prodrug being disclosed for the second compound, the search has been limited to the second compound per se.

In the same way, the term "analog" found in claims 29, 64, 66, 78-79, 111, 113, 125 and 126 renders their scope unclear, since it is not known to the skilled reader which structures are intended to be encompassed by this term.

Terms like analog and derivatives include compounds obtained from another compound by a chemical reaction (including compounds which are structurally remote from the starting material), functional derivatives (such as compounds, wherein hetero-atoms are exchanged by alternative atoms), compounds with numerous different types of side groups etc. Support within the meaning of Article 6 PCT is to be found, however, only for some of the compounds claimed, namely some nucleoside analogs (as defined in claim 30). The examination for claims 29, 64, 66, 78-79, 111, 113, 125 and 126 was therefore restricted to the clearly defined compounds found in these claims.

Finally, present claims 50-63 and 97-110 relate to methods or uses having different

given desired properties or effects, namely to decrease viral load, side effects and resistance over monotherapy treatments. However, the description does not provide support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT for any such methods or uses having the said property or effect and there is no common general knowledge of this kind available to the person skilled in the art.

The examination of claims 50-63 and 97-110 was consequently restricted to the specifically disclosed combination together with its use, alone or combined with other therapeutic agents, in the treatment of hepatitis C, liver fibrosis and impaired liver function.

c) The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-18, 20-27, 38-43, 46, 48, 49, 83-90, 93, 95, 96, 130-133 is not new in the sense of Article 33(2) PCT in view of D1.

D1 corresponds to the descriptive information of a clinical trial phase 1 study of a combination of the polymerase inhibitor compound 1a (RO5024048 and the protease inhibitor compound 2 (RO5190591) in genotype 1 chronic hepatitis C patients. The efficacy of the combination is said to be evaluated in this study. Cohorts A-D are described which correspond to Groups I-IV of the clinical trial protocol as disclosed in the application.

d) The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-133 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT in view of D1-D15.

D2-D3 both describe the *in vitro* enhanced antiviral activity of the combination of R7128 (compound 1a, NS5B polymerase inhibitor) with ITMN-191 (compound 2, NS3/4A protease inhibitor) in cells harboring HCV genotype 1b replicon. D2 suggests that this combination would yield a greater antiviral effect in chronic HCV patients as when each drug are administered as monotherapy.

D4-D9 all describe the potent antiviral activity of the NS5B polymerase inhibitor R7128 (compound 1a) in patients with HCV genotype 1 infection who have failed prior interferon therapy. Its efficient combination with the standard of care (SOC) combination PEG-interferon with ribavirin in naïve and/or non-responsive patients with HCV genotype 1, 2 and 3 is also described.

Compound 1 is further described in D13 for use in the treatment of hepatitis C, alone or combined with other antiviral agents, such as polymerase inhibitors, interferon, pegylated interferon and ribavirin.

D10-D11 both describe the potent antiviral effect of the NS3/4A protease inhibitor ITMN-191 (compound 2) in HCV patients; effect which is further enhanced by PEG-interferon alpha-2a. D11 additionally suggests to study the combination of ITMN-191 with various inhibitors of NS5B.

The macrocyclic protease inhibitor ITMN-191 and his sodium salt are further described in D14-D15, together with their use in the treatment of hepatitis C, alone or combined with other antiviral agents such as interferon, ribavirin, nucleoside inhibitors.

Both compound 1a and compound 2 are also described in D12, which suggests, as a future challenge in the HCV therapy, to combine antivirals having additive potency, lacking cross-resistance and acting at different points in the viral cycle, such as by combining the essential protease and polymerase inhibitors.

From the above cited prior art, each of the compounds presently claimed in combination as a treatment of hepatitis C is separately known to possess high therapeutic activity against that same disease or condition in both naïve and non-responsive patients. As to their combination, it appears most promising as stated in D2-D3, and as proven by the ongoing phase 1 clinical trial on said combination (D1). Although, the results of the clinical trial are not yet known in D1, but only disclosed in the present specification, positive results were already expected from the teaching of the prior art. In view of the *in vitro* results provided in D2- D3, the skilled man confronted with the underlying problem of the application (provision of an new and effective treatment of hepatitis C, alternative to the SOC) would indeed have been prompted to test the combination of compound 1/1a with compound 2 in the treatment of HCV. In this way, he would have arrived to the claimed subject-matter without the need of inventive activity.

Re Item VIII: Certain observations on the international application

The wording "consisting essentially of" in claim 2 is not clear according to Article 6 PCT. Either the composition "comprises", in which case the presence of other active substances is not excluded or it "consists of", i.e is limited to some defined substances.

The technical features of composition claims 26-27 (amount needed to achieve substantially the same viral load reduction as when the compound is administered as monotherapy) correspond to a result to be achieved type definition, which merely amounts to a statement of the underlying problem and does not correspond to characteristics of a composition. These features are therefore not considered when

dealing with the novelty of such a claim.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE NUCLEÓSIDO POLIMERASA CON UN
INHIBIDOR DE PROTEASA MACROCÍCLICA Y SU USO EN EL
TRATAMIENTO DE HEPATITIS C, FIBROSIS HEPÁTICA Y FUNCIÓN
HEPÁTICA ALTERADA

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Las formas de realización descriptas en la presente solicitud se refieren a una composición que puede incluir un inhibidor de la polimerasa viral de la hepatitis C, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables e
10 inhibidor de la proteasa viral de la hepatitis C, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. Las formas de realización adicionales descriptas se refieren a los métodos para tratar una condición de enfermedad tal
15 como una infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática y/o alteración de la función hepática con un inhibidor de la polimerasa viral de la hepatitis C, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables e inhibidor de la proteasa viral de la hepatitis C, o sus
20 sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

SECTOR: Industria farmacéutica, en particular composiciones medicinales que comprenden una mezcla de compuestos orgánicos como agentes activos, siendo dichos compuestos en
25 un caso heterociclos de anillos de 6 miembros que contienen nitrógeno, como isoindoles y en otro caso un heterociclo de 6 miembros con nitrógeno, como pirimidina, unido a un sacárido. Dichas composiciones son útiles como agentes antiinfecciosos, y hepatoprotectores, en particular para
30 virus RNA.

**COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE NUCLEÓSIDO POLIMERASA CON UN
INHIBIDOR DE PROTEASA MACROCÍCLICA Y SU USO EN EL
TRATAMIENTO DE HEPATITIS C, FIBROSIS HEPÁTICA Y FUNCIÓN
HEPÁTICA ALTERADA**

5

Antecedentes

Campo

La presente solicitud se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento de una condición de enfermedad tal como una infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática, y función hepática alterada.

Descripción

La infección con el virus de hepatitis C (HCV) es la infección crónica de transmisión sanguínea más común en los E.U.A. Si bien el número de nuevas infecciones ha declinado, la cantidad de infección crónica es sustancial, con estimados de los Centros de Control de Enfermedad de 3.9 millones (1.8%) de personas infectadas en los E.U.A. La enfermedad hepática crónica es la décima causa de muerte en los adultos de E.U.A., y representa aproximadamente 25,000 muertes anuales, o aproximadamente y 1% de todas las muertes. Los estudios indican que el 40% de la enfermedad hepática crónica está relacionada con el VHC, lo que origina un estimado de 8,000-10,000 muertes por año. La enfermedad hepática de estadio terminal asociada con el VHC es la indicación más frecuente para el trasplante hepático en los adultos.

La terapia antiviral de la hepatitis C crónica ha evolucionado rápidamente en la última década, con mejoras significativas observadas en la eficacia del tratamiento. No obstante, incluso con el uso de la terapia combinada estándar de referencia (SOC) de IFN- α pegilado más

ribavirina, 40% a 50% de los pacientes fracasan en la terapia, es decir, no responden o sufren recaídas. Estos pacientes en la actualidad no tienen alternativa terapéutica efectiva. En particular, los pacientes que
5 tienen fibrosis o cirrosis avanzada en la biopsia hepática tienen un riesgo significativo de desarrollar complicaciones de enfermedad hepática avanzada, que incluye ascitis, ictericia, hemorragia por várices, encefalopatía, e insuficiencia hepática progresiva, así como un riesgo
10 marcadamente aumentado de carcinoma hepatocelular.

[0004] La alta prevalencia de la infección con VHC crónica tiene importantes implicaciones en la salud pública para la futura carga de enfermedad crónica hepática en los E.U.A.. Los datos derivados de la National Health and
15 Nutrition Examination Survey (NHANES III) indican que se ha producido un gran aumento de la tasa de nuevas infecciones con VHC desde fines de 1960 a comienzos de 1980, en particular entre las personas de 20 a 40 años. Se estima que la cantidad de personas con infección de VHC de larga
20 duración de 20 años o más podría más que cuadruplicarse desde 1990 a 2015, de 750.000 a más de 3 millones. El incremento proporcional de las personas afectadas durante 30 o 40 años sería aún mayor. Debido a que el riesgo de enfermedad hepática crónica relacionada con VHC se
25 relaciona con la duración de la infección, con el riesgo de cirrosis progresivamente creciente para personas infectadas durante más de 20 años, esto originará un sustancial incremento de la morbilidad y mortalidad relacionado con la cirrosis entre los pacientes infectados entre los años
30 1965-1985.

El VHC es un virus de ARN de cadena positiva

envuelto de la familia Flaviviridae. El genoma del ARN del VHC de cadena simple es de aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene un marco de lectura abierto (ORF) que codifica una sola poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En las células infectadas, esta poliproteína se escinde en múltiples sitios con proteasas celulares y virales para producir proteínas estructurales y no estructurales (NS) del virus (NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B).

10

Síntesis

Algunas formas de realización descriptas en la presente se refieren a una composición que puede incluir un primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, donde el primer compuesto es β -D-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (Compuesto 1); y un segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, donde el segundo compuesto es (14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,04,6]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto 2).

Otras formas de realización descriptas en la presente se refieren a una composición que consisten esencialmente en un primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, donde el primer compuesto es el Compuesto 1; y un segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, donde el segundo compuesto es el Compuesto 2.

30

Formas de realización descripta en la presente se refiere al uso de dichas composiciones para la preparación

de un medicamento para mejorar o tratar una condición de enfermedad en una población de pacientes. Por ejemplo, la condición de enfermedad se puede seleccionar de una infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática, y alteración de la función hepática. En una forma de realización, el profármaco del primer compuesto puede ser el profármaco diisobutil éster de β -D-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (Compuesto 1a). En algunas formas de realización, la sal del segundo compuesto puede ser la sal sódica del 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14,3,0,04,6]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (sal sódica del Compuesto 2).

Otras formas de realización descripta en la presente se refiere al uso del Compuesto 1 o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para mejorar o tratar una condición de enfermedad en una población de pacientes, donde el Compuesto 1 o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables se fabrica para el uso en combinación con el Compuesto 2 o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. Otra forma de realización descriptas en la presente se refieren al uso del Compuesto 2 o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para mejorar o tratar una condición de enfermedad en una población de pacientes, donde el Compuesto 2 o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables se fabrica para el uso en combinación con el Compuesto 1 o una de sus sales o

profármacos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la condición de enfermedad se puede seleccionar de una infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática, y alteración de la función hepática.

5 Otras formas de realización descritas en la presente se refieren a métodos para mejorar o tratar una condición de enfermedad en una población de pacientes, que puede incluir administrar a un sujeto que sufre de la condición de la enfermedad, una cantidad terapéutica
10 efectiva de un primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en donde el primer compuesto es el Compuesto 1; y una cantidad terapéutica efectiva de un segundo compuesto, o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, en donde el segundo
15 compuesto es el Compuesto 2. En algunas formas de realización, la condición de enfermedad se puede seleccionar de una infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática, y alteración de la función hepática. En una forma de realización, el profármaco del primer
20 compuesto puede ser el profármaco diisobutil éster de β -D-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (Compuesto 1a). En algunas formas de realización, la sal del segundo compuesto puede ser la sal sódica del 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-
25 triciclo[14,3,0,04,6]nonadec-7-en-18-il éster del ácido 1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (sal sódica del Compuesto 2).

Estas y otras formas de realización se describen con mayor detalle a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra las estructuras de β -D-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (Compuesto 1), el profármaco diisobutil éster de β -D-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (Compuesto 1a) y 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,04,6]nonadec-7-en-18-il éster del ácido (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto 2).

Las Figuras 2 y 3 muestran una representación gráfica de siete regímenes de tratamiento usando los compuestos que se muestran en la Figura 1.

La Figura 4 es un gráfico que muestra los cambios del nivel de alanina aminotransferasa sérica (ALT) durante 14 días de tratamiento con el Compuesto 1a y el Compuesto 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las formas de realización incluyen, pero sin limitación, composiciones terapéuticas y su uso en el tratamiento y/o mejora de la condición de enfermedad. En algunas formas de realización, la condición de enfermedad se puede seleccionar de una infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática, y/o alteración de la función hepática.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen los mismos significados comúnmente entendidos por los expertos en la técnica a las que pertenecen las formas de realización. Todas las publicaciones mencionadas en la presente, se incorporan en ella por referencia para revelar y describir los métodos y/o materiales relacionados con las

publicaciones que se citan.

Como se usa en la presente y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un" "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En consecuencia, por ejemplo, la referencia a "un método" incluye una pluralidad de estos métodos y la referencia a "una dosis" incluye la referencia a una o más dosis y sus equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, y similares.

10 Cuando se proporciona un rango de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta el décimo de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de este rango y cualquier otro valor indicado o intermedio en el rango establecido está abarcado en las formas de realización. Los límites superiores e inferiores de estos rangos menores, que se pueden incluir de modo independiente en los rangos menores, también están abarcados en la invención, sujetos a ningún límite específicamente excluido en el rango indicado. Cuando el rango indicado incluye uno o ambos de los límites, los rangos que excluyen uno o ambos de estos límites incluidos también están incluidos en las formas de realización.

25 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas formas de realización, la sal es una sal de adición ácida del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener por la reacción de un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácidos halohidrogenados (por

30

ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener por la reacción de un compuesto con un ácido orgánico tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo ácido acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metansulfónico, etansulfónico, p-toluensulfónico, salicílico o naftalensulfónico. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener por la reacción de un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquil C₁-C₇ alquilamina, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. La sal de sodio del Compuesto 2 es un ejemplo no limitante de una sal farmacéuticamente aceptable.

Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles ya que, en algunas situaciones, estos pueden más fáciles de administrar que el fármaco original. Estos, por ejemplo, pueden ser biodisponibles por administración oral mientras que el original no lo es. El profármaco también puede tener mejor solubilidad en composiciones farmacéuticas respecto del fármaco original. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana

celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero cuando se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la hidrosolubilidad es beneficiosa. Otro ejemplo de un profármaco podría ser de un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para revelar el residuo activo. El compuesto la es un ejemplo no limitante de un profármaco (en este caso un profármaco del Compuesto 1). Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985), que se incorpora en la presente por referencia para el fin de descripción de procedimientos y la preparación de derivados de profármacos adecuados.

El término "cantidad efectiva" se usa para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que estimula la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad efectiva de compuesto puede ser la cantidad necesaria para evitar, aliviar o mejorar síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto tratado. Esta respuesta puede producirse en un tejido, sistema, animal o humano e incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad tratada. La determinación de una cantidad efectiva está bien dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, en especial a la luz de la descripción detallada provista en la presente. La cantidad efectiva de los compuestos descriptos en la presente, necesaria como una dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, que incluyen los seres humanos tratados y las características físicas del animal

específica bajo consideración. La dosis se puede adaptar para lograr un efecto deseado, pero dependerá de dichos factores como peso, dieta, medicación concurrente y otros factores que serán reconocidos los expertos en las artes
5 médicas. En general, una cantidad efectiva de las composiciones descritas en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para reducir la carga viral u obtener una respuesta viral sostenida a la terapia.

10 Como se usa en la presente, los términos "tratamiento" "tratar" y similares, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir completa o parcialmente una enfermedad o sus síntomas y/o puede ser
15 terapéutico en términos de una cura parcial o completa para una enfermedad y/o efectos adversos atribuibles a la enfermedad. "Tratamiento," como se usa en la presente, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluye: (a)
20 prevenir la aparición de enfermedad en un sujeto que está predispuesto a la enfermedad pero no ha sido diagnosticado como portador de ella; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad.

25 Los términos "individuo" "huésped" "sujeto" y "paciente" se usan en forma indistinta en la presente, y se refieren a un mamífero, que incluyen, pero sin limitación, murinos, simios, seres humanos, animales de granja
mamíferos animales mamíferos para deporte y mascotas de
30 mamíferos.

