

T= P 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-121393- -00000-0000

Fecha: 2014-06-05 14:57:39

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 5



# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 31/4196

71. SOLICITANTE: GILEAD PHARMASSETT LLC.

DOMICILIO: California, Estados Unidos de América.

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>Industria y Comercio</div> <div>SUPERINTENDENCIA</div> | <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div> <div><div></div></div> <div>No. 14-121393- -00000-0000</div> <div>Fecha: 2014-06-05 14:57:39    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR<br/>Tra. 11 PATENTEIYII    Eve: 378 FASENACIONALI<br/>Act. 411 PRESENTACION    Folios: 5</div> |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

|                                                                                                                                                    |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                  | TIPO DE SOLICITUD                                                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> Patente de invención<br><input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad<br><input type="checkbox"/> Capítulo II |
| 2                                                                                                                                                  | DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)                                                                                                        |                                                                                                            |                                                                                                |
| Solicitud Internacional No.                                                                                                                        |                                                                                                                                               | PCT/US2012/066605                                                                                          | Fecha 27 de Noviembre de 2012                                                                  |
| Publicación Internacional No.                                                                                                                      |                                                                                                                                               | WO 2013/082003 A1                                                                                          | Fecha 06 de Junio de 2013                                                                      |
| 3                                                                                                                                                  | TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)                                                                                    |                                                                                                            |                                                                                                |
| COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR EL VIRUS DE LA<br>HEPATITIS C                                                                                  |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 4                                                                                                                                                  | CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 31/4196                                                                                                |                                                                                                            |                                                                                                |
| 5                                                                                                                                                  | SOLICITANTE (S) <input type="checkbox"/> Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria |                                                                                                            |                                                                                                |
| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL                                                                                                                           |                                                                                                                                               | NOMBRE                                                                                                     | IDENTIFICACIÓN                                                                                 |
| GILEAD PHARMASSETT LLC                                                                                                                             |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 6                                                                                                                                                  | DATOS DEL SOLICITANTE                                                                                                                         |                                                                                                            |                                                                                                |
| DIRECCIÓN: c/o Gilead Sciences, Inc, 333 Lakeside Drive Foster City,<br>CIUDAD: California 94404,<br>PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| No. TELÉFONO:<br>CORREO ELECTRONICO:                                                                                                               |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América                                                                                                   |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 7                                                                                                                                                  | INVENTOR (ES) VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA                                                                                             |                                                                                                            |                                                                                                |
| APELLIDOS                                                                                                                                          |                                                                                                                                               | NOMBRES                                                                                                    | NACIONALIDAD                                                                                   |
| DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:                                                                                                                   |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 8                                                                                                                                                  | DATOS INVENTOR (ES)                                                                                                                           |                                                                                                            |                                                                                                |
| DIRECCIÓN                                                                                                                                          |                                                                                                                                               | CIUDAD                                                                                                     | ESTADO                                                                                         |
| PAÍS RESIDENCIA                                                                                                                                    |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)                                                                                                  |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| <input type="checkbox"/> Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.                                      |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 9                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> REPRESENTANTE LEGAL <input checked="" type="checkbox"/> APODERADO                                                    |                                                                                                            |                                                                                                |
| APELLIDOS                                                                                                                                          |                                                                                                                                               | NOMBRES                                                                                                    | IDENTIFICACIÓN                                                                                 |
| LÓPEZ DÍAZ                                                                                                                                         |                                                                                                                                               | SILVANA MARIA                                                                                              | C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ                                                                |
| DIRECCIÓN                                                                                                                                          |                                                                                                                                               | Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6                                                                                | No. TELÉFONO 6181088                                                                           |
| CIUDAD                                                                                                                                             |                                                                                                                                               | Bogotá, D.C.                                                                                               | CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co.                                          |
| PAÍS                                                                                                                                               |                                                                                                                                               | Colombia                                                                                                   |                                                                                                |
| 10                                                                                                                                                 | DECLARACIONES DE PRIORIDAD <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                            |                                                                                                            |                                                                                                |
| (33) PAÍS DE ORIGEN                                                                                                                                |                                                                                                                                               | CÓDIGO PAÍS                                                                                                | (31) NÚMERO                                                                                    |
| (32) FECHA AAA/MM/DD                                                                                                                               |                                                                                                                                               |                                                                                                            |                                                                                                |
| 1.Estados Unidos de América                                                                                                                        | US                                                                                                                                            | 61/564.500                                                                                                 | 2011/11/29                                                                                     |
| 2. Estados Unidos de América                                                                                                                       | US                                                                                                                                            | PCT/US2012/055621                                                                                          | 2012/09/14                                                                                     |
| 3. Estados Unidos de América                                                                                                                       | US                                                                                                                                            | 61/707.459                                                                                                 | 2012/09/28                                                                                     |
| 4. Estados Unidos de América                                                                                                                       | US                                                                                                                                            | 13/661.509                                                                                                 | 2012/10/26                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS                                      |                                                                                                                                                            |                                |
| Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.                                                                                                                                                                       |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.                                                                                                                                                                                      |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES                                          |                                                                                                                                                            |                                |
| Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.                                                                                                                                                                    |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | REDUCCIÓN DE TASAS                                                                            |                                                                                                                                                            |                                |
| Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.                                                                                                                                          |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| Micro, pequeñas y medianas empresas <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| Universidades públicas o privadas <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| Entidades sin ánimo de lucro <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |                                                                                                                                                            |                                |
| Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet. |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO                                                        | N° 14-046934//<br>14-058805                                                                                                                                | Fecha 05/05/2014<br>04/06/2014 |
| 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | FIRMA DEL APODERADO :                                                                         |                                                                                                                                                            |                                |
| <div>SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ<br/>C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                |
| 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ANEXOS                                                                                        |                                                                                                                                                            |                                |
| Documentación Técnica<br>Solicitud Internacional en castellano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                               | Documentación Jurídica                                                                                                                                     |                                |
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> Descripción      N° de folios: 73                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                               | 9. <input checked="" type="checkbox"/> Poderes, si fuera el caso, y <u>sustitución</u>                                                                     |                                |
| 2. <input checked="" type="checkbox"/> Reivindicaciones      N° Reivindicaciones: 55                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                               | 10. <input type="checkbox"/> Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.                                        |                                |
| 3. <input type="checkbox"/> Dibujos y/o figuras      N° folios:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | 11. <input type="checkbox"/> Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. |                                |
| 4. <input checked="" type="checkbox"/> Resumen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | 12. <input type="checkbox"/> Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.       |                                |
| 5. <input type="checkbox"/> Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                               | 13. Reducción de tasas                                                                                                                                     |                                |
| 6. <input type="checkbox"/> Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                               | Micro, pequeñas o medianas empresas                                                                                                                        |                                |
| 7. <input type="checkbox"/> Arte final 12 x 12.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | <input type="checkbox"/> Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.                |                                |
| 8. <input type="checkbox"/> Anexo formato digital.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                               | <input type="checkbox"/> Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.                                                 |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | Universidades públicas o privadas                                                                                                                          |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | <input type="checkbox"/> Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación                                                 |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | Entidades sin ánimo de lucro                                                                                                                               |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | <input type="checkbox"/> Copia de registro vigente en Cámara de comercio.                                                                                  |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | <input type="checkbox"/> Hoja de información complementaria.                                                                                               |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | <input type="checkbox"/> Otros, especificar                                                                                                                |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | 14. <input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.                                                    |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | 15. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.                                                                          |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | 16. <input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.                                       |                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               | 17. <input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.                                                             |                                |