Como se usa en la presente, el término "fibrosis

hepática," se usa en forma indistinta en la presente con "fibrosis del hígado" se refiere al crecimiento del tejido cicatrizal en el hígado que se puede producir en el contexto de una infección de hepatitis crónica.

5 Como se usa en la presente, el término "función hepática" se refiere a una función normal del hígado, que incluyen, pero sin limitación, una función de síntesis, que incluyen, pero sin limitación, síntesis de proteínas tales como proteínas séricas (por ejemplo, albúmina, factores de
10 coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ -glutaminiltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol, y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica hepática, que
15 incluyen, pero sin limitación, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos y amoníaco, metabolismo de hormonas y metabolismo de lípidos; destoxificación de fármacos exógenos; una función hemodinámica, que incluyen hemodinámica esplácnica y
20 portal; y similares.

 El término "respuesta viral sostenida" (SVR; también denominada como "respuesta sostenida" o "respuesta durable"), como se usa en la presente, se refiere a la respuesta de un individuo a un régimen de tratamiento para
25 la infección de VHC, en términos del título del VHC sérico. Por ejemplo, una "respuesta viral sostenida" se refiere al ARN del VHC no detectable (por ejemplo, menos de aproximadamente 500, menos de aproximadamente 200, o menos de aproximadamente 100 copias de genoma por mililitro
30 sérico) hallados en el suero del paciente durante un período de al menos aproximadamente un mes, al menos

aproximadamente dos meses, al menos aproximadamente tres meses, al menos aproximadamente cuatro meses, al menos aproximadamente cinco meses, y/o al menos aproximadamente seis meses después de la detención del tratamiento.

5 Se ha demostrado que el compuesto, β -D-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (de aquí en adelante "Compuesto 1") es efectivo para inhibir la replicación del VHC. Si bien esta invención no está limitada por ninguna teoría particular, se considera que el Compuesto 1 inhibe
10 la replicación del VHC por la inhibición de la ARN polimerasa del VHC, una enzima involucrada en la replicación del virus de hepatitis C. El Compuesto 1 se puede obtener usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como los métodos descritos en la patente
15 U.S. No. 7.419.572, que se incorpora por la presente como referencia en su totalidad. Las sales farmacéuticamente aceptables y los profármacos del Compuesto 1 se pueden utilizar en las composiciones descritas en la presente. Por ejemplo, se ha demostrado que el profármaco diisobutil
20 éster de β -D-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (Compuesto 1a), que se muestra en la Figura 1, tiene permeabilidad aumentada que llevó al aumento de la exposición plasmática, y por lo tanto al aumento de la eficacia antiviral.

25 Se ha demostrado que el compuesto, 14-ter-butoxicarbonilamino-4-ciclopropansulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diaza-triciclo[14,3,0,04,6]nonadec-7-en-18-il éster del ácido (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (de aquí en adelante
30 "Compuesto 2") es eficaz para inhibir la replicación del VHC. El compuesto anteriormente mencionado se puede obtener

usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen por ejemplo, los métodos que se describen en la patente U.S. No. 7.491.794, que se incorpora por la presente como referencia en su totalidad. Di bien esta
5 invención no está limitada por ninguna teoría particular, se considera que el Compuesto 2 inhibe la proteasa del VHC, en particular la proteasa de NS3/4A. Las sales farmacéuticamente aceptables y los profármacos del Compuesto 2 se pueden utilizar en las composiciones
10 descriptas en la presente. Por ejemplo, la sal de sodio del Compuesto 2 se puede incluir en las composiciones descriptas en la presente. La estructura y los métodos para producir la sal de sodio se describen en la publicación U.S. No. 2007-0054842, presentada el 21 de julio de 2006,
15 que se incorpora por la presente como referencia en su totalidad.

Para los compuestos descriptos en la presente, cada carbono estereogénico puede ser de configuración R o S. Si bien los compuestos específicos ejemplificados en
20 esta solicitud se pueden representar en una configuración particular, también se prevén compuestos que tienen la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral determinado o sus mezclas a menos que se especifique de otro modo. Cuando los centros quirales se hallan en las sales o los profármacos de los compuestos, se considera que
25 los compuestos abarcan todos los estereoisómeros posibles a menos que se indique de otro modo. Además se considera que, en alguno de los compuestos descriptos en la presente que tienen uno o más enlaces dobles que generan isómeros geométricos que se pueden definir como E o Z, cada enlace
30 doble puede ser de modo independiente E o Z o una mezcla de

A

ellos. Asimismo, también se pretenden incluidas todas las formas tautoméricas.

Algunas formas de realización descritas en la presente se refieren a una composición que puede incluir el
5 Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables; y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización, el profármaco de Compuesto 1 puede ser el Compuesto 1a. En algunas formas de
10 realización, la sal del Compuesto 2 puede ser la sal de sodio.

Una forma de realización descrita en la presente se refiere a una composición que consiste esencialmente en Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos
15 farmacéuticamente aceptables; y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el profármaco de Compuesto 1 puede ser el Compuesto 1a. En una forma de realización, la sal del Compuesto 2 puede ser la sal de sodio.

20 En algunas formas de realización, la composición además puede incluir un excipiente, diluyente y/o portador farmacéuticamente aceptable, tales como los descritos en la presente.

Varias cantidades del Compuesto 1, o una de sus
25 sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se puede incluir en las composiciones descritas en la presente. En algunas formas de realización, la composición puede incluir una cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo
30 de aproximadamente 9000 mg a aproximadamente 50 mg. En otras formas de realización, la composición puede incluir

una cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 5000 mg a aproximadamente 150 mg. En aún otras formas de realización, la composición puede incluir

5 una cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 300 mg. En aún formas de realización más, la composición puede incluir una cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos

10 farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 450 mg. En una forma de realización, la composición puede incluir una cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de

15 aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 500 mg.

De modo similar, varias cantidades del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se pueden incluir en las composiciones. En algunas formas de realización, la composición puede incluir

20 una cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2 mg. En otras formas de realización, la composición puede incluir una cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos

25 farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 1600 mg a aproximadamente 25 mg. En aún otras formas de realización, la composición puede incluir una cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo

30 de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 50 mg. En una forma de realización, la composición puede incluir una

cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 100 mg.

Una ventaja potencial de la utilización de una
5 combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede ser una reducción de las cantidades requeridas de uno o más compuestos que son efectivas para tratar una condición de enfermedad descrita en la presente (por ejemplo, VHC), en
10 comparación con tratamiento de mono-terapia de una población de pacientes de otra forma comparable, ya sea utilizando el Compuesto 1 o 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo. En algunas formas de realización, la cantidad del Compuesto 1, o una de sus
15 sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición puede ser menor en comparación con la cantidad del Compuesto 1 o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, necesaria para obtener la misma reducción de carga viral cuando se administra como
20 monoterapia. En algunas formas de realización, la cantidad del Compuesto 2 o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición puede ser menor en comparación con la cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables,
25 necesaria para obtener la misma reducción de carga viral cuando se administra como monoterapia. En una forma de realización, la suma de la cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o
30 profármacos farmacéuticamente aceptables, es menor que la esperada o predicha sobre la base de la combinación aditiva

del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo para tratar la condición de enfermedad tal como VHC.

5 Las ventajas adicionales de utilizar una combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede incluir poca a ninguna resistencia cruzada entre los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables; 10 vías diferentes de eliminación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables; poca a ninguna toxicidad superpuesta entre los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables; pocos a ningunos efectos significativos sobre el citocromo 15 P450; y/o pocas a nada de interacciones farmacocinéticas entre los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

Los porcentajes de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, presentes 20 en la composición también pueden variar. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la composición puede incluir una cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% (peso/peso) 25 basada en la suma de la cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición. Formas de realización adicionales incluyen, pero sin limitación, una 30 cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de

aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, aproximadamente 10% a aproximadamente 80%, aproximadamente 20% a aproximadamente 70%, aproximadamente 30% a aproximadamente 60% y aproximadamente 40% a aproximadamente 50% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición. Como en el Compuesto 2, en una forma de realización, la composición puede incluir una cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición. Los ejemplos de formas de realización adicionales, incluyen, pero sin limitación, una cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, aproximadamente 10% a aproximadamente 80%, aproximadamente 20% a aproximadamente 70%, aproximadamente 30% a aproximadamente 60% y aproximadamente 40% a aproximadamente 50% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

Los agentes terapéuticos adicionales también se pueden incluir en una composición que incluye los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos

farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional puede ser un agente antiviral. En una forma de realización, el agente antiviral puede ser un agente antiviral VHC. Una lista de

5 ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos adecuados incluye nucleótidos y análogos de nucleósidos (tales como azidotimidina (AZT) (zidovudina), y sus análogos y derivados; 2',3'-didesoxiinosina (DDI) (didanosina), y sus análogos y derivados; 2',3'-didesoxicitidina (DDC)

10 (didesoxicitidina), y sus análogos y derivados; 2',3'-didehidro-2',3'-didesoxitimidina (D4T) (estavudina), y sus análogos y derivados; combivir; abacavir; dipoxil; cidofovir; ribavirina; análogos de ribavirina; levovirina, viramidina, isatoribina y similares), pirfenidona o un

15 análogo de pirfenidonas, inhibidores de ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B, antagonistas del factor de necrosis tumoral (tales como etanercept, infliximab y adalimumab), timosina- α ..(Zadaxin™), un agonista del receptor de interferón, inhibidores de α -glucosidasa,

20 antagonistas de TNF- α , inhibidores de helicasa NS3, inhibidores de polimerasa NS5b, inhibidores de proteasa de NS3 (por ejemplo, (VX-950) y (SCH 503034)), Ritonavir (5-tiazolilmetil éster [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)] del ácido 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-

25 tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico, disponible en Abbott Laboratories), y Ribozimas tales como Heptazyme™ y fosforotioato de oligonucleótidos que son complementarios con las secuencias de proteínas del VHC y que inhiben la

30 expresión de las proteínas del núcleo viral.

[0037] Una limitación de la terapia temprana con

interferón (IFN) fue la rápida depuración de la proteína de la sangre. La derivatización química de la IFN con polietilenglicol (PEG) ha originado proteínas con propiedades farmacocinéticas sustancialmente mejoradas.

5 PEGASYS® es un conjugado de α -2a y un monometoxi PEG ramificado de 40 kD y PEG-INTRON® es un conjugado de α -2b y un monometoxi PEG de 12 kD. B.A. Luxon et al., *Clin. Therapy*. 2002, 24(9): 13631-1383; y A. Kozlowski y J.M Harris, *J. Control. Release*, 2001, 72: 217-224. Sin

10 embargo, algunos pacientes no pueden o no desean someterse a la terapia con interferón por una o más razones, por ejemplo, tener que aplicarse autoinyecciones y/o uno o más efectos secundarios relacionados con la terapia con interferón. Los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos

15 farmacéuticamente aceptables, también pueden incluir un agonista del receptor de interferón, tales como un agonista del receptor de interferón Tipo I y/o un agonista de interferón Tipo II. En una forma de realización, el agonista de interferón Tipo II puede ser interferón- γ (IFN-

20 γ). En una forma de realización, el agonista de interferón Tipo I puede ser interferón- α (IFN- α), por ejemplo, monoPEG (30 kD, lineal)-ilato de consenso, IFN- α de consenso INFERGEN, un conjugado de monometoxi PEG ramificado de 40

25 kD de interferón α -2b y/o un conjugado de monometoxi PEG de 12 kD de interferón α -2b. En algunas formas de realización, la ribavirina también se puede incluir en una composición que incluye los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En otras formas de

30 realización, una composición que incluye los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, no incluye un agonista de interferón. Por ejemplo, el

agonista de interferón puede ser un agonista del receptor de interferón Tipo I. En una forma de realización, el agonista de interferón Tipo I es un agonista de interferón Tipo I pegilado tales como los descritos en la presente.

5 En aún otras formas de realización, una composición que incluye los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, no incluye ribavirina.

[0038] Como se usa en la presente, el término "agonista del receptor de interferón" se refiere a cualquier agonista del receptor de interferón Tipo I, agonista del receptor de interferón Tipo II, o agonista del receptor de interferón Tipo III. Como se usa en la presente, el término "un agonista del receptor de interferón Tipo I" se refiere a cualquier ligando natural o no natural del receptor de interferón Tipo I humano, que se une y causa la transducción de la señal por medio del receptor. Los agonistas del receptor de interferón Tipo I incluyen los interferones, que incluyen los interferones naturales, interferones modificados, interferones sintéticos, interferones pegilados, proteínas de fusión que comprenden un interferón y una proteína heteróloga, interferones traspuestos; anticuerpo específico para un receptor del interferón; agonistas químicos no peptídicos; y similares. Como se usa en la presente, el término "agonista del receptor de interferón Tipo II" se refiere a cualquier ligando natural o no natural del receptor de interferón Tipo II humano que se une y causa la transducción de la señal por medio del receptor. Los agonistas del receptor de interferón Tipo II incluyen interferón- γ humano nativo, especies de IFN- γ recombinantes, especies de IFN- γ glicosiladas, especies de IFN- γ pegiladas, especies de IFN-

10
15
20
25
30

y modificadas o variantes, proteínas de fusión de IFN- γ , agonistas de anticuerpos específicos para el receptor, agonistas no peptídicos, y similares. Como se usa en la presente, el término "un agonista del receptor de interferón Tipo III" se refiere a cualquier ligando natural o no natural del receptor α de IL-28 humana ("IL-28R"), cuya secuencia de aminoácidos está descrita por Sheppard, et al., infra., que se une y causa la transducción de la señal por medio del receptor.

[0039] Los inhibidores de α -glucosidasa adecuados incluyen cualquiera de los iminoazúcares descritos anteriormente, que incluyen los derivados de iminoazúcares de cadena alquilo larga que se describen en la publicación de patente U.S. No. 2004/0110795; inhibidores de α -glucosidasas asociadas al retículo endoplásmico; inhibidores de α -glucosidasa unida a membrana; miglitol (Glyset®), y derivados activos, y sus análogos; y acarbosa (Precose®), y derivados activos, y sus análogos.

[0040] Las composiciones descritas en la presente se pueden administrar a un paciente humano per se, o en composiciones donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en la terapia de combinación o portadores, diluyentes, excipientes o sus combinaciones, y se pueden formular en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Las técnicas para la formulación y administración de las composiciones descritas en la presente son conocidas por los expertos en la materia. Los excipientes

60

farmacéuticamente aceptables son conocidos por los expertos en la materia, y se describen en una variedad de publicaciones, que incluyen, por ejemplo, A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Formas de dosis and Drugs Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

[0041] Las composiciones descritas en la presente se pueden fabricar de maneara que conocida de por sí, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulado, atrapamiento o formación de comprimidos. En forma adicional, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad efectiva para obtener su propósito deseado. Muchos de los compuestos usados en las composiciones descritas en la presente se pueden proporcionar como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

[0042] En algunas formas de realización, los compuestos, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, (por ejemplo, Compuestos 1, 1a y 2) se formulan en un buffer acuoso. Los buffer acuosos adecuados incluyen, pero sin limitación, buffer acetato, succinato, citrato y fosfato con concentraciones que varían de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 100 mM. En algunas formas de realización, el buffer acuoso incluye reactivos que proporcionan una solución isotónica. Dichos reactivos incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio; y azúcares

por ejemplo, manitol, dextrosa, sacarosa, y similares. En algunas formas de realización, el buffer acuoso además incluye un tensioactivo no iónico tal como polisorbato 20 o 80. En forma opcional las formulaciones también pueden
5 incluir un conservante. Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, un alcohol bencílico, fenol, clorobutanol, cloruro de benzalconio, y similares. En muchos casos, la formulación se conserva a aproximadamente 4°C. Las formulaciones también se pueden liofilizar, en tal
10 caso estas incluyen generalmente crioprotectores como sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, manitol y similares. Las formulaciones liofilizadas se pueden conservar durante períodos de tiempo extendidos, incluso a temperatura ambiente.

15 [0043] Las vías de administración adecuadas, por ejemplo, pueden incluir administración oral, rectal, tópica, de transmucosa o intestinal; administración parenteral, que incluye intramuscular, subcutánea, intravenosa, inyecciones intramedulares, así como
20 inyecciones intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal, intraocular o como un inhalante por aerosol. Las composiciones generalmente se adaptarán a la vía de administración deseada específica. En una forma de realización, las composiciones descritas en
25 la presente se pueden administrar por vía oral.

[0044] La administración subcutánea se puede lograr usando métodos y dispositivos estándares, por ejemplo, aguja y jeringa, un sistema de administración de puerto de inyección subcutánea, y similares. Ver, por ejemplo,
30 patentes U.S. Nos. 3.547.119; 4.755.173; 4.531.937; 4.311.137; y 6.017.328. Una combinación de un puerto de

62

inyección subcutánea y un dispositivo para la administración de una composición farmacéutica de las formas de realización a un paciente a través del puerto se denomina en la presente como "sistema de administración de puerto de inyección subcutánea". En muchas formas de realización, la administración subcutánea se obtiene por aplicación en bolo con aguja y jeringa.

[0045] En las preparaciones orales, los compuestos se pueden usar solos o en combinación con aditivos apropiados para preparar comprimidos, 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 desintegrantes, tales como almidón de maíz, almidón de papa o carboximetilcelulosa sódica; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y según corresponda, con diluyentes, agentes buffer, agentes humectantes, conservantes y agentes saborizantes.

[0046] Los compuestos se pueden formular en preparaciones para la inyección por disolución, suspensión o emulsión de estas en un solvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros aceites similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si corresponde, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes.

[0047] Por otra parte, los compuestos se pueden obtener en supositorios por la mezcla con una variedad de bases tales como bases emulsionantes o bases hidrosolubles. Los

compuestos de las formas de realización se pueden administrar por vía rectal por medio de un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tales como manteca de cacao, carboceras y polietilenglicoles, que funden a temperatura corporal, y están solidificados a temperatura ambiente.

[0048] Se pueden proporcionar formas de dosis unitarias para administración oral o rectal, tales como jarabes, elixires y suspensiones, en donde cada unidad de dosis, por ejemplo, cucharadita, cucharada, comprimido o supositorio, contiene una cantidad predeterminada de la composición que contiene uno o más inhibidores. De modo similar, las formas de dosis unitarias para inyección o administración intravenosa puede comprender los inhibidores en una composición como una solución en agua estéril, solución salina normal u otro portador farmacéuticamente aceptable.

[0049] El término "formas de dosis unitarias" como se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuados como dosis unitarias para sujetos humanos y animales, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de compuestos de las formas de realización calculado para producir el efecto deseado, en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para las nuevas formas de dosis unitarias de las formas de realización dependen del compuesto particular empleado y el efecto obtenido, y la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el huésped.

[0050] Las composiciones descritas en la presente se pueden administrar por vía oral, parenteral o por medio de un reservorio implantado. En una forma de realización, la composición se puede administrar por vía oral o administrar

64

por inyección.

[0051] También se puede administrar la composición en forma local más que sistémica, por ejemplo, por medio de inyección de la composición directamente en el área infectada, a menudo en una formulación en depósito o de liberación sostenida. Por otra parte, se puede administrar la composición en un sistema de administración de fármaco específico, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico del tejido. Los liposomas serán dirigidos y captados selectivamente por el órgano.

[0052] Las composiciones, si se desean, se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosis unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase por ejemplo, puede comprender una hoja de metal o plástico, tales como un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador se puede acompañar con las instrucciones para su administración. El envase o dispensador también puede estar acompañado con una nota asociada con el recipiente en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, dicha nota es reflejo de la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Dicha nota, por ejemplo, puede ser la etiqueta aprobada por la U.S. Food and Drug Administration para prescripción de los fármacos, o el prospecto del producto aprobado. También se pueden preparar composiciones que comprenden un compuesto descrito en la presente formulado en un portador farmacéutico compatible, colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una enfermedad indicada.

[0053] Algunas formas de realización descriptas en la

presente se refieren a un método para mejorar o tratar una condición de enfermedad que puede incluir administrar una cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, donde la condición de enfermedad can be a infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática, y/o alteración de la función hepática. En una forma de realización, el profármaco de Compuesto 1 can be Compuesto 1a.

[0054] Varias dosis del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y/o el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para mejorar y/o tratar una condición de enfermedad. En algunos casos, los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, pueden estar presentes en la misma forma de dosis tales como las composiciones descritas en la presente. En otros casos, los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar como formas de dosis separadas. Por ejemplo, el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar en un comprimido y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar en un segundo comprimido. Cuando los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, están contenidos en formas de dosis separadas, las formas de dosis pueden ser iguales (por ejemplo, como ambas pastillas) o diferentes (por ejemplo, un compuesto se puede formular en una pastilla y el otro compuesto se puede

formular como un inyectable).

[0055] La administración del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, pueden variar. Cuando los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, están contenidos en formas de dosis separadas, las formas de dosis se pueden administrar en forma simultánea o secuencial. En algunas formas de realización, la forma de dosis que contiene el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar antes de la forma de dosis que contiene el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En otras formas de realización, la forma de dosis que contiene el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar después de la forma de dosis que contiene el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En aún otras formas de realización, la forma de dosis que contiene el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar a aproximadamente el mismo tiempo que la forma de dosis que contiene el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

[0056] En algunas formas de realización, los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar en forma concurrente. Como se usa, el término "en forma concurrente" significa concentraciones efectivas de ambos compuestos están presentes en un sujeto. Cuando se administran en forma

concurrente, los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar en la misma forma de dosis o formas de dosis separadas. En otras formas de realización, los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar en forma secuencial. Como se usa en la presente, el término "en forma secuencial" significa administrar un compuesto durante un primer período y luego administrar un segundo compuesto durante un segundo período en el que el primer y el segundo período no se superponen.

[0057] Los agentes terapéuticos adicionales también se pueden administrar al sujeto que tiene la condición de enfermedad. Una lista no limitante de agentes terapéuticos adicionales incluye los previamente descritos en la presente. Cuando se utilizan uno o más agentes terapéuticos adicionales, los agentes adicionales se pueden administrar en la misma forma de dosis que el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y/o el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional se puede incluir en una composición que incluye el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, sin el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables; o una composición que incluye el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, sin el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables; o una composición descriptas en la presente (por ejemplo, una composición que incluye los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos

farmacéuticamente aceptables). En forma alternativa, el agente terapéutico adicional se puede administrar en una o más formas de dosis separadas. Si se administra una o más formas de dosis separadas, cada forma de dosis con uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser iguales que la forma de dosis que contiene el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y/o la forma de dosis que contiene el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, o diferentes de la forma de dosis que contiene el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y/o la forma de dosis que contiene el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

15 Cuando uno o más agentes terapéuticos adicionales están en una o más formas de dosis separadas, las formas de dosis con uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar antes, después, entre, en concurrente o secuencial con el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y/o Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional puede ser un agonista del receptor de interferón, por ejemplo, un agonista del receptor de interferón Tipo I y/o a agonista del receptor de interferón Tipo II. En una forma de realización, el agonista de interferón Tipo II puede ser interferón- γ (IFN- γ). En una forma de realización, el agonista de interferón Tipo I puede ser interferón- α (IFN- α). En algunas formas de realización, el agonista de interferón Tipo I se puede seleccionar de monoPEG (30 kD, lineal)-ilato de consenso,

IFN- α de consenso INFERGEN, un conjugado de monometoxi PEG ramificado de 40 kD de interferón α -2b y un conjugado de monometoxi PEG de 12 kD interferón α -2b. En una forma de realización, el agente terapéutico adicional puede ser
5 ribavirina. En algunas formas de realización, los Compuestos 1 y 2 se pueden administrar sin administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como un agonista del receptor de interferón y/o ribavirina. En una forma de realización, el agonista del receptor de
10 interferón puede ser un agonista del receptor de interferón Tipo 1, tales como un agonista del receptor de interferón Tipo 1 pegilado.

Uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar después de la administración del
15 Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar después de la terminación de un régimen
20 de tratamiento con el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional puede ser un agonista del receptor de
25 interferón tales como un agonista del receptor de interferón Tipo I. En una forma de realización, el agonista del receptor de interferón Tipo I puede ser un agonista del receptor de interferón Tipo I pegilado. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional can be
30 ribavirina.

Si un método de la invención es efectivo para tratar una infección con VHC se puede determinar de varios modos, por ejemplo, por una reducción de la carga viral, una reducción del tiempo a seroconversión (virus no detectable en el suero del paciente), un incremento de la tasa de respuesta viral sostenida a la terapia, una reducción de morbilidad o mortalidad en los resultados clínicos, u otro indicador de la respuesta de enfermedad. En consecuencia, si un método de la invención es efectivo para tratar un infección con VHC se puede determinar por la medición de la carga viral, o por la medición de un parámetro asociado con la infección con VHC, que incluyen, pero sin limitación, fibrosis hepática, elevaciones de los niveles de transaminasa sérica, y actividad necroinflamatoria del hígado.

En algunas formas de realización, la administración y/o el uso de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en combinación puede reducir la carga viral más de la reducción de carga viral obtenida por la administración del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad. Por ejemplo, la combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede reducir la carga viral en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 90%, o más, en comparación

con la reducción de carga viral del VHC obtenida por sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, administrada como monoterapia. En algunas formas de
5 realización, la administración y/o el uso de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en combinación puede reducir la carga viral más de la reducción de carga viral obtenida por la administración de sustancialmente la misma cantidad del
10 Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solos. Como ejemplos, la combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede reducir la carga viral en al menos aproximadamente 10%, al menos
15 aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 90%, o más,
20 en comparación con la reducción de carga viral VHC obtenida por sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, administrada como monoterapia.

En algunas formas de realización, una cantidad
25 del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y una cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, es una cantidad sinérgica. Como se usa en la presente, una "combinación sinérgica" o una "cantidad
30 sinérgica" es una dosis combinada que es más efectiva en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección con

VHC que la mejora gradual del resultado del tratamiento que se podría predecir o esperar de una combinación simplemente aditiva de (i) el beneficio terapéutico o profiláctico del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, cuando se administra a la misma dosis como monoterapia y (ii) el beneficio terapéutico o profiláctico del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, cuando se administra a la misma dosis como monoterapia. El término "combinación sinérgica" o una "cantidad sinérgica" también se puede usar para referirse a una dosis combinada que es más efectiva en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección con VHC de la que se podría predecir o esperar, sobre la base de la regla de las mezclas, a partir de una combinación de (i) el beneficio terapéutico o profiláctico del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y (ii) el beneficio terapéutico o profiláctico del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, en algunas formas de realización, la combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede reducir la carga viral en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 90%, o más, en comparación con la reducción de la carga viral del VHC predicha o esperada a partir de la regla de mezclas o combinación aditiva de la reducción de las cargas virales a

partir de la administración del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de
5 realización, los niveles de reducción de carga viral precedentes son promedios basados en una población de sujetos. La carga viral del VHC y la reducción de la carga viral se pueden determinar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la carga viral del VHC se puede
10 determinar por la medición de los niveles de ARN del VHC usando un ensayo adecuado tal como un ensayo de transcriptasa inversa por PCR. En una forma de realización, el ensayo es COBAS® AmpilPrep/COBAS® Taqman® VHC Test RUO.

La combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus
15 sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede acortar el período que tarda un sujeto en lograr una respuesta viral sostenida a la terapia. Por ejemplo, la combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede acortar el
20 período que tarda un sujeto en lograr una respuesta viral sostenida a la terapia en comparación con el período que tarda un sujeto en lograr una respuesta viral sostenida administrada sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos
25 farmacéuticamente aceptables, como monoterapia. Asimismo o en modo alternativo, la combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede acortar el período que tarda un sujeto en lograr una respuesta viral sostenida a la terapia en comparación con
30 el período que tarda el sujeto en lograr una respuesta viral sostenida a la terapia que se administra

sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, como monoterapia. En una forma de realización, la combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede acortar el período que tarda un sujeto en lograr una respuesta viral sostenida a la terapia en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 90%, o más, en comparación con la que se espera sobre la base de las mezclas o la combinación aditiva esperada o predicha a partir del período que tarda el sujeto en lograr una respuesta viral sostenida a la terapia que se administra sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, como monoterapia y el período que tarda el sujeto en lograr una respuesta viral sostenida a la terapia que se administra sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, como monoterapia. En algunas formas de realización, los períodos para obtener una respuesta viral sostenida son promedios basados en una población de sujetos.

Como se indicó anteriormente, si un método de la invención es efectivo para tratar una infección con VHC se puede determinar por la medición de un parámetro asociado con la infección con VHC, tal como fibrosis hepática. Los métodos de determinación el grado de fibrosis hepática son conocidos por los expertos en la materia. En algunas formas

de realización, el nivel de un marcador sérico de la fibrosis hepática indica el grado de fibrosis hepática.

Como ejemplo no limitante, se miden los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) séricos, usando ensayos
5 estándares. En general, un nivel de ALT de menos de aproximadamente 45 unidades internacionales se considera normal. En algunas formas de realización, la combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, reduce un nivel sérico de un
10 marcador de fibrosis hepática en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente
15 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o más, en comparación con el nivel del marcador en un sujeto sometido a monoterapia (tal como se administra sustancialmente la
20 misma cantidad del Compuesto 1 o 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solos). En otras formas de realización, la combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, reduce un nivel sérico de un marcador de fibrosis hepática
25 en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente
30 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, o al menos

aproximadamente 80%, o más, en comparación con el que se espera sobre la base de la regla de las mezclas o la combinación aditiva de los niveles de reducción de un nivel sérico de un marcador de la fibrosis hepática usando
5 sustancialmente las mismas cantidades de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, la reducción de los niveles séricos de un marcador de fibrosis hepática son promedios basados en una población de sujetos.

10 Un sujeto tratado por una condición de enfermedad puede experimentar resistencia a uno o más de los agentes terapéuticos (por ejemplo, el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y/o
15 Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables). El término "resistencia" como se usa en la presente se refiere a un sujeto que exhibe una respuesta demorada, reducida y/o ausente a los agentes terapéuticos. Por ejemplo, la carga viral de un sujeto con VHC que se ha vuelto resistente a un antiviral o
20 combinación de ellos se puede reducir a un grado menor en comparación con la cantidad de reducción de carga viral exhibida por el sujeto antes de volverse resistente al antiviral o combinación de estos y/o la reducción de carga viral media normal determinada. En algunas formas de
25 realización, el nivel de resistencia de la condición de enfermedad a la terapia puede estar disminuido en comparación con el nivel de resistencia medido en un sujeto al que se administra sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos
30 farmacéuticamente aceptables, como monoterapia. En algunas formas de realización, el nivel de resistencia de la

condición de enfermedad a la terapia puede estar disminuido en comparación con el nivel de resistencia medido en un sujeto al que se administra sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, como monoterapia. En otras formas de realización, la combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, reduce el nivel de resistencia de la condición de enfermedad a la terapia en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o más, en comparación con el que se espera sobre la base la regla de las mezclas o la combinación aditiva de los niveles de resistencia usando sustancialmente las mismas cantidades de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, los niveles de resistencia son promedios basados en una población de sujetos.

Algunos sujetos tratados por VHC que desarrollar o tienen resistencia para una o más terapias experimenta un rebote de carga viral. El término "rebote de carga viral" como se usa en la presente se refiere a aumento de carga sostenido $\geq 0,5$ log IU/ml por encima del nadir antes del fin del tratamiento, donde el nadir es una disminución $\geq 0,5$ log IU/ml del valor basal. En algunas formas de realización, la coadministración del Compuesto 1, o sus sales o profármacos

farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, origina menos sujetos que experimentan un rebote de carga viral en comparación con la monoterapia con el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, o el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, la coadministración de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, da como resultado al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o más, reducción de la cantidad de sujetos que experimentan un rebote de carga viral en comparación con la monoterapia, por ejemplo monoterapia con el Compuesto 1, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, la coadministración de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, origina menos de aproximadamente 75%, menos de aproximadamente 50%, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 10%, o menos de aproximadamente 5% de la población de pacientes que experimenta un rebote de carga viral. En otras formas de realización, la combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos

farmacéuticamente aceptables, reduce el porcentaje de la población de pacientes que experimenta un rebote de carga viral en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o más, en comparación con el esperado sobre la base de la regla de las mezclas.

Algunos sujetos tratados por VHC que desarrollan o tienen resistencia para una o más terapias son o se vuelven no receptivos. El término "no receptivo" como se usa en la presente se refiere a una reducción de la carga viral $\leq 0,5$ log IU/ml durante el tratamiento. En algunas formas de realización, la coadministración del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, origina menos sujetos que son no receptivos en comparación con monoterapia del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, o el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, la coadministración de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, da como resultado al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%,

al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%,
al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%,
al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente
80%, o más, reducción en numerosos pacientes que no son
5 receptivos en comparación con la monoterapia. En algunas
formas de realización, la coadministración de los
Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos
farmacéuticamente aceptables, origina menos de
aproximadamente 75%, menos de aproximadamente 50%, menos de
10 aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 30%, menos de
aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 10%, o menos
de aproximadamente 5% de la población de pacientes que son
no receptivos. En otras formas de realización, la
combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o
15 profármacos farmacéuticamente aceptables, reduce el
porcentaje de la población de pacientes que son no
receptivos en al menos aproximadamente 10%, al menos
aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos
aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos
20 aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos
aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos
aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos
aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, o al
menos aproximadamente 80%, o más, en comparación con en
25 esperado sobre la base de la regla de las mezclas.