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

## RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0046934

Bogotá D.C., Mayo 05 de 2014 - 16:33:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

## \*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO       |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 596597584 | 05/05/2014 | 82.315.000.00 |

## \*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr. UNDITARIO | Vr. CONCEPTO        |
|-------|-------------------------|--------------------------------------------|---------------|---------------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 515.000.00    | 515.000.00          |
|       |                         |                                            |               | <u>\$515.000.00</u> |

SON: \*\*QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-121393-00000-0000

Fecha: 2014-06-05 14:57:39  
Tra. 11 PATENTE IYII  
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR.  
Eve: 378 FASE NACIONAL I  
Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 5 de 2014 - 16:33:30

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**NIT : 800.176.089-2**

- / -



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 14 - 0058805**

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 09:25:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO     | CUENTA | No. PAGO   | FECHA PAGO | VR PAGO       |
|--------------|-----------|--------|------------|------------|---------------|
| RECIBO DE CA | 999999999 | 58593  | 04/06/2014 |            | 31.561.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                                        | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO          |
|-------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------|
| 45    | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA<br>ADICIONAL A LAS 10 INIC | 31.000.00      | 1.395.000.00          |
|       |                         |                                                                 |                | <b>\$1.395.000.00</b> |

**SON: \*\*UN MILL&OACUTE;N TRESCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 14-121393- -00000-0000**

Fecha: 2014-06-05 14:57:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 4 de 2014 - 09:25:22

3

|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | <b>PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA</b><br><b>RELACIÓN DE ANEXOS</b>                                                                                                                                              |           |                                                                             |
| Dependencia:<br><br><div style="font-size: 24px; text-align: center;">2020</div>                                                                                | Fecha: ____/____/____<br><div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 12px;"> <span>AAAA</span> <span>MM</span> <span>DD</span> </div> <div style="font-size: 24px; text-align: center;">2014 6 5</div> |           | Recorrido:<br><br><div style="font-size: 24px; text-align: center;">3</div> |
| Tipo de Radicación:    Entrada: <input type="checkbox"/> Salida: <input type="checkbox"/> Traslado: <input type="checkbox"/> Convenio: <input type="checkbox"/> |                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                             |
| Radicador:                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                 | Planilla: |                                                                             |

| ID | No. Radicación | Consecutivo | Item |
|----|----------------|-------------|------|
| 1  | 14-121393-     | 0           | 7    |
| 2  |                |             |      |
| 3  |                |             |      |
| 4  |                |             |      |
| 5  |                |             |      |
| 6  |                |             |      |
| 7  |                |             |      |
| 8  |                |             |      |
| 9  |                |             |      |
| 10 |                |             |      |
| 11 |                |             |      |
| 12 |                |             |      |
| 13 |                |             |      |
| 14 |                |             |      |
| 15 |                |             |      |
| 16 |                |             |      |
| 17 |                |             |      |

| Item                                | Unidad de Conservación |
|-------------------------------------|------------------------|
| 1                                   | Bolsa                  |
| 2                                   | Caja                   |
| 3                                   | Libro                  |
| 4                                   | Sobre                  |
| 5                                   | Tomo                   |
| 6                                   | Otro                   |
| Item                                | Soporte Documental     |
| <input checked="" type="checkbox"/> | CD                     |
| 8                                   | Disquete               |
| 9                                   | DVD                    |
| 10                                  | Folleto                |
| 11                                  | Foto                   |
| 12                                  | Periódico              |
| 13                                  | Plano                  |
| 14                                  | Publicación Periódica  |
| 15                                  | USB                    |
| 16                                  | Otro                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Observaciones:</b><br><div style="font-size: 18px; margin-top: 10px;">                         El Anexo contiene un total de 1 Archivo,<br/>                         1 en formato pdf, el cual fue procesado                     </div> <div style="text-align: right; margin-top: 50px;">  </div> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

PATENTE DE INVENCION ☐



No. 14-121393-00000-0000

Fecha: 2014-06-05 14:57:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR lón 486/00  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

- ☐ Indicación que se solicita
- ☐ 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 el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

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

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ 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 DE 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 gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

## ANEXO INVENTORES

- 1.) **CLEARY, Darryl, G.**  
(6410 Falconbridge Road Chapel Hill, Norte de Carolina 27517, Estados Unidos de América);
- 2.) **REYNOLDS, Charles, J.**  
(2301 Pines Crossing Way Greenville, Norte de Carolina 27858, Estados Unidos de América);
- 3.) **BERREY, Miriam, Michelle**  
(3915 Chippenham Road Durham, Norte de Carolina 27707, Estados Unidos de América);
- 4.) **HINDES, Robert, G.**  
(53 Durham Road Skillman, New Jersey 08558, Estados Unidos de América);
- 5.) **SYMONDS, William, T.**  
(301 Mission Street, Unit 45f San Francisco, California 94105, Estados Unidos de América);
- 6.) **RAY, Adrian, S.**  
(19 Pilot Circle Redwood City, California 94065, Estados Unidos de América);
- 7.) **MO, Hongmei**  
(972 Clara Drive Palo Alto, California 94303, Estados Unidos de América);
- 8.) **HEBNER, Christy, M.**  
(2103 Shirley Road Belmont, California 94402, Estados Unidos de América);
- 9.) **OLIYAI, Reza**  
(1504 Alturas Drive Burlingame, California 94010, Estados Unidos de América);
- 10.) **ZIA, Vahid**  
(53 Maple Way San Carlos, California 94070, Estados Unidos de América);
- 11.) **STEFANIDIS, Dimitrios**  
(278 Monroe Drive, Apartment 14 Mountain View, California 94040, Estados Unidos de América);
- 12.) **PAKDAMAN, Rowchanak**  
(16 Wildwood Avenue San Carlos, California 94070, Estados Unidos de América);
- 13.) **CASTEEL, Melissa, Jean**  
(749 Lexington Way Burlingame, California 94010, Estados Unidos de América).

# **Composiciones y métodos para tratar el virus de la hepatitis C**

## **Campo de la invención**

En el presente documento se divulga una composición y una forma de dosificación unitaria para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, así como también métodos para la fabricación de dicha composición y forma de dosificación unitaria. En el presente documento también se describe un método para tratar un sujeto, preferentemente humano, infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método comprende administrar al sujeto durante un período de tiempo una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina. En un aspecto, el método comprende administrar al sujeto un régimen de tratamiento libre de interferón que comprende una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina. En un aspecto particular, el método es suficiente para producir en el sujeto una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 12 semanas después de finalizado el período de tiempo.