En forma adicional o alterna, en algunas formas
de realización, el comienzo de la resistencia de la
condición de enfermedad a la terapia se puede retrasar en
comparación con cuando el comienzo de la resistencia ocurre
30 en un sujeto al que se administra sustancialmente la misma
cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos

farmacéuticamente aceptables, como monoterapia. En algunas formas de realización, el comienzo de la resistencia de la condición de enfermedad a la terapia se puede retrasar en comparación con cuando el comienzo de la resistencia ocurre en un sujeto al que se administra sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, como monoterapia. En una forma de realización, Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede retrasar el comienzo de la resistencia al Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede retrasar el comienzo de la resistencia del VHC al Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, indicado por un ensayo del replicón de VHC. Como se usa en la presente, la frase "comienzo de resistencia" es el punto de tiempo en que el sujeto muestra resistencia a uno o más compuestos terapéuticos. En una forma de realización, la enfermedad puede ser VHC. En algunas formas de realización, la combinación de los Compuestos 1 y 2, una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables puede ser una combinación sinérgica en que el comienzo de la resistencia se puede retrasar en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 90%, o más, en comparación con cuando el comienzo de la resistencia se predice o espera sobre la base de la regla de las mezclas o

la combinación aditiva de sustancialmente las mismas cantidades de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, el tiempo del comienzo de la resistencia es un promedio basado en una población de sujetos.

A menudo los sujetos con agentes terapéuticos tales como compuestos antivirales experimentan efectos secundarios. En algunos casos, los efectos secundarios pueden ser de tal grado que el tratamiento con el agente puede no ser factible o recomendado de modo que este tratamiento no es una opción para algunos sujetos o el tratamiento debe detenerse. Al reducir o disminuir la cantidad y/o gravedad de los efectos secundarios, puede aumentar el cumplimiento del sujeto con el tratamiento. En algunas formas de realización, la cantidad de efectos secundarios asociados con la coadministración del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables; y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, pueden ser menos de la cantidad de efectos secundarios exhibidos por el sujeto al que se administra sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, como el único agente activo. En algunas formas de realización, la cantidad de efectos secundarios asociados con la coadministración del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables puede ser menos de la cantidad de efectos secundarios exhibidos por el sujeto al que se administra sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos

farmacéuticamente aceptables, como el único agente activo. En otras formas de realización, el sujeto al que se administra una combinación de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede
5 exhibir menos efectos secundarios que los predichos o esperados sobre la base de la regla de las mezclas o la combinación aditiva de efectos secundarios experimentado por un sujeto al que se administra sustancialmente las mismas cantidades de los Compuestos 1 y 2, o sus sales o
10 profármacos farmacéuticamente aceptables, en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos
15 aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%. En algunas formas de realización, la cantidad de efectos secundarios es un promedio sobre la base de una población
20 de sujetos.

Como se indicó previamente, el cumplimiento del tratamiento antiviral por el sujeto también puede aumentar por la reducción de la gravedad de uno o más efectos secundarios que se asocia con la monoterapia con los
25 compuestos activos. En algunas formas de realización, la gravedad de un efecto secundario asociado con la combinación del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente
30 aceptables, está disminuido en comparación con la gravedad del efecto secundario experimentado por el sujeto al que se

administra Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, como monoterapia. En una forma de realización, la gravedad de un efecto secundario asociado con la combinación del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, está disminuida en comparación con la gravedad del efecto secundario experimentado por el sujeto al que se administra Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, como monoterapia. En algunas formas de realización, la gravedad de un efecto secundario asociado con la combinación del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, puede estar disminuida en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, en comparación con la gravedad del efecto secundario predicho o esperado sobre la base de la regla de las mezclas o la combinación aditiva de las gravedades del efecto secundario asociado con sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 1, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y sustancialmente la misma cantidad del Compuesto 2, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de

realización, la gravedad de un efecto secundario es un promedio basado en una población de sujetos.

Como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica, la dosis útil *in vivo* administrada y el modo de administración particular variará de acuerdo con la

5 edad, peso, la gravedad de la aflicción, y especies mamíferas tratadas, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. (Ver por ejemplo, Fingl et al. 1975, en "The

10 Pharmacological Basis of Therapeutics", que se incorpora por la presente en la presente como referencia en su totalidad, con referencia particular al Cap. 1, p. 1). La determinación de los niveles de dosis efectiva, es decir los niveles de dosis necesarios para obtener el resultado

15 deseado, pueden ser obtenidos por los expertos en la técnica usando métodos farmacológicos de rutina. Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas de los productos comienzan a niveles de dosis menores, el nivel de dosis se aumenta hasta obtener el efecto deseado. En forma

20 alternativa, los estudios *in vitro* aceptables se pueden usar para establecer dosis y vías de administración útiles de las composiciones identificadas por los presentes métodos usando métodos farmacológicos establecidos.

Si bien la dosis exacta será determinada sobre

25 una base fármaco por fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden realizar algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. La dosis puede ser uno solo o una serie de dos o más dados en el tratamiento de uno o más días, según las necesidades del sujeto. En algunas formas de

30 realización, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana

o más, o durante meses o años.

En los casos en que se han establecido dosis humanas para los compuestos para al menos alguna enfermedad, se usarán estas mismas dosis o las dosis que
5 están entre aproximadamente 0.1% y 500%, con más preferencia entre aproximadamente 25% y 250% de la dosis humana establecida. Cuando no está establecida la dosis humana, como será en el caso de las composiciones farmacéuticas recientemente descubiertas, se puede inferir
10 una dosis humana adecuada a partir de los valores de DE_{50} o DI_{50} u otros valores apropiados derivados de los estudios *in vitro* o *in vivo*, calificados por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en los animales.

En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosis se pueden calcular
15 como base libre. Como será entendido por los expertos en la técnica, en ciertas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos descritos en la presente en cantidades que excedan, o incluso exceden mucho el rango de
20 dosis preferido indicado anteriormente a fin de tratar en forma efectiva y agresiva, en particular enfermedades o infecciones agresivas.

La cantidad y el intervalo de dosis se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles
25 plasmáticos del residuo activo que son suficientes para mantener los efectos de modulación o concentración efectiva mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero se puede estimar a partir de los datos *in vitro*. Las dosis necesarias para obtener la MEC dependerán de las
30 características individuales y la vía de administración. Sin embargo, se pueden usar ensayos de HPLC o bioensayos

para determinar concentraciones plasmáticas.

Los intervalos de dosis también se pueden determinar usando el valor de la MEC. Las composiciones se deberían administrar usando un régimen que mantiene los niveles plasmáticos por encima de la MEC durante 10-90% del tiempo, con preferencia entre 30-90% y con máxima preferencia entre 50-90%. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración del fármaco local y efectiva puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

Cabe mencionar que el médico asistente debería saber cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración debida a toxicidad o disfunciones orgánicas. A la inversa, el médico asistente también debería ajustar el tratamiento a niveles superiores si la respuesta clínica no fuera la adecuada (toxicidad excluyente). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la enfermedad tratada y la vía de administración. La gravedad de la enfermedad, por ejemplo, se puede evaluar en parte, por métodos de evaluación pronósticos estándares. Por otra parte, la dosis y quizás la frecuencia, también variará de acuerdo con la edad, peso corporal, y respuesta del paciente individual. Un programa comparable al descrito anteriormente se puede usar en la medicina veterinaria.

En los estudios de animales no humanos, las aplicaciones de productos potenciales comienzan a niveles de dosis superiores, las dosis disminuyen hasta que ya no se obtiene el efecto deseado o desaparecen los efectos secundarios adversos. La dosis puede variar ampliamente, de acuerdo con los efectos deseados y la indicación

terapéutica. En forma alternativa, las dosis se pueden basar y calcular sobre el área de superficie del paciente, tal como es entendido por los expertos en la técnica.

Los compuestos descritos en la presente se pueden evaluar en cuanto a eficacia y toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de los compuestos, que comparten ciertos restos químicos, se puede establecer por la determinación de la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero, y con preferencia humana. Los resultados de estos estudios a menudo son predictivos de la toxicidad en los animales, tales como mamíferos, o más específicamente, seres humanos. En forma alternativa, la toxicidad de los compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos o monos, se pueden determinar usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular se puede establecer usando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos de animales o ensayos clínicos humanos. De modo similar, los modelos animales aceptables se pueden usar para establecer la eficacia de los productos químicos para tratar estas enfermedades. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el profesional experto puede ser guiado por el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis y vía de administración, y régimen apropiados. Obviamente, también se pueden usar ensayos clínicos humanos para determinar la eficacia de un compuesto o composición en los seres humanos.

Cualquiera de las composiciones y los métodos descritos en la presente se pueden administrar a

individuos que han sido diagnosticados con una infección con VHC. Cualquiera de las composiciones y los métodos descriptos en la presente se pueden administrar a individuos que tienen tratamientos previos fracasados para la infección con VHC ("pacientes con fracaso de tratamiento", que incluyen no receptivos y con recaídas).

Los individuos que han sido diagnosticados como infectados con VHC son de interés particular en muchas formas de realización. Los individuos que están infectados con VHC se identifican como portadores de ARN del VHC en su sangre, y/o que tienen anticuerpo anti-VHC en su suero. Dichos individuos incluyen individuos con ELISA positivo a anti-VHC e individuos con un ensayo de inmunotransferencia recombinante positivo (RIBA). Dichos individuos también pueden tener, pero necesariamente, niveles de ALT sérica elevados.

Los individuos que están clínicamente diagnosticados como infectados con el VHC incluyen individuos sin tratamiento (por ejemplo, individuos no tratados previamente para VHC, en particular los que no han recibido previamente terapia basada en IFN- α y/o ribavirina) y los individuos que tienen tratamiento anterior fracasado para VHC (pacientes con "fracaso de tratamiento"). Los pacientes con fracaso de tratamiento incluyen no receptivos (es decir, individuos en los que los títulos del VHC no fueron reducidos en forma significativa o suficiente por un tratamiento previo para VHC, por ejemplo, una monoterapia previa con IFN- α , una monoterapia previa con IFN- α y terapia de combinación de ribavirina, o una terapia de combinación previa de IFN- α pegilada y ribavirina); y con recaídas (es decir, individuos que

fueron tratados previamente para el VHC, por ejemplo, que recibieron una monoterapia previa con IFN- α , una monoterapia previa con IFN- α y terapia de combinación de ribavirina, o una terapia de combinación previa de IFN- α pegilada y ribavirina, cuyo título de VHC disminuyó y posteriormente aumentó).

En una forma de realización, los individuos positivos para VHC tienen un título de VHC de al menos aproximadamente 10^5 , al menos aproximadamente 5×10^5 , o al menos aproximadamente 10^6 , o al menos aproximadamente 2×10^6 , copias de genoma del VHC por mililitro de suero. El paciente puede estar infectado con cualquier genotipo del VHC (genotipo 1, que incluye 1a y 1b, 2, 3, 4, 6, etc. y los subtipos (por ejemplo, 2a, 2b, 3a, etc.)), en particular un genotipo difícil de tratar tal como genotipo 1 del VHC y subtipos y cuasiespecies del VHC particulares.

En algunas formas de realización, los individuos positivos para VHC (como se describieron anteriormente) son los que exhiben fibrosis grave o cirrosis precoz (no descompensada, clase A de Child-Pugh o menos), o cirrosis más avanzada (descompensada, clase B o C de Child-Pugh) debido a infección crónica con VHC y que son virémicos a pesar del tratamiento antiviral previo con terapias basada en IFN- α o que no pueden tolerar las terapias basadas en IFN- α , o que tienen una contraindicación a estas terapias. En una forma de realización, los individuos positivos al VHC con fibrosis hepática estadio 3 o 4 de acuerdo con el sistema de puntuación de METAVIR son adecuados para el tratamiento con las composiciones y los métodos descritos en la presente. En otras formas de realización, los individuos adecuados para el tratamiento con las

composiciones y los métodos descriptos en la presente son
pacientes con cirrosis descompensada con manifestaciones
clínicas, que incluyen los pacientes con cirrosis hepática
más avanzada, que incluye los que esperan trasplante
5 hepático. En aún otras formas de realización, los
individuos adecuados para el tratamiento con las
composiciones y los métodos descriptos en la presente
incluyen los pacientes con grados más leves de fibrosis que
incluyen los que tienen fibrosis temprana (estadios 1 y 2
10 en la METAVIR, sistemas de puntuación de Ludwig, y Scheuer;
o estadios 1, 2, o 3 en el sistema de puntuación de Ishak).

EJEMPLOS

Las formas de realización se describen con más
detalle en los siguientes ejemplos, que de ningún modo
15 están destinados a limitar el alcance de las
reivindicaciones.

Ejemplo 1

Protocolos de tratamiento

Se realizó un estudio de rango de dosis
20 controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado del
Compuesto 1a y el Compuesto 2 en pacientes adultos con el
genotipo 1 de hepatitis C crónica. Se enrolaron
aproximadamente 54 varones y mujeres sin tratamiento de
entre 18 y 65 años (inclusive) con infección con VHC
25 genotipo 1 que no habían sido tratados previamente con un
interferón o agente terapéutico para VHC de investigación.
Se enrolaron aproximadamente 20 pacientes con tratamiento
adicional que habían fracasado con el tratamiento con el
estándar de atención actual (nulo, receptivos parciales y
30 con recaídas). Los sujetos tenían una biopsia de hígado o
procedimiento no invasivo (por ejemplo, Fibroscan) dentro

de los 24 meses de calendario de primera dosis compatible con hepatitis crónica C sin cirrosis. También fueron aceptables biopsias hepáticas dentro de 5 años que demuestran una enfermedad F0 o F1. Los sujetos con cirrosis hepática o incompleta/transición a cirrosis, u otras formas de enfermedad hepática, anemia, infección con HIV o HBV, carcinoma hepatocelular, enfermedad cardíaca o enfermedad renal se excluyeron de este protocolo particular, así como las mujeres embarazadas o en amamantamiento, mujeres con capacidad reproductiva y parejas masculinas de mujeres que están embarazadas o amamantando. Las mujeres sin capacidad reproductiva se define como posmenopáusica (no presentó período menstrual espontáneo durante al menos 1 año y confirmación por resultados de laboratorios de FSH y LH); estéril quirúrgica (estado pos-histerectomía o ligamiento de trompas durante al menos 6 meses); y/o, estéril natural (amenorréica durante al menos 1 año).

Se estudiaron siete grupo, Grupos I, II, III, IV, V, VI y VII, de sujetos. Se recolectaron muestras de sangre en puntos de tiempo para determinar los parámetros farmacocinéticos, que incluyen T_{max} , C_{max} , K_{el} , $T_{1/2}$, AUC, CL/F, Vd/F y relación de acumulación.

Las especificidades de los Grupos I, II, III, IV, V, VI y VII se muestran en la siguiente Tabla 1 y gráficamente en las Figuras 2 y 3. El Grupo I incluyó dos ramas con 8 sujetos en la Rama 1 y 8 sujetos en la Rama 2. En la Rama 1, el Compuesto 1a se administró para durante todos los 7 días y el Compuesto 2 se administró durante la última mitad de los siete días. En la Rama 2, el Compuesto 2 se administró los siete días y el Compuesto 1a se administró la última mitad de los siete días. En el Grupo

II, se enrolaron un total de 10 sujetos. Los sujetos recibieron los Compuestos 1a y 2, o placebos durante los catorce días. El Grupo I y el Grupo II se terminaron en forma secuencial.

5 En los Grupos III y IV, los sujetos recibieron los Compuestos 1a y 2, o placebos durante todos los catorce días. El Grupo III enroló 18 sujetos a los que se administró 500 mg (Compuesto 1a) y 200 mg (Compuesto 2), 1000 mg (Compuesto 1a) y 100 mg (Compuesto 2), o placebos
10 de los Compuestos 1a y 2. El Grupo IV enroló 12 sujetos. 8 sujetos del Grupo IV tomaron 1000 mg (Compuesto 1a) y 200 mg (Compuesto 2), y 4 sujetos tomaron placebos. Los Grupos III y IV se completaron en forma secuencial después de obtener los datos de seguridad de los Grupos I y II.