## **Antecedentes de la Invención**

La infección por el virus de la hepatitis C (“VHC”) es un importante problema de salud que causa enfermedades crónicas del hígado, como cirrosis y carcinoma hepatocelular, en un número considerable de individuos infectados, estimado por la Organización Mundial de la Salud en alrededor de 3% de la población mundial. (Organización Mundial de la Salud, Hepatitis C (2002)) .Según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (U.S. Centers for Disease Control and Prevention), el VHC es la infección de transmisión sanguínea más común en los Estados Unidos, con un estimado de 3,2 millones de personas (1,8%) con infección crónica sólo en los Estados Unidos. (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Viral Hepatitis Surveillance - United States, 2010; U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report 70(17): 537-539 (6 de mayo de 2011)). Se estima que 150 -180 millones de individuos están crónicamente infectados con VHC en todo el mundo, y cada año se infectan entre 3 a 4 millones de

personas. (World Health Organization, Hepatitis C, Fact Sheet No. 164 (Julio 2012); Ghany *et al.*, *Hepatology* (2009) 49(4): 1335-1374). Una vez infectadas, alrededor del 20% de las personas eliminan el virus, pero el resto puede albergar el VHC el resto de sus vidas. De diez a veinte por ciento de los individuos infectados de manera crónica, eventualmente desarrollan cirrosis hepática la que destruye el hígado o cáncer. ((Naggie *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* (2010) 65: 2063-2069). La enfermedad viral se transmite por vía parenteral por sangre y productos sanguíneos contaminados, agujas contaminadas, o sexual y verticalmente de madres infectadas o madres portadoras a su descendencia.

El virión del VHC es un virus de ARN de cadena de sentido positivo envuelto que tiene una secuencia genómica de un sólo oligorribonucleótido de aproximadamente 9.600 bases que codifica una poliproteína de aproximadamente 3.010 aminoácidos. Los productos proteicos del gen del VHC consisten en las proteínas estructurales C, E1, y E2, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A y NS4B, y NS5A y NS5B. Se cree que las proteínas no estructurales (“NS”, sigla en inglés de *nonstructural*) proporcionan la maquinaria catalítica para la replicación viral. La proteasa NS3 libera NS5B, la ARN polimerasa dependiente de ARN, desde la cadena de poliproteína. La polimerasa NS5B del VHC es necesaria para la síntesis de un ARN de doble hebra a partir de un ARN viral de una sola hebra que sirve como molde en el ciclo de replicación del VHC. Por lo tanto, se considera que la polimerasa NS5B es un componente esencial en el complejo de replicación del VHC. (K. Ishi, *et al.*, *Hepatology* (1999) 29: 1227-1235; V. Lohmann, *et al.*, *Virology* (1998) 249: 108-118) La inhibición de la polimerasa NS5B del VHC previene la formación del ARN de doble hebra del VHC y, por lo tanto, constituye un enfoque atractivo para el desarrollo de terapias antivirales específicas para VHC.

Actualmente se han identificado una serie de dianas moleculares potenciales para el desarrollo farmacológico de antivirales de acción directa como agentes terapéuticos anti-VHC incluyendo, pero no limitadas a, la autoproteasa NS2-NS3, la proteasa NS3, la helicasa NS3, y la polimerasa NS5B. La ARN polimerasa dependiente de ARN es esencial para la replicación del genoma del VHC de una sola hebra de sentido positivo, y esta enzima ha generado un interés significativo entre los químicos medicinales. Otra proteína auxiliar de VHC se denomina NS5A. La proteína no

estructural NS5A es una fosfoproteína, sin actividad enzimática aparente; sin embargo, actúa como un regulador multifuncional de vías celulares, incluyendo el crecimiento de células hospedadoras, inmunidad e inmunidad innata, y replicación viral (Appel *et al.*, J. Virol. (2005) 79: 3187-3194; Evans *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004) 101 : 13038- 13043; Gale *et al.*, Nature (2005) 436: 939-945; Gale *et al.*, Virology (1997) 230: 217- 227; Ghosh *et al.*, J. Gen. Virol. (1999) 80(Pt 5): 1 179-1 183; Neddermann *et al.*, J. Virol. (1999) 73: 9984-9991 ; Polyak *et al.*, Hepatology (1999) 29: 1262-1271; Shimakami *et al.*, J. Virol. (2004) 78: 2738-2748; Shiota *et al.*, J. Biol. Chem. (2002) 277: 11149-11155; y Tan *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1999) 96: 5533-5538).

La NS5A se encuentra asociada con las membranas de la célula hospedadora a través de su hélice anfipática N-terminal, donde forma parte del complejo de replicación. (Elazar *et al.*, J. Virol. (2004) 78: 11393-1 1400 y Penin *et al.*, J. Biol. Chem. (2004) 279: 40835-40843). Estudios recientes sugieren que la NS5A se encuentra organizada en tres dominios: los primeros 213 aminoácidos en el dominio N-terminal constituyen el dominio I el que contiene un motivo de unión de zinc lo que sugiere que la proteína es una metaloproteína de zinc y los dominios II y III se encuentran en la región C-terminal de la proteína. (Tellinghuisen *et al.*, J. Biol. Chem. (2004) 279: 48576-48587 y Tellinghuisen *et al.*, Nature (2005) 435: 374-379). La NS5A existe en dos formas fosforiladas: una forma basal de 56 kD y una forma hiperfosforilada de 58 kD. La proteína se encuentra fosforilada en sitios específicos, principalmente en el residuo de serina dentro de los dominios II y III, por quinasas de celulares hospedadoras. . (Ide *et al.*, Gene (1997) 201 : 151-158; Kaneko *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) 205: 320-326; Katze *et al.*, Virology (2000) 278: 501 -513; Reed *et al.*, J. Biol. Chem. (1999) 274: 2801 1-28018; Reed *et al.*, J. Virol. (1997) 71:7187-7197; y Tanji *et al.*, J. Virol. (1995) 69:3980-3986).

El estándar de cuidado (“SOC”, sigla en inglés de *Standard Of Care*) inicialmente aprobado para el tratamiento de la infección crónica por VHC es una terapia de combinación con interferón alfa-2a pegilado o interferón alfa-2b pegilado (en conjunto “peginterferón” o “PEG”), el que se usa solo o en combinación con ribavirina (“RBV”). El objetivo principal del tratamiento de la hepatitis C crónica es una respuesta virológica sostenida (“RVS”), que se refiere a un nivel indetectable de ARN del VHC en suero que se mantiene durante un período de tiempo después del tratamiento.. Factores del hospedador que incluyen la edad, el peso corporal, la raza, y fibrosis

avanzada influyen en el resultado del tratamiento (Dienstag and McHutchison Gastroenterology (2006)130: 231-264 and Missiha *et al.*, Gastroenterology (2008) 134: 1699-1714), pero son pobres factores predictivos de respuesta. En contraste, factores virales como el genotipo y el patrón de la respuesta viral durante el tratamiento se pueden utilizar para determinar la probabilidad de éxito del tratamiento y guiar la duración del tratamiento de forma individual, y además han demostrado ser muy útiles en la práctica clínica (Ge *et al.*, Nature (2009) 461:399-401).

A pesar de haber obtenido una respuesta alentadora en algunos pacientes sometidos a tratamiento SOC, la respuesta general a la terapia de combinación con peginterferón/ribavirina en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C es de sólo desde alrededor de 50%. Las tasas de RVS son <50% en los pacientes infectados con el VHC de genotipo 1 tratados con una terapia de peginterferón/ribavirina de duración prolongada (48-72 semanas). (Aggie *et al.*, J. Antimicrob. Chemother. (2010) 65: 2063-2069) En consecuencia, hay una necesidad de proporcionar una terapia que dé como resultado un RVS mejorado en comparación con el resultado del tratamiento con peginterferón solo o en combinación con ribavirina. También existe una necesidad de proporcionar una terapia que reduzca el tiempo en el que los pacientes muestran evidencia de supresión viral completa (estado negativo de VHC) después del inicio del tratamiento.

El peginterferón alfa-2a (“PEG-IFN- $\alpha$ -2a” o “un peginterferón  $\alpha$ -2a”), comercializado bajo la marca comercial PEGASYS®, es un antiviral que se administra mediante inyección subcutánea indicado para, entre otras cosas, el tratamiento de la hepatitis C crónica (“CHC”, siglas en inglés de Cronic Hepetitis C) cuando es administrado solo o en combinación con ribavirina. PEGASYS® está indicado para el tratamiento de CHC en pacientes con enfermedad hepática compensada no tratados previamente con interferón alfa, en pacientes con evidencia histológica de cirrosis y enfermedad hepática compensada, y en adultos co-infectados con CHC/VIH. Se recomienda la terapia de combinación utilizando PEG-IFN- $\alpha$ -2a y ribavirina, a menos que el paciente tenga una contraindicación o intolerancia significativa a la ribavirina.

El peginterferón alfa-2b (“PEG-IFN- $\alpha$ -2b” o “un peginterferón-2b”), comercializado bajo la marca PEGINTRON®, también es administrado mediante

inyección subcutánea y está indicado para tratar la CHC en pacientes con enfermedad hepática compensada, solo o en combinación con ribavirina. El PEG-IFN- $\alpha$ -2b al igual que el PEG-EF- $\alpha$ -2a tiene efectos secundarios indeseables.