15 En los Grupos V, VI y VII, los sujetos recibieron los Compuestos 1a y 2 o placebos durante todos los catorce días. El Grupo V enroló 10 sujetos que se clasificaron como fracaso de tratamiento no nulo. Ocho sujetos del Grupo V tomaron 1000 mg (Compuesto 1a) y 600 mg (Compuesto 2), y 2
20 sujetos del Grupo V tomaron placebos de los Compuestos 1a y 2. El Grupo VI enroló 10 sujetos clasificados como tratamiento nulo. A ocho sujetos del Grupo VI se les administró 1000 mg (Compuesto 1a) y 900 mg (Compuesto 2), y a 2 sujetos se les administraron placebos de los Compuestos
25 1a y 2. El Grupo VII enroló 10 sujetos. Ocho sujetos del Grupo VII tomaron 1000 mg (Compuesto 1a) y 900 mg (Compuesto 2), y 2 sujetos del Grupo VII tomaron placebos de los Compuestos 1a y 2.

Tabla 1

	Grupo	Compuesto	Cantidad	Frecuencia	Régimen
	I	1a	500 mg	bid	Días 1 a 7
5	Rama 1	2 placebo	NA	q8h	Días 1 a 3
	(n = 8)	2	100 mg	q8h	Días 4 a 7
	I	2	100 mg	q8h	Días 1 a 7
	Rama 2	1a placebo	NA	bid	Días 1 a 3
10	(n = 8)	1a	500 mg	bid	Días 4 a 7
	II	1a	500 mg	bid	Días 1 a 14
	Rama 1	2	100 mg	q8h	Días 1 a 14
	(n = 8)				
	II	1a placebo	NA	bid	Días 1 a 14
15	Rama 2	2 placebo	NA	q8h	Días 1 a 14
	(n = 2)				
	III	1a	500 mg	bid	Días 1 a 14
	Rama 1	2	200 mg	q8h	Días 1 a 14
	(n = 8)				
20	III	1a	1000 mg	bid	Días 1 a 14
	Rama 2	2	100 mg	q8h	Días 1 a 14
	(n = 8)				
	III	1a placebo	NA	bid	Días 1 a 14
25	Rama 3	2 placebo	NA	q8h	Días 1 a 14
	(n = 2)				
	IV	1a	1000 mg	bid	Días 1 a 14
	Rama 1	2	200 mg	q8h	Días 1 a 14

(n = 8)				
IV Rama 2 (n = 4)	1a placebo	NA	bid	Días 1 a 14
	2 placebo	NA	q8h	Días 1 a 14
V TF (no nulo) Rama 1 (n = 8)	1a	1000 mg	bid	Días 1 a 14
	2	600 mg	bid	Días 1 a 14
V TF (no nulo) Rama 2 (n = 2)	1a placebo	NA	bid	Días 1 a 14
	2 placebo	NA	bid	Días 1 a 14
VI TF (nulo) Rama 1 (n = 8)	1a	1000 mg	bid	Días 1 a 14
	2	900 mg	bid	Días 1 a 14
VI TF (nulo) Rama 2 (n = 2)	1a placebo	NA	bid	Días 1 a 14
	2 placebo	NA	bid	Días 1 a 14
VII Sin tratamiento	1a	1000 mg	bid	Días 1 a 14
	2	900 mg	bid	Días 1 a 14

Rama 1 (n = 8)				
VII Sin tratamiento	1a placebo	NA	bid	Días 1 a 14
Rama 2 (n = 2)	2 placebo	NA	bid	Días 1 a 14

* bid - dos veces por día

* q8h - cada 8 horas

* NA - no aplica

5 *TF = sujetos que fracasaron con el estándar de atención actual (nulo, receptivos parciales y con recaídas)

EVALUACIONES FARMACOCINÉTICAS

** Se recolectaron muestras de sangre de cuatro mL de la siguiente manera:

10 Grupo I

• Compuesto 1a

- o Día 1 predosis antes la primera dosis de los fármacos de estudio e inmediatamente antes de la dosificación del Compuesto 1a a 12 horas
- 15 o Día 3 a la predosis y 0,5, 1, 2, 3, 4, 8 y 12 horas posdosis
- o Día 4 dosis pre-matinal
- o Día 7 a la predosis y 0,5, 1, 2, 3, 4, 8 y 12 horas posdosis

20 • Compuesto 2

- o Día 1 predosis antes la primera dosis de los fármacos de estudio e inmediatamente antes de la dosificación del Compuesto 2 a 8 horas
- o Día 3 a la predosis y 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4 y 8

horas posdosis

o Día 4 dosis pre-matinal

o Día 7 a la predosis y 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4 y 8

horas posdosis

5 Grupos II, III y IV

• Compuesto 1a

o Día 1 predosis antes la primera dosis de los
fármacos de estudio e inmediatamente antes de la
dosificación del Compuesto 1a a 12 horas

10 o Día 4 dosis pre-matinal

o Día 7 a la predosis y 0,5, 1, 2, 3, 4, 8 y 12
horas posdosis

o Día 14 a la predosis

• Compuesto 2

15 o Día 1 predosis antes la primera dosis de los
fármacos de estudio e inmediatamente antes de la
dosificación del Compuesto 2 a 8 horas

o Día 4 dosis pre-matinal

o Día 7 a la predosis y 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4 y 8

20 horas posdosis

o Día 14 a la predosis

Grupos V, VI y VII

• Compuesto 1a

o Día 1 predosis antes la primera dosis de los
25 fármacos de estudio e inmediatamente antes de la
dosificación del Compuesto 1a a 12 horas

o Día 4 dosis pre-matinal

o Día 7 a la predosis y 0,5, 1, 2, 3, 4, 8 y 12
horas posdosis

30 o Día 10 a la predosis

o Día 14 a la predosis

- Compuesto 2

- o Día 1 predosis antes la primera dosis de los fármacos de estudio e inmediatamente antes de la dosificación del Compuesto 1a a 12 horas
- 5 o Día 4 dosis pre-matinal
- o Día 7 a la predosis y 0,5, 1, 2, 3, 4, 8 y 12 horas posdosis
- o Día 10 a la predosis
- o Día 14 a la predosis

10 Se midieron las concentraciones plasmáticas del Compuesto 1 (y, si corresponde, sus metabolitos) y el Compuesto 2 por métodos validados de cromatografía líquida/espectrometría de masa en tándem (LC-MS/MS). Los parámetros farmacocinéticos para cada compuesto se estimaron usando

15 métodos no compartimentales estándares usando WinNonlin (Version 5,2, Pharsight Co.) mediante métodos estándares.

DETERMINACIÓN DE CARGA VIRAL DE ARN DEL VHC Y

EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA VIRAL

20 Se recolectaron muestras de sangre para las evaluaciones de ARN de VHC (actividad antiviral ± resistencia) a lo largo del tratamiento y período de seguimiento de la siguiente manera:

Grupo I

- 25 • Análisis
- Día 1 dentro de 1 hora antes de las dosis matinales y a 4 y 12 horas después de las dosis matinales
- Días 5, 6, y 7 dentro de 1 hora antes de las dosis matinales
- 30 • Días 8, 14, 35 y 91

Grupos II, III y IV

- Análisis
- Día 1 dentro de 1 hora antes de las dosis matinales y a 4 y 12 horas después de las dosis matinales
- 5 • Días 2, 3, y 4 dentro de 1 hora antes de las dosis matinales y 12 horas después de las dosis matinales
- Días 5, 6, 7, 10, 13 y 14 dentro de 1 hora antes de las dosis matinales
- Días 15, 21, 42 y 98

10 Grupos V, VI y VII

- Análisis
- Día 1 dentro de 1 hora antes de las dosis matinales y a 4, 12 y 16 horas después de las dosis matinales
- Días 2 y 14 dentro de 1 hora antes de las dosis
- 15 matinales y 12 horas después de las dosis matinales
- Días 3 y 4 dentro de 1 hora antes de las dosis matinales y a 12 y 16 horas después de las dosis matinales
- Días 5, 6, 7, 10, y 13 dentro de 1 hora antes de las
- 20 dosis matinales
- Días 21, 42 y 98

Las muestras de predosis se tomaron dentro de 1 hora de la dosificación. Se usaron aproximadamente 10 mL de sangre para la determinación de carga viral de ARN del VHC y la evaluación de la resistencia viral. Los niveles de ARN del VHC se determinaron por la prueba de VHC COBAS® AmpilPrep/COBAS® Taqman®. Este es un método de PCR en tiempo real. Las mediciones del VHC y ARN se tomaron en puntos de tiempo designados. Se proporcionaron gráficos de

25 media e individuales de los datos de carga viral (absoluto y cambio de basal) de cada rama de cada grupo. Se determinó

30

una lista de cambio individual a partir del basal. Los resúmenes de las mediciones de ARN del VHC en cada punto de tiempo nominal se proporcionan por rama de tratamiento.

Las muestras de sangre seleccionadas recolectadas para las determinaciones de carga viral se utilizaron para el análisis fenotípico y de secuencia para controlar el desarrollo de resistencia al Compuesto 1 y Compuesto 2 en sujetos, que experimentan aumento de carga viral o no respuesta mientras están en tratamiento con el Compuesto 1 y/o el Compuesto 2.

La secuenciación de población de la secuencia codificadora completa de la NS5B polimerasa y/o NS3/4A del VHC de las muestras basales se realizó usando la tecnología de secuenciación estándar. En los sujetos que experimentan rebote de carga viral, se realizaron intentos para determinar secuencia codificadora de NS5B de la población a (a) valor basal y (b) en la primera muestra después del aumento de carga viral. Las sustituciones de aminoácidos en las muestras después del aumento de carga viral se determinaron en comparación con la secuencia basal respectiva para cada sujeto seleccionado. Los análisis secundarios incluyeron la secuenciación del genoma del VHC completo, secuenciación de las muestras derivadas de los sujetos que tienen una respuesta virológica, y determinación de las secuencias de las cuasiespecies en minoridad. Se realizaron estudios de fenotipo para controlar la resistencia al Compuesto 1 y al Compuesto 2 de las muestras descriptas en (a) y (b) e incluyeron los análisis de muestras derivados de los sujetos que tienen una respuesta virológica. La evaluación de la resistencia cruzada con otros inhibidores de VHC y se realizaron

análisis de secuencia en muestras seleccionadas y pueden requerir la amplificación y la subclonación de las secuencias del genoma del VHC.

La Tabla 2 proporciona los resultados de la cinética viral para el Grupo I, Ramas 1 y 2, y el tratamiento de monoterapia con el Compuesto 1a o Compuesto 2 después de 7 días de tratamiento. Los resultados muestran la media del cambio log a partir del basal de ARN polimerasa del VHC (IU/ml).

10 Tabla 2

Rama 1	-2.9
Rama 2	-3.2
Compuesto 2 monoterapia 100 mg, q8h	-1.7
Compuesto 1a monoterapia 750 mg, bid	-1.3

20 Como se muestra a partir de los resultados de la Tabla 2, los sujetos tratados con la combinación de los Compuestos 1a y 2 mostraron una reducción de la carga viral en comparación con sujetos tratados con el Compuesto 1a o el Compuesto 2 como monoterapia.

25 Las Tablas 3 y 4 proporcionan los resultados virológicos de los Grupos I-VII. Los sujetos tratados con la combinación de los Compuestos 1a y 2, sin interferón pegilado o ribavina, experimentaron una reducción media de los niveles virales de -4,8 a -4,6 log₁₀ IU/ml en todos los regímenes y poblaciones de pacientes analizadas. Por otra
30 parte, la carga viral del paciente se vuelve no detectable

cuando se cambia al estándar de atención.

Tabla 3

Régimen 1a mg/2 mg	Gru- po	n	Pobla- ción de pacien- tes	Cambio de ARN de NCV RNA del basal (Log ₁₀ IU/ml) mediana (inter- valo)	VHC RNA < LLOQ (< 43 IU/ml) N (%)	VHC RNA < LLOD (< 15 IU/ml) N (%)
500/100	II	8	Sin trata- miento previo	-3,9 (-5,0 a - 2,9)	1/8 (13)	1/8 (13)
500/200	III	8	Sin trata- miento previo	-5,2 (-5,5 a - 3.1)	5/8 (63)	2/8 (25)
1000/10 0	III	7	Sin trata- miento previo	-4,8 (-5,7 a - 4,5)	5/7 (71)	2/7 (29)
1000/20 0	IV	8	Sin trata- miento previo	-4,8 (-5,5 a - 2,7)	5/8 (63)	2/8 (25)

5 * LLOQ = límite inferior de cuantificación por el ensayo de Roche TaqMan (< 43 IU/ml)

* LLOD = límite inferior de detección por el ensayo de Roche TaqMan (< 15 IU/ml).

Tabla 4

Régimen 1a mg/2 mg	Grupo	n	Pobla- ción de pacien- tes	Cambio de ARN de NCV RNA del basal (Log ₁₀ IU/ml) mediana (inter- valo)	VHC RNA < LLOQ (< 43 IU/ml) N (%)	VHC RNA < LLOD (< 15 IU/ml) N (%)
1000/600	V	8	TF no nulo	-4,0 (-6,0 a - 2,5)	4/8 (50)	1/8 (13)
1000/900	VI	8	TF-nulo	-4,9 (-5,3 a - 3,5)	4/8 (50)	2/8 (25)
1000/900	VII	8	Sin trata- miento previo	-5.1 (-5,9 a - 3,0)	7/8 (88)	5/8 (63)

5 * LLOQ = límite inferior de cuantificación por el ensayo de Roche TaqMan (< 43 IU/ml)

* LLOD = límite inferior de detección por el ensayo de Roche TaqMany (< 15 IU/ml)

DETERMINACIÓN DE ALT SÉRICA

10 Se midió la actividad de ALT sérica usando una o varias pruebas de función en sangre de rutina estándar. El

104

valor basal se obtuvo antes de la primera dosis. Los valores fuera de los rangos normales y las anormalidades marcadas se marcaron de acuerdo con las definiciones estándares de Roche. Los valores y cambios de los valores basales se graficaron en sujetos individuales para ayudar a la evaluación de datos. Se realizó una transformación de los datos. El cambio medio del valor basal de la ALT sérica para el Grupo II se muestra en la Figura 4. Como se muestra en la Figura 4, la combinación de los Compuestos 1a y 2 reduce la actividad de ALT sérica.

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

En la Tabla 5 se proporcionan resultados de seguridad y tolerabilidad para el tratamiento de combinación usando los Compuestos 1a y 2, con y sin interferón pegilado y/o ribavirina. Como se muestra con los resultados de la Tabla 5, el tratamiento de combinación de los Compuestos 1a y 2 es seguro y bien tolerado.