La ribavirina (“RBV”) comercializada bajo la marca COPEGUS®, es un  
5 análogo nucleósido indicado para el tratamiento de la CHC causada por infección viral en combinación con peginterferón en pacientes de 5 años de edad y mayores con enfermedad hepática compensada, no tratados previamente con peginterferón, y en pacientes adultos con CHC co-infectados con VIH. La ribavirina por sí sola no está aprobada para el tratamiento del CHC. (COPEGUS®) etiqueta aprobada por la FDA,  
10 revisado en 08/2011). Los ensayos clínicos han demostrado que en algunos pacientes con infecciones de CHC la ribavirina por sí sola puede normalizar transitoriamente los niveles de alanina aminotransferasa (“ALT”) durante el curso del tratamiento. Sin embargo, estos estudios han revelado que la ribavirina por sí sola no redujo los niveles de ARN del VHC durante o después de la terapia y no produjo ninguna respuesta  
15 virológica sostenida (Di Bisceglie *et al.*, Ann. Intern. Med. (1995) 123(12): 897-903; Dusheiko *et al.*, J. Hepatology (1996) 25: 591-598; Bodenheimer, Jr., *et al.*, Hepatology (1997) 26(2): 473-477). Un estudio clínico informó que se había observado una disminución en el ARN del VHC con el tratamiento con ribavirina como monoterapia (1,0 a 1,2 g diarios durante 24 semanas); sin embargo, la disminución de  
20 ARN del VHC observada fue transitoria y ningún paciente que recibió monoterapia con ribavirina eliminó el ARN del VHC (Pawlotsky *et al.*, Gastroenterology (2004) 126: 703-714).

El tratamiento de la CHC usando peginterferón, solo o en combinación con ribavirina, tiene varias desventajas. En primer lugar, en muchos pacientes esta terapia  
25 no es efectiva. Por ejemplo, ciertos ensayos clínicos de Fase 3 que utilizaron la combinación de peginterferón y ribavirina notificaron tasas de RVS de 54 a 63%, pero estudios adicionales muestran que las tasas de RVS pueden ser mucho más bajas en ciertas poblaciones. (Feurstadt *et al.*, Hepatology (2010) 51(4): 1137-1143). En segundo lugar, el uso de peginterferón y ribavirina se asocia con ciertos eventos adversos. Por  
30 ejemplo, el recuadro de advertencia en la etiqueta de PEGASYS® indica que el uso de peginterferón puede causar o agravar trastornos neuropsiquiátricos, autoinmunes, isquémicos e infecciosos fatales o potencialmente mortales. (PEGASYS®

(peginterferón alfa-2a) etiqueta aprobada por la FDA, revisado en 09/2011.) Además, el recuadro de advertencia en la etiqueta de COPEGUS® indica que los efectos adversos de la ribavirina pueden incluir anemia hemolítica y que “se han demostrado efectos teratogénicos y embriocidas en todas las especies animales expuestas a la ribavirina”, efectos significativos (COPEGUS® (ribavirina) etiqueta aprobada por la FDA, revisado en 08/2011). Por último, el protocolo de tratamiento con peginterferón/ribavirina es bastante caro. Teniendo en cuenta estas desventajas, se ha reconocido una necesidad de desarrollar nuevas sustancias farmacéuticas y regímenes de tratamiento anti-VHC.

La FDA aprobó recientemente dos productos farmacéuticos adicionales para el tratamiento de CHC de genotipo 1, boceprevir y telaprevir, ambos son inhibidores de la proteasa NS3/4 del VHC. El boceprevir, comercializado bajo la marca VICTRELIS®, está indicado para el tratamiento de la infección CHC de genotipo 1, en combinación con interferón y ribavirina, en pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad) con enfermedad hepática compensada, incluyendo cirrosis, que no han tenido tratamientos previos o que han fracasado en terapias previas con interferón y ribavirina. El telaprevir, que se comercializa bajo la marca INCIVEK®, está indicado, en combinación con interferón y ribavirina, para el tratamiento del CHC de genotipo 1 en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada, incluyendo cirrosis, que no han tenido tratamiento previo o que han sido tratados previamente con un tratamiento basado en interferón, incluyendo respondedores nulos previos, respondedores parciales, y con recaída. Tanto el boceprevir como el telaprevir están aprobados para la administración en combinación solo con peginterferón y ribavirina; ninguno está aprobado para monoterapia o para la administración sólo con ribavirina. (INCIVEK® (telaprevir) etiqueta aprobada por la FDA, revisado en 06/2012; VICTRELIS® (boceprevir) etiqueta aprobada por la FDA, revisado en 07/2012).

La introducción tanto de boceprevir como de telaprevir ha aumentado las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes infectados con VHC; sin embargo, los dos regímenes de tratamiento tienen ciertas desventajas. Una desventaja principal es que los regímenes de boceprevir y telaprevir todavía requieren el uso de peginterferón. A continuación se resumen desventajas adicionales.

El Boceprevir (utilizado en combinación con un peginterferón  $\alpha$ -2a y ribavirina) tiene un régimen de dosificación complicado, por ejemplo, 800 mg (4 x 200 mg) tres veces al día (cada 7 a 9 horas) con comida. Por otra parte, los estudios clínicos en etapas avanzadas muestran que el boceprevir usado en combinación con peginterferón y ribavirina da como resultado una tasa de RVS del 66%. (Manns *et al.*, Liver Int'l (2012) 27-31). Además, el régimen de boceprevir debe ser administrado durante 48 semanas, lo que significa que los costes de tratamiento son bastante caros. Por último, el uso de boceprevir en combinación con peginterferón y ribavirina está actualmente limitado a aquellos sujetos infectados con el VHC de genotipo 1.

El régimen de telaprevir (utilizado en combinación con peginterferón y ribavirina) requiere un régimen de dosificación de 750 mg (2 x 375 mg) tres veces al día (con 7-9 horas de diferencia) con la comida. Se informó una tasa de RVS del 79% en los pacientes que recibieron telaprevir en combinación con peginterferón y ribavirina durante 12 semanas. (Jacobson *et al.*, New Engl. J. Med. (2011) 364: 2405-2416). Sin embargo, informes revelan que cerca de la mitad de los pacientes tratados desarrolló una erupción cutánea o picazón, y un pequeño número de pacientes desarrollaron casos graves del síndrome de Stevens-Johnson, una afección de la piel potencialmente mortal, en tal caso el régimen debió ser terminado. Por último, el uso de telaprevir en combinación con peginterferón y ribavirina está actualmente limitado a aquellos sujetos infectados con el VHC de genotipo 1. Aunque el período de tratamiento con telaprevir, en comparación con boceprevir, es menor; los costos de tratamiento para los dos regímenes son casi iguales.

A pesar de las opciones adicionales que ofrecen los regímenes con boceprevir y telaprevir, estos tratamientos alternativos todavía tienen desventajas. Además, los pacientes con genotipo 1 que fracasan en el tratamiento con boceprevir y/o telaprevir en combinación con peginterferón y ribavirina pueden desarrollar una resistencia indeseable al inhibidor de la proteasa NS3. (E.g., Pawlotsky, Hepatology (2011) 53(5): 1742-1751). Hay una necesidad de contar con regímenes de tratamiento mejorados que sean más efectivos, seguros, tolerables, de menor duración, y que estén asociados a menores tasas de rebrote viral y/o resistencia viral. En particular, hay una necesidad de contar con regímenes de tratamiento libres de interferón que sean efectivos en el tratamiento de la CHC pero que tengan como resultado efectos secundarios reducidos en

comparación con los regímenes de tratamiento que involucran interferón o peginterferón. También hay una necesidad de contar con regímenes de tratamiento libres de interferón para pacientes que sufren de infección de CHC que no pueden tomar interferón o son intolerantes al interferón.

- 5            El GS-7977 (también denominado sofosbuvir y antes denominado como PSI-7977) es un profármaco análogo nucleótido actualmente en ensayos de Fase 2/Fase 3 para el tratamiento de la infección crónica por VHC.

- 10           Se han realizado varios ensayos clínicos de Fase 2 para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 400 mg de GS-7977 administrados durante 8 o 12 semanas con o sin ribavirina y opcionalmente peginterferón en sujetos con VHC GT1, GT2 o GT3. Los resultados de estos ensayos, junto con los resultados de estudios *in vitro*, revelaron varias ventajas potenciales y hasta el momento desconocidas de los regímenes de tratamiento de VHC que utilizan GS-7977 en combinación con ribavirina. Estos resultados proporcionan una base para el método y la composición que se divulgan y reivindican para el tratamiento de la infección por VHC.
- 15

## Resumen

- En el presente documento se divulga una composición y una forma de dosificación unitaria para el tratamiento de la infección causada por el virus de la hepatitis C (VHC) que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, así como los métodos para la fabricación de dicha composición y forma de dosificación unitaria.
- 20

- En el presente documento también se divulga un método para tratar un sujeto, preferentemente un humano, infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método comprende administrar al sujeto durante un período de tiempo una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina. En un aspecto, el método comprende administrar al sujeto un régimen de tratamiento libre de interferón que comprende una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina. En un aspecto particular, el método es suficiente para producir en el sujeto una cantidad indetectable
- 25

de ARN del VHC durante al menos 12 semanas después de finalizado el período de tiempo.

## Breve Descripción de los Dibujos

**Figura 1.** Gráfico que representa el promedio de ARN del VHC ( $\log_{10}$  UI/mL) versus el tiempo durante el tratamiento y hasta por 12 semanas después del final del tratamiento (“EOT”, siglas en inglés de *End Of Treatment*) para pacientes con VHC GT2/GT3 sin tratamiento previo que reciben una combinación de GS-7977 (400 mg QD) y RBV (1.000/1.200 mg BID en función del peso) durante 12 semanas (Grupo 1 de ELECTRON).