Tabla 5

Grupo	Gru- po I	Gru- po II	Gru- po III	Gru- po IV	Gru- po V	Gru- po VI	Gru- po VII*
Eventos adversos graves	0	0	0	0	0	0	0

5

10

15

20

25

Disconti- nuaciones	0	0	0	0	0	0	0
Anormali- dades de labora- torio Grado 3/4	0	0	0	0	0	0	0
Eventos adversos totales	16/1 7	15/1 2	18/1 8	14/1 2	13/1 0	12/1 0	4/10
Cefalea	6	1	5	5	5	4	1
Alter- ción de la atención	0	0	0	1	1	0	0
Disgeusia	0	0	1	0	1	0	0
Náuseas	1	1	0	0	0	4	0
Diarrea	1	1	1	0	0	2	0
Sequedad de boca	0	2	0	1	0	0	0
Dolor/mal estar abdominal	1	0	1	1	2	0	0
Dispep- sia	0	0	1	1	0	0	0

106

5

10

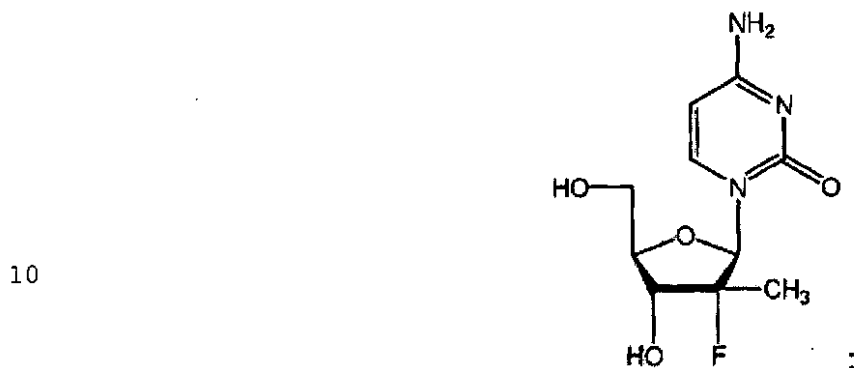
Erupción	2	0	0	0	1	0	0
Ojos secos	0	1	2	0	0	0	0
Fatiga	1	0	1	0	0	0	0
Dolor torácico	0	1	0	0	0	0	1
Palpita- ciones	1	0	1	0	1	0	0
Eventos adversos no codifi- cados	0	1	0	2	1	0	2

15 * Grupo VII - un sujeto del tratamiento

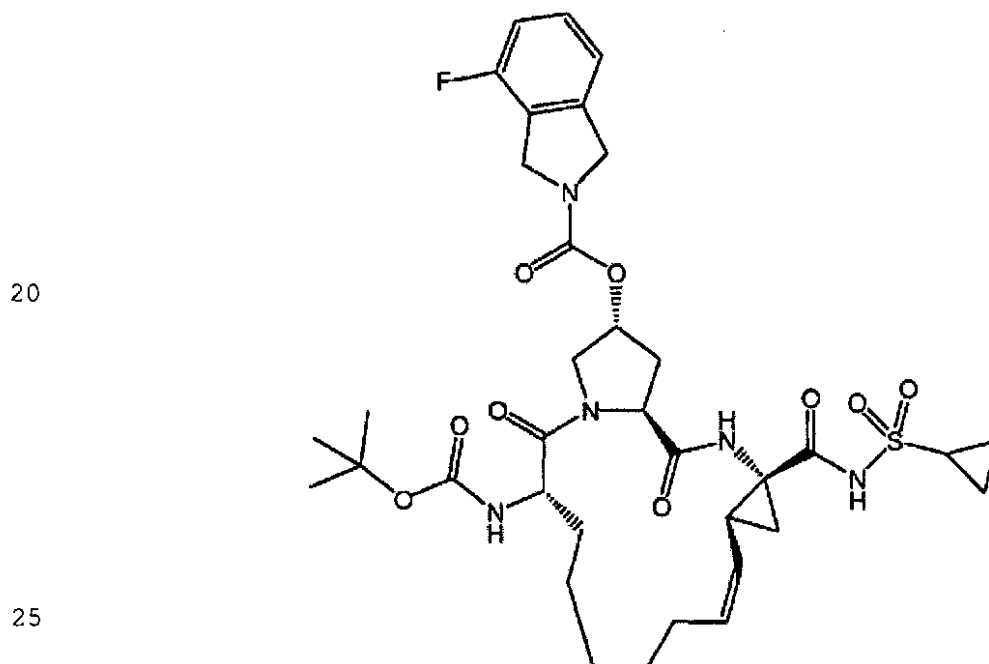
[0103] Se entenderá por los expertos en la técnica, que se pueden realizar numerosas y diversas modificaciones sin apartarse del espíritu de la presente solicitud. En consecuencia, se debe entender claramente que las formas de la presente solicitud son solo ilustrativas y no pretenden
20 limitar el alcance de la presente solicitud.

REIVINDICACIONES

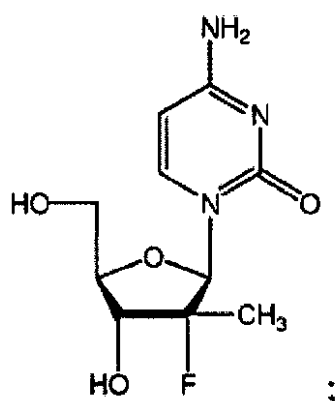
1. Una composición caracterizada porque comprende un primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, donde el primer
5 compuesto es



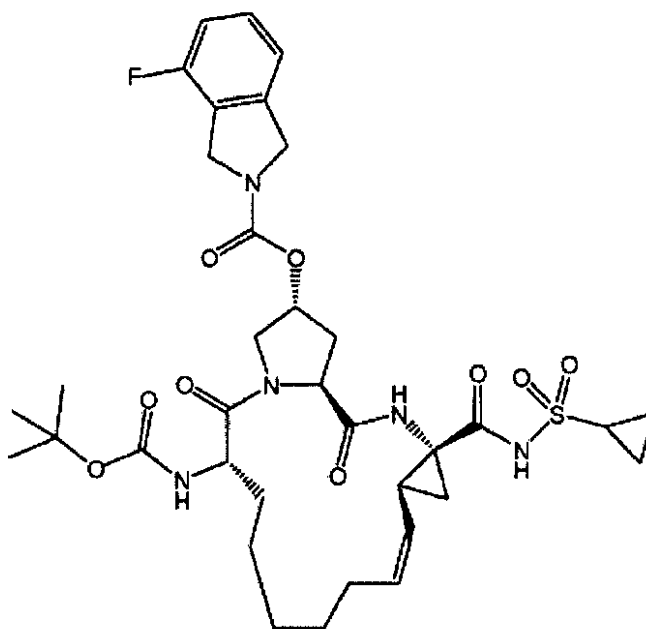
- y un segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, donde el segundo compuesto es
15



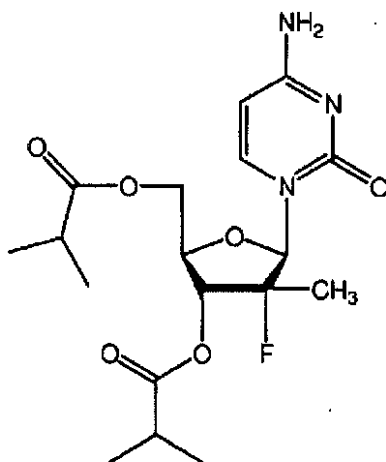
2. Una composición caracterizada porque consiste esencialmente de un primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, donde el primer compuesto es



10 y un segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, donde el segundo compuesto es



25 3. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque el profármaco del primer compuesto tiene la estructura:



4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque además comprende un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la composición comprende una cantidad del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 9000 mg a
10 aproximadamente 50 mg.

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la composición comprende una cantidad del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente
15 aceptables, en el intervalo de aproximadamente 5000 mg a aproximadamente 150 mg.

7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la composición comprende una cantidad del primer compuesto, o
20 una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 300 mg.

8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la
25 composición comprende una cantidad del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 450 mg.

9. La composición de acuerdo con cualquiera de
30 las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la composición comprende una cantidad del primer compuesto, o

una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 500 mg.

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la composición comprende una cantidad del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2 mg.

11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la composición comprende una cantidad del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 1600 mg a aproximadamente 25 mg.

12. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la composición comprende una cantidad del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 50 mg.

13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la composición comprende una cantidad del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 100 mg.

14. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la composición comprende una cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos

AAA

farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

15. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la composición comprende una cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 90% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

16. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la composición comprende una cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

17. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la

composición comprende una cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 20% a aproximadamente 70% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

18. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la composición comprende una cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

19. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la composición comprende una cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

20. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada porque la composición comprende una cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

21. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada porque la composición comprende una cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 90% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

22. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada porque la composición comprende una cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad total del

segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

23. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada porque la
5 composición comprende una cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 20% a aproximadamente 70% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad total del primer
10 compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

24. La composición de acuerdo con cualquiera de
15 las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada porque la composición comprende una cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% (peso/peso)
20 basada en la suma de la cantidad total del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

25. La composición de acuerdo con cualquiera de
25 las reivindicaciones 14 a 19, caracterizada porque la composición comprende una cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en el intervalo de
30 aproximadamente 40% a aproximadamente 50% (peso/peso) basada en la suma de la cantidad total del primer

compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y la cantidad total del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición.

5 26. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde la cantidad del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición es menor que la cantidad del primer compuesto, o una de sus sales o
10 profármacos farmacéuticamente aceptables, necesaria para obtener sustancialmente la misma reducción de carga viral que cuando se administra el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, como monoterapia.

15 27. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde la cantidad del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la composición es menor que la cantidad del segundo compuesto, o una de sus sales o
20 profármacos farmacéuticamente aceptables, necesaria para obtener sustancialmente la misma reducción de carga viral que cuando se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, como monoterapia.

25 28. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizada porque la composición además comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.

 29. La composición de acuerdo con la
30 reivindicación 28, donde uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en un

MB

análogo nucleosídico, pirfenidona, un análogo de pirfenidona, un inhibidor de ARN polimerasa dependiente del ARN de NS5B, un antagonista del factor de necrosis tumoral, timosina- α , interferón-gamma (IFN- γ), interferón-alfa (IFN- α), 3'-azidotimidina, 2',3'-didesoxiinosina, 2',3'-didesoxicitidina, 2-,3-didehidro-2',3'-didesoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxil, cidofovir, ritonavir, un inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa, un interferón, un inhibidor de proteasa NS3 adicional, un inhibidor de polimerasa NS5b, y un inhibidor de helicasa NS3.

30. La composición de acuerdo con la reivindicación 29, donde el análogo nucleosídico se selecciona del grupo que consiste en ribavirina, levovirina, viramidina, un nucleósido L, e isatoribina.

31. La composición de acuerdo con la reivindicación 29, donde el antagonista del factor de necrosis tumoral se selecciona del grupo que consiste en etanercept, infliximab, y adalimumab.

32. La composición de acuerdo con la reivindicación 29, donde la timosina- α está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1.6 mg.

33. La composición de acuerdo con la reivindicación 29, donde el IFN- γ está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 300 μ g.

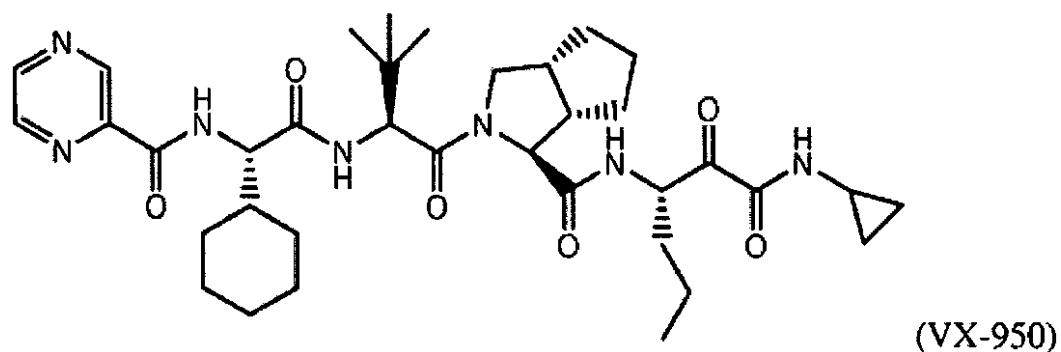
34. La composición de acuerdo con la reivindicación 29, donde el IFN- α es monoPEG (30 kD, lineal)-ilato de consenso.

35. La composición de acuerdo con la

reivindicación 29, donde el IFN- α se selecciona del grupo que consiste en un conjugado de mono-metoxi PEG ramificado de 40 kD del interferón α -2b y un conjugado de mono-metoxi PEG de 12 kD del interferón α -2b.

5 36. La composición de acuerdo con la reivindicación 29, donde el IFN- α es INFERGEN de IFN- α de consenso.

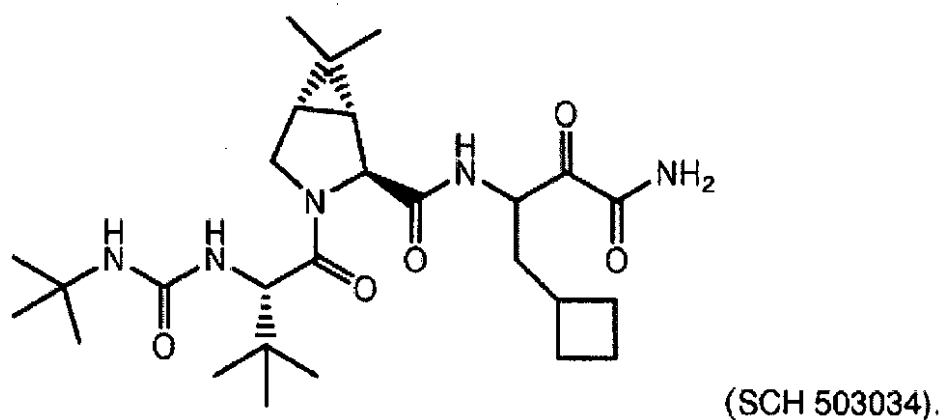
 37. La composición de acuerdo con la reivindicación 29, donde el inhibidor de proteasa NS3
10 adicional se selecciona de



y

15

20



25

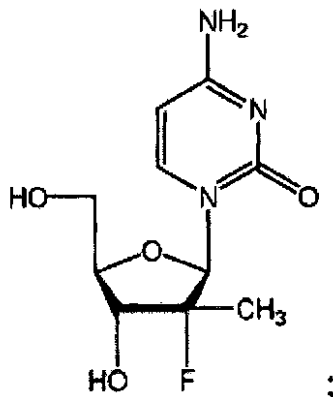
38. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizada porque la composición no comprende ribavirina.

39. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y 38, caracterizada porque la composición no comprende un interferón.

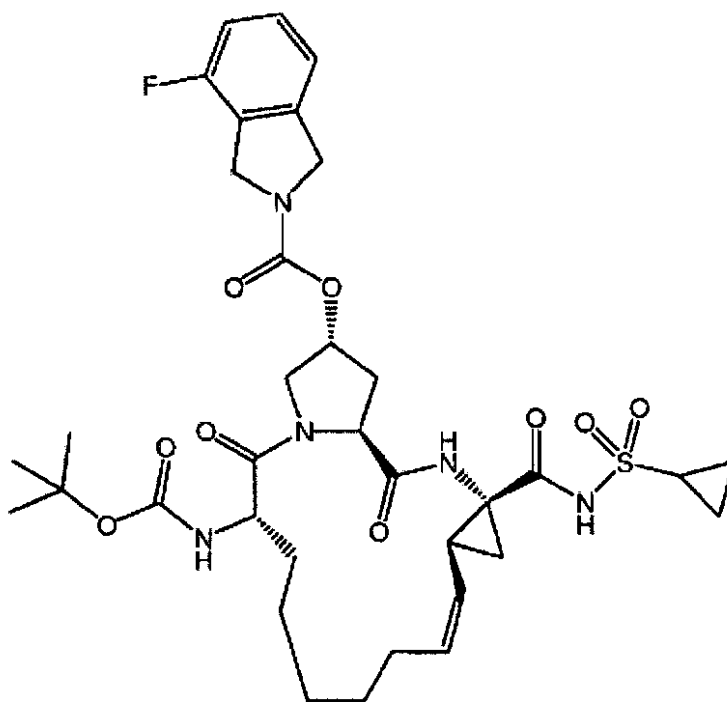
40. La composición de acuerdo con la reivindicación 39, caracterizada porque el interferón es un interferón pegilado.

41. Método para mejorar o tratar una condición de enfermedad en una población de pacientes, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéutica efectiva de una o más composiciones de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, a un sujeto que sufre la condición de enfermedad, donde la condición de enfermedad se selecciona del grupo que consiste en infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática, y alteración de la función hepática.

42. Método para mejorar o tratar una condición de enfermedad en una población de pacientes, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéutica efectiva de un primer compuesto o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, donde el primer compuesto es:

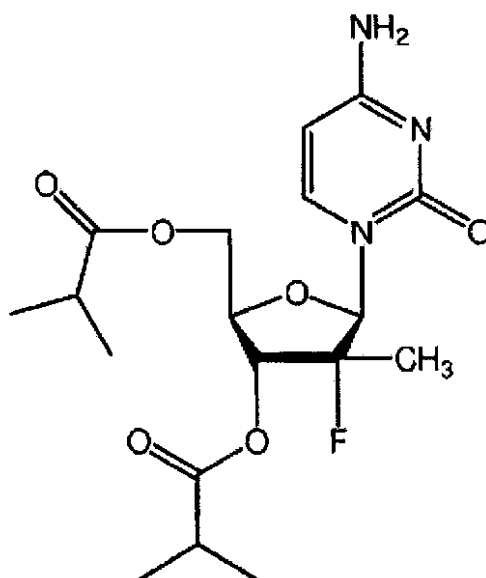


y una cantidad terapéutica efectiva de un segundo compuesto o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, donde el segundo compuesto es



a un sujeto que sufre la condición de enfermedad, donde la condición de enfermedad se selecciona del grupo que consiste en infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática, y alteración de la función hepática.

43. Método de acuerdo con la reivindicación 42, donde el profármaco del primer compuesto tiene la estructura:



44. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 43, caracterizado porque el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se administra antes del
5 segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

45. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 43, caracterizado porque el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos
10 farmacéuticamente aceptables, se administra después del segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

46. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 43, caracterizado porque el primer
15 compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, se administra aproximadamente al mismo tiempo que el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

47. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 43, caracterizado porque el primer
20 compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, están juntos en una forma de dosis.

48. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 46, caracterizado porque el primer
25 compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, están en forma de dosis separadas.
30

49. El método de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 41 a 48, caracterizado porque la condición de enfermedad es una infección viral de hepatitis C.

50. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 49, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una disminución de la carga viral promedio obtenida por una población de pacientes de otra forma comparable a la que se administra el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

51. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 49, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una disminución de la carga viral promedio obtenida por una población de pacientes de otra forma comparable a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

52. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 51, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una disminución de la cantidad promedio de efectos secundarios en comparación con una cantidad promedio de efectos secundarios experimentada por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

53. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 51, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una reducción de la cantidad promedio de efectos secundarios en comparación con una

cantidad promedio de efectos secundarios experimentada por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en
5 sustancialmente la misma cantidad.

54. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 53, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una reducción de la gravedad promedio de un efecto secundario en comparación con una
10 gravedad promedio del mismo efecto secundario experimentada por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

55. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 53, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una reducción del promedio de gravedad de un efecto secundario en comparación con una
15 gravedad promedio del mismo efecto secundario experimentada por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

56. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 55, caracterizado porque la población de pacientes contiene una cantidad promedio reducida de
25 sujetos que experimentan rebote de carga viral en comparación con una cantidad promedio de sujetos que experimentan rebote de carga viral contenido en una población de pacientes comparable de otro modo a la que se
30 administra el primer compuesto, o una de sus sales o

profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

57. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 55, caracterizado porque la población de pacientes contiene una cantidad promedio reducida de sujetos que experimentan rebote de carga viral en comparación con una cantidad promedio de sujetos que experimentan rebote de carga viral contenidos en una población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

58. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 57, caracterizado porque la población de pacientes contiene una cantidad promedio reducida de sujetos que no responden en comparación con una cantidad promedio de sujetos que no responden contenidos en una población de pacientes comparables de otro modo a la que se administra el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

59. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 57, caracterizado porque la población de pacientes contiene una cantidad promedio reducida de sujetos que no responden en comparación con una cantidad promedio de sujetos que no responden contenidos en una población de pacientes comparables de otro modo a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

60. El método de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 41 a 59, caracterizado porque la población de pacientes experimenta un comienzo de resistencia en un tiempo promedio posterior al tiempo promedio de comienzo de resistencia experimentado por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

61. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 59, caracterizado porque la población de pacientes experimenta un comienzo de resistencia en un tiempo promedio posterior al tiempo promedio de comienzo de resistencia experimentado por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

62. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 61, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una reducción nivel de resistencia promedio al primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en comparación con un nivel de resistencia promedio al primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, experimentada por la población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

63. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 61, caracterizado porque la población

de pacientes experimenta una reducción nivel de resistencia promedio al segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en comparación con un nivel de resistencia promedio a el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, experimentada por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

64. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 63, caracterizado porque el método además comprende administrar una cantidad efectiva de un análogo nucleosídico adicional.

65. El método de acuerdo con la reivindicación 64, caracterizado porque el análogo nucleosídico adicional se selecciona del grupo que consiste en ribavirina, levovirina, viramidina, un nucleósido L, e isatoribina.

66. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 65, caracterizado porque el método además comprende administrar una cantidad efectiva de pirfenidona o un análogo de pirfenidona.

67. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 66, caracterizado porque el método además comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de ARN polimerasa dependiente del ARN de NS5B.

68. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 67, caracterizado porque el método además comprende administrar una cantidad efectiva de un antagonista del factor de necrosis tumoral seleccionado del grupo que consiste en etanercept, infliximab, y adalimumab.

69. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 68, caracterizado porque el método además comprende administrar una cantidad efectiva de timosina- α .

5 70. El método de acuerdo con la reivindicación 69, caracterizado porque la timosina- α está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 1.,6 mg.

10 71. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 70, caracterizado porque el método además comprende administrar una cantidad efectiva de interferón-gamma (IFN- γ).

15 72. El método de acuerdo con la reivindicación 71, caracterizado porque el IFN- γ , se administra por vía subcutánea en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 300 μ g.

20 73. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 72, caracterizado porque el método además comprende administrar una cantidad efectiva de interferón-alfa (IFN- α).

25 74. El método de acuerdo con la reivindicación 73, caracterizado porque el IFN- α es monoPEG (30 kD, lineal)-ilato de consenso administrado en un intervalo de dosis en el intervalo de cada 8 días a cada 14 días.

 75. El método de acuerdo con la reivindicación 73, caracterizado porque el IFN- α es monoPEG (30 kD, lineal)-ilado de consenso IFN- α administrado en un intervalo de dosis una vez cada 7 días.

30 76. El método de acuerdo con la reivindicación 73, caracterizado porque el IFN- α se selecciona del grupo

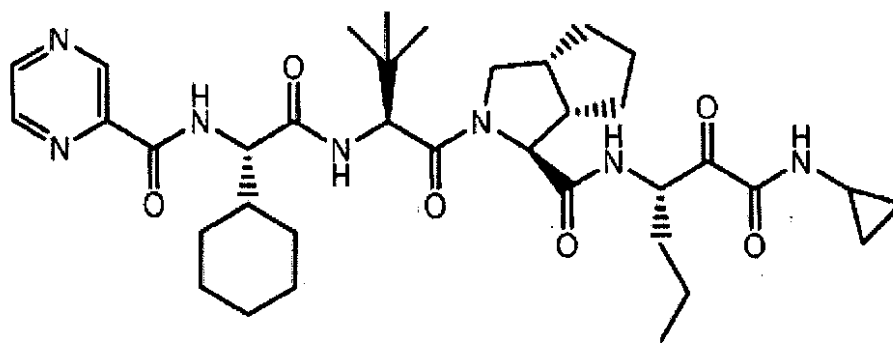
que consiste en un conjugado de monometoxi PEG ramificado de 40 kD de interferón α -2b y un conjugado de monometoxi PEG de 12 kD del interferón α -2b.

77. El método de acuerdo con la reivindicación 5 73, caracterizado porque el IFN- α es INFERGEN de IFN- α de consenso.

78. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 77, caracterizado porque el método además comprende administrar una cantidad efectiva de un agente que se selecciona de 3'-azidotimidina, 2',3'-didesoxiinosina, 2',3'-didesoxicitidina, 2-,3-didehidro-2',3'-didesoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipoxilo, cidofovir, ritonavir, y un inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa.

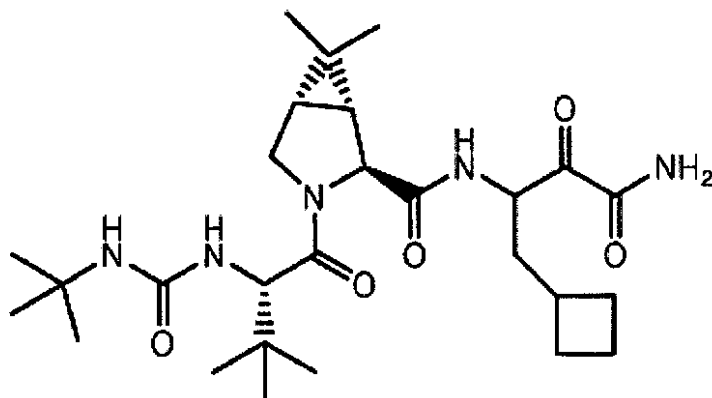
15 79. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 78, caracterizado porque el método además comprende administrar una cantidad efectiva de un interferón, un inhibidor de proteasa NS3 adicional, un inhibidor de polimerasa NS5b, o un inhibidor de helicasa
20 NS3.

80. El método de acuerdo con la reivindicación 79, caracterizado porque el inhibidor de proteasa NS3 adicional se selecciona de



(VX-950)

y



(SCH 503034).

81. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 80, caracterizado porque a la población de pacientes se administra interferón pegilado después de que la administración del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, está completa.

82. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 81, caracterizado porque a la población de pacientes se administra ribavirina después de que la administración del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, está completa.

83. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 63, caracterizado porque el método no incluye administración de un agente adicional.

84. El método de acuerdo con la reivindicación 83, caracterizado porque el agente adicional es ribavirina.

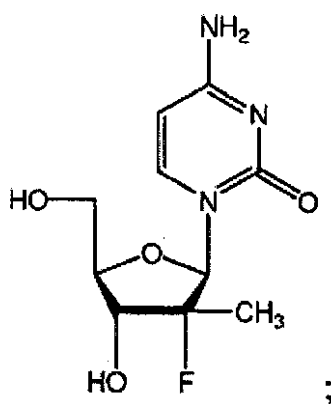
85. El método de acuerdo con la reivindicación 83, caracterizado porque el agente adicional es un interferón.

86. El método de acuerdo con la reivindicación 85, caracterizado porque el interferón es un interferón pegilado.

87. Una composición terapéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para uso en mejorar o tratar una condición de enfermedad en donde la condición de enfermedad se selecciona del grupo que consiste en infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática, y alteración de la función hepática.

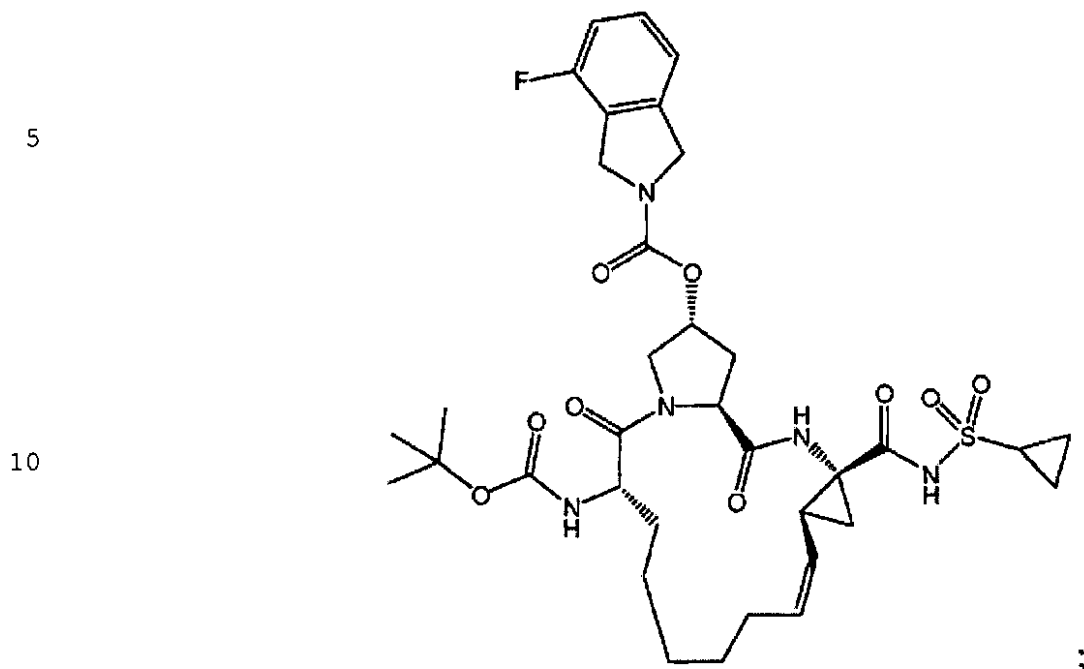
88. Uso de la composición terapéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, en la preparación de un medicamento para mejorar o tratar una condición de enfermedad en una población de pacientes, en donde la condición de enfermedad se selecciona del grupo que consiste en infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática, y alteración de la función hepática.

89. Uso de un primer compuesto o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para mejorar o tratar una condición de enfermedad en una población de pacientes; caracterizado porque el primer compuesto es



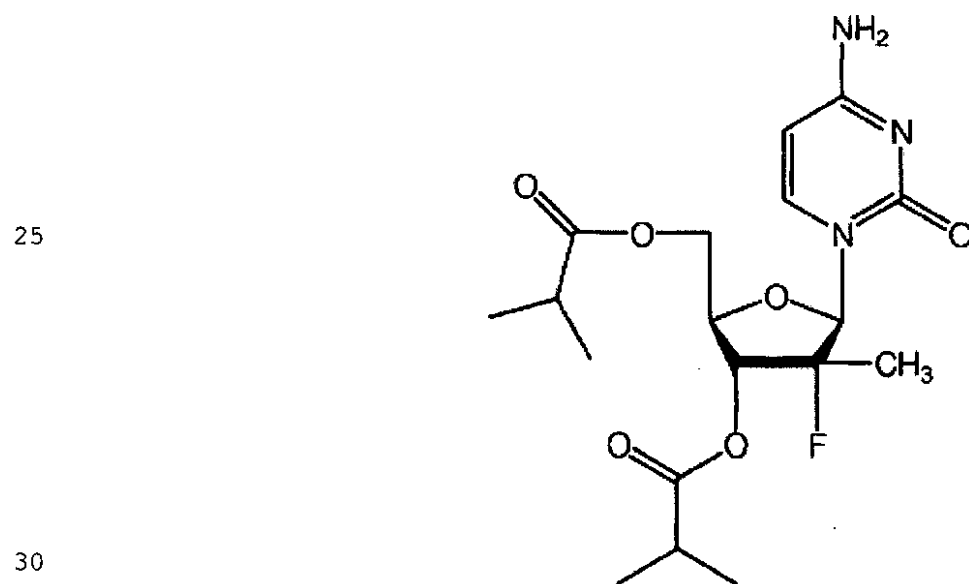
donde el primer compuesto se fabrica para el uso en combinación con un segundo compuesto o una de sus sales o

profármacos farmacéuticamente aceptables; donde el segundo compuesto es



15 y en donde la condición de enfermedad se selecciona del grupo que consiste en infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática, y alteración de la función hepática.

90. El uso de acuerdo con la reivindicación 88 ó
reivindicación 89, caracterizado porque el profármaco del
20 primer compuesto tiene la estructura:



91. El uso de acuerdo con la reivindicación 88 ó
reivindicación 89, caracterizado porque el primer
compuesto, o una de sus sales o profármacos
farmacéuticamente aceptables, se administra antes del
5 segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos
farmacéuticamente aceptables.

92. El uso de acuerdo con la reivindicación 88 ó
reivindicación 89, caracterizado porque el primer
compuesto, o una de sus sales o profármacos
10 farmacéuticamente aceptables, se administra después del
segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos
farmacéuticamente aceptables.

93. El uso de acuerdo con la reivindicación 88 ó
reivindicación 89, caracterizado porque el primer
15 compuesto, o una de sus sales o profármacos
farmacéuticamente aceptables, se administra aproximadamente
al mismo tiempo que el segundo compuesto, o una de sus
sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

94. El uso de acuerdo con la reivindicación 88 ó
20 reivindicación 89, caracterizado porque el primer
compuesto, o una de sus sales o profármacos
farmacéuticamente aceptables, y el segundo compuesto, o una
de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables,
están juntos en una forma de dosis.

95. El uso de acuerdo con cualquiera de las
25 reivindicaciones 88 a 93, caracterizado porque el primer
compuesto, o una de sus sales o profármacos
farmacéuticamente aceptables, y el segundo compuesto, o una
de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables,
30 están en forma de dosis separadas.

96. El uso de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 88 a 95, caracterizado porque la condición de enfermedad es una infección viral de hepatitis C.

5 97. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 96, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una disminución de la carga viral promedio en comparación con una carga viral promedio obtenida por la administración del primer compuesto a una población de pacientes de otra forma comparable, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo
10 en sustancialmente la misma cantidad.

 98. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 96, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una disminución de la carga viral promedio en comparación con una carga viral promedio
15 obtenida por la administración del segundo compuesto a una población de pacientes de otra forma comparable, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

 99. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 98, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una disminución de la cantidad promedio de efectos secundarios en comparación con un
20 cantidad promedio de efectos secundarios experimentada por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en
25 sustancialmente la misma cantidad.

 100. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 98, caracterizado porque la población
30 de pacientes experimenta una reducción de la cantidad promedio de efectos secundarios en comparación con una

cantidad promedio de efectos secundarios experimentada por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en
5 sustancialmente la misma cantidad.

101. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 100, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una reducción de la gravedad promedio de un efecto secundario en comparación
10 con una gravedad promedio del mismo efecto secundario experimentada por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

15 102. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 100, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una reducción del promedio de gravedad de un efecto secundario en comparación con una gravedad promedio del mismo efecto secundario
20 experimentada por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

103. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 102, caracterizado porque la población de pacientes contiene una cantidad promedio reducida de sujetos que experimentan rebote de carga viral en comparación con una cantidad promedio de sujetos que experimentan rebote de carga viral contenidos en una
25 población de pacientes comparables de otro modo a la que se administra el primer compuesto, o una de sus sales o
30

profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

104. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 102, caracterizado porque la población de pacientes contiene una cantidad promedio reducida de sujetos que experimentan rebote de carga viral en comparación con una cantidad promedio de sujetos que experimentan rebote de carga viral contenido en una población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

105. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 104, caracterizado porque la población de pacientes contiene una cantidad promedio reducida de sujetos que no responden en comparación con una cantidad promedio de sujetos que no responden contenidos en una población de pacientes comparables de otro modo a la que se administra el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

106. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 104, caracterizado porque la población de pacientes contiene una cantidad promedio reducida de sujetos que no responden en comparación con una cantidad promedio de sujetos que no responden contenidos en una población de pacientes comparables de otro modo a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

107. El uso de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 88 a 106, caracterizado porque la población de pacientes experimenta un comienzo de resistencia en un tiempo promedio posterior al tiempo promedio de comienzo de resistencia experimentado por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

108. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 106, caracterizado porque la población de pacientes experimenta un comienzo de resistencia en un tiempo promedio posterior al tiempo promedio de comienzo de resistencia experimentado por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

109. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 108, caracterizado porque la población de pacientes experimenta una reducción del nivel de resistencia promedio al primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en comparación con un nivel de resistencia promedio al primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, experimentada por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en sustancialmente la misma cantidad.

110. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 108, caracterizado porque la

población de pacientes experimenta una reducción nivel de resistencia promedio al segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en comparación con un nivel de resistencia promedio a el
5 segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, experimentada por otra población de pacientes comparable de otro modo a la que se administra el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, solo en
10 sustancialmente la misma cantidad.

111. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 110, caracterizado porque el primer compuesto se fabrica para el uso en combinación con una cantidad efectiva de un análogo nucleosídico.

15 112. El uso de acuerdo con la reivindicación 111, caracterizado porque el análogo nucleosídico se selecciona del grupo que consiste en ribavirina, levovirina, viramidina, un nucleósido L, e isatoribina.

20 113. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 112, caracterizado porque el método además comprende administrar una cantidad efectiva de pirfenidona o un análogo de pirfenidona.

25 114. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 113, caracterizado porque el método además comprende administrar una cantidad efectiva de un inhibidor de ARN polimerasa dependiente del ARN de NS5B.

30 115. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 114, caracterizado porque el primer compuesto es para uso o fabricado para uso en combinación con un antagonista del factor de necrosis tumoral seleccionado del grupo que consiste en etanercept,

infliximab, y adalimumab.

116. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 115, caracterizado porque el primer compuesto es para uso o fabricado para uso en combinación
5 con una cantidad efectiva de timosina- α .

117. El uso de acuerdo con la reivindicación 116, caracterizado porque la timosina- α es para uso o fabricada para uso en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 1.6 mg.

10 118. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 117, caracterizado porque el primer compuesto es para uso o fabricada para uso en combinación con una cantidad efectiva de interferón-gamma (IFN- γ).

15 119. El uso de acuerdo con la reivindicación 118, caracterizado porque el IFN- γ es para uso o fabricado para uso en administración subcutánea en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 300 μ g.

20 120. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 117, caracterizado porque el primer compuesto es para uso o fabricado para uso en combinación con una cantidad efectiva de interferón-alfa (IFN- α).

25 121. El uso de acuerdo con la reivindicación 120, caracterizado porque el IFN- α es monoPEG (30 kD, lineal)-ilato de consenso para uso o fabricada para uso en un intervalo de dosis en el intervalo de cada 8 días a cada 14 días.

30 122. El uso de acuerdo con la reivindicación 120, caracterizado porque el IFN- α es monoPEG (30 kD, lineal)-ilado de consenso IFN- α para uso o fabricada para uso en un intervalo de dosis una vez cada 7 días.

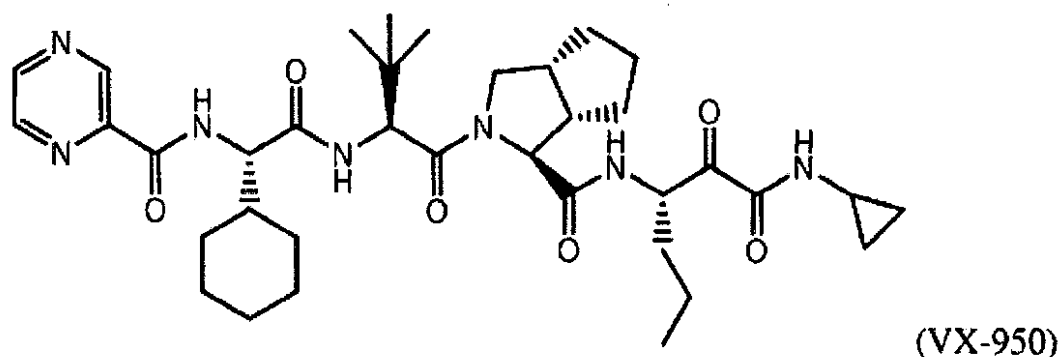
123. El uso de acuerdo con la reivindicación 120, caracterizado porque el IFN- α se selecciona del grupo que consiste en un conjugado de monometoxi PEG ramificado de 40 kD de interferón α -2b y un conjugado de monometoxi PEG de 12 kD del interferón α -2b.

124. El uso de acuerdo con la reivindicación 120, caracterizado porque el IFN- α es INFERGEN de IFN- α de consenso.

125. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 124, caracterizado porque el primer compuesto es para uso o fabricada para uso en combinación con una cantidad efectiva de un agente que se selecciona de 3'-azidotimidina, 2',3'-didesoxiinosina, 2',3'-didesoxicitidina, 2-,3-didehidro-2',3'-didesoxitimidina, combivir, abacavir, adefovir dipivoxilo, cidofovir, ritonavir, y un inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa.

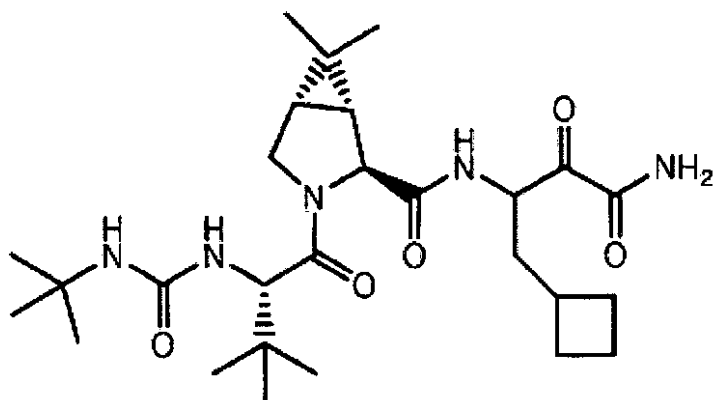
126. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 125, caracterizado porque el primer compuesto es para uso o fabricada para uso en combinación con una cantidad efectiva de un interferón, un inhibidor de proteasa NS3 adicional, un inhibidor de polimerasa NS5b, o un inhibidor de helicasa NS3.

127. El uso de acuerdo con la reivindicación 126, caracterizado porque el inhibidor de proteasa NS3 adicional se selecciona de



y

5



(SCH 503034).

10

128. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 127, caracterizado porque el primer compuesto es para uso o fabricada para uso en combinación con interferón pegilado que se administra después de que la administración del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, está completa.

15

20

129. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 128, caracterizado porque el primer compuesto es para uso o fabricada para uso en combinación con ribavirina que es para uso o fabricada para uso después de que la administración del primer compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, y el segundo compuesto, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, está completa.

25

30

130. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 a 110, caracterizado porque el primer compuesto no es para uso o no fabricado para el uso en combinación con un agente adicional.

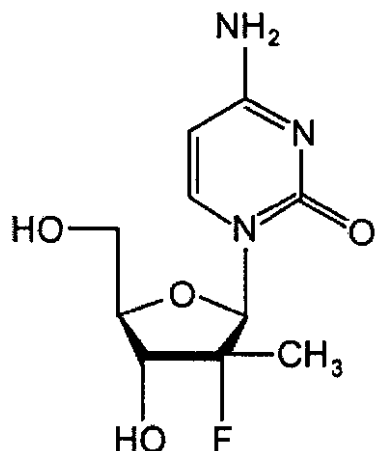
131. El uso de acuerdo con la reivindicación 130,

caracterizado porque el agente adicional es ribavirina.

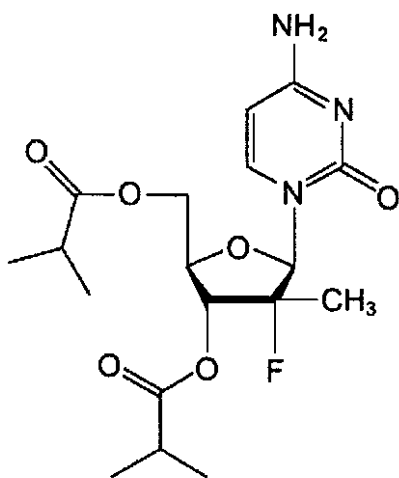
132. El uso de acuerdo con la reivindicación 130, caracterizado porque el agente adicional es un interferón.

133. El uso de acuerdo con la reivindicación 130, caracterizado porque el interferón es un interferón pegilado.

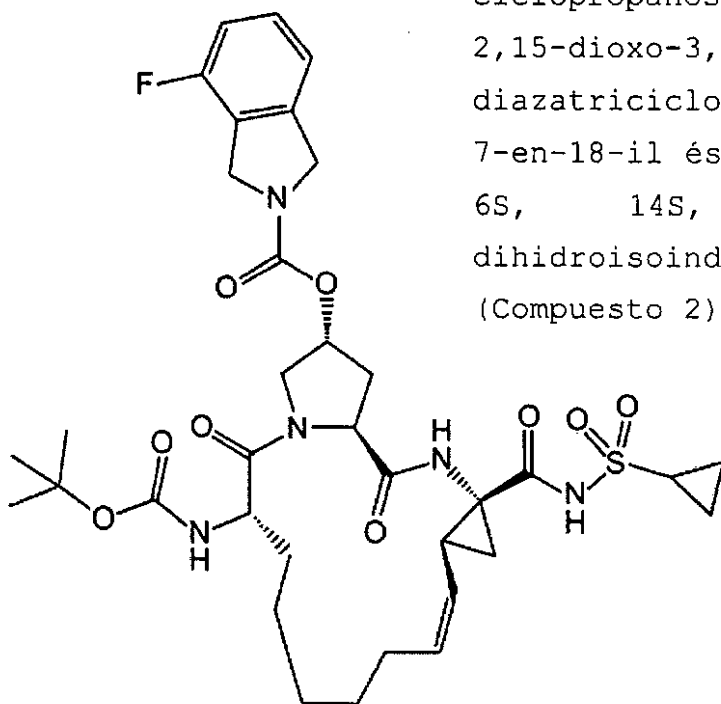
1819 P112376-Ajustado-Final

Figura 1

β -D-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina
(Compuesto 1)



Profármaco diisobutil
éster de β -D-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina



14-terbutoxicarbonilamino-4-ciclopropanosulfonilaminocarbonil-2,15-dioxo-3,16-diazatriciclo[14.3.0.04,6]nonadec-7-en-18-il éster del ácido (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-4-Fluoro-1,3-dihidroisoindol-2-carboxílico
(Compuesto 2)

Figura 2

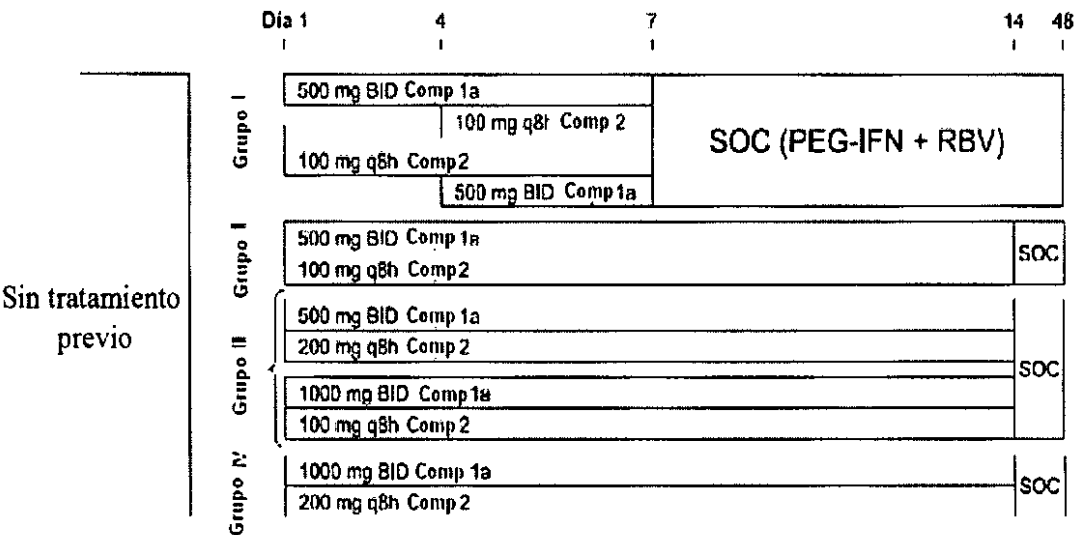


Figura 3

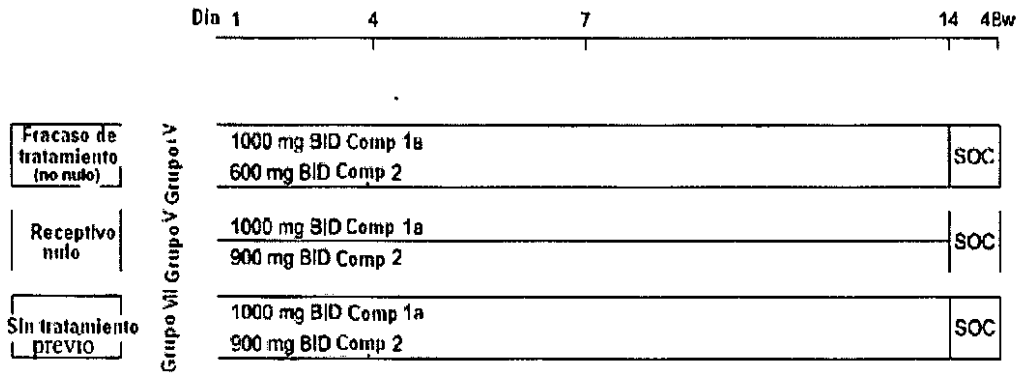
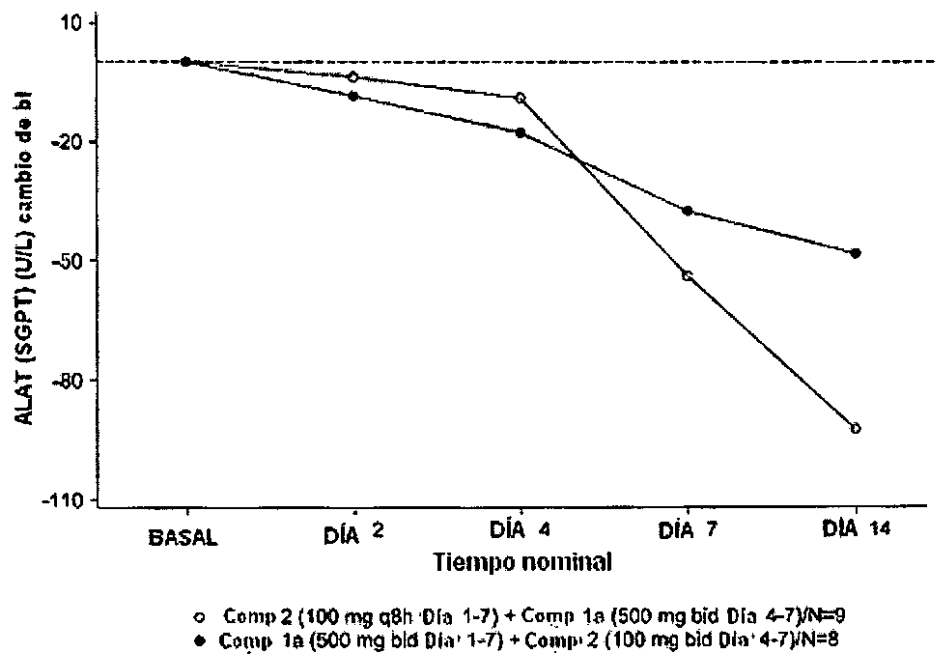


Figura 4



PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐ Indicación que solicita una patente

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

1

☒

Indicación que se solicita una PCT

08

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

142

☒

Dibujos de ser estos pertinentes.

2

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación grafica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