**Figura 2.** Cambio de Magnitud o *Fold-change* de  $CE_{50}$  de replicones de VHC que contienen NS5B 1a, 2a, 2b, 3a, 4a, y 5a que albergan la mutación S282T (en comparación con el correspondiente de tipo silvestre) tratados con GS-7977 o ribavirina.

**Figura 3.** Porcentaje de tipo silvestre en la posición S282 en replicones de VHC antes y después del tratamiento con GS-7977, ribavirina, y una combinación de GS-7977 y ribavirina en estudio de pasaje de largo plazo (15-30 días).

## Descripción detallada

### *Definiciones*

La frase “uno” o “una” entidad, tal como se utiliza en el presente documento, hace referencia a uno o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tal, los términos “uno” (o “una”), “uno o más”, y “al menos uno” se pueden utilizarse de manera intercambiable en el presente documento.

El término “alrededor de” (también representado por “~”) tiene su significado simple y ordinario de “aproximadamente”, excepto en relación con una cantidad de GS-7977, una cantidad de ribavirina, o una cantidad de ARN del VHC. Cuando se relaciona

con una cantidad de GS-7977, una cantidad de ribavirina, o una cantidad de ARN del VHC, el calificativo “alrededor de” refleja el error experimental estándar.

Los términos “opcional” u “opcionalmente”, como se usa en el presente documento, significa que un evento o circunstancia descritos posteriormente puede  
5 ocurrir pero no necesariamente ocurre y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no lo hace.

El término “sujeto” como se usa en este documento significa un mamífero. Preferentemente, el sujeto es un ser humano.

El término “cantidad efectiva”, como se usa en el presente documento, significa  
10 una cantidad suficiente para reducir los síntomas de la infección por VHC en un sujeto.

El término “cantidad indetectable” se refiere a una cantidad de ARN del VHC, tal como se determina por la metodología de ensayo descrita en el presente documento, que es menor que el límite de detección (“LOD”, sigla en inglés de *Limit Of Detection*) de aproximadamente 15 UI/mL.

Una respuesta virológica sostenida (RVS) para un paciente tratado de acuerdo con uno de los regímenes de tratamiento descritos en el presente documento se define como un paciente que completa el régimen de tratamiento del VHC y que durante un período de tiempo después del tratamiento presenta una cantidad indetectable de ARN del VHC (es decir, < a alrededor de 15 UI/mL), medida según la metodología de ensayo  
15 descrito en el presente documento. RVS-N es la abreviatura de respuesta virológica sostenida N semanas después de la finalización de uno de los regímenes de tratamiento del VHC divulgados en el presente documento. Por ejemplo, RVS-4 es la abreviatura de respuesta virológica sostenida 4 semanas después de la finalización de uno de los regímenes de tratamiento de VHC divulgados en el presente documento.

El término “preparación” o “forma de dosificación” está destinado a incluir tanto formulaciones sólidas como líquidas del compuesto activo y un experto en la técnica  
25 sabrá apreciar que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo de los parámetros de dosificación y farmacocinéticos deseados.

El término “forma de dosificación unitaria” se refiere a una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo. Formas de dosificación unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis unitaria diaria, o una fracción apropiada de la misma, de GS-7977.

- 5            Los términos “excipiente farmacéuticamente aceptable” y “excipiente farmacéutico”, tal como se usa en el presente documento, se refieren a un compuesto que se utiliza para preparar una composición farmacéutica, y que es generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano.
- 10           RVR es la abreviatura de respuesta virológica rápida, y se refiere a un nivel de ARN del VHC indetectable en sangre a la semana 4 del tratamiento. Se ha informado que la ocurrencia de RVR es predictiva de la RVS final para un curso de tratamiento completo de 48 semanas con un tratamiento de combinación peginterferón/ribavirina en pacientes con VHC GT-1. (Poordad *et al.*, Clin Infect Dis (2008) 46:78-84).
- 15           QD significa que la dosis se administra una vez al día.
- BID significa que la dosis se administra dos veces al día.
- TID significa que la dosis se administra tres veces al día.
- QID significa que la dosis se administra cuatro veces al día.
- 20           Las mayores actividades de alanina aminotransferasa (ALT) se encuentran en los hepatocitos y las células musculares estriadas (esqueléticas y cardíacas). El aumento de la actividad sérica de ALT puede acompañar a una lesión hepatocelular o necrosis del músculo estriado. Cuando se producen lesiones o muerte celular, la ALT escapa del citosol. Además, la liberación de la ALT desde citosol puede ser secundaria a necrosis celular, o como resultado de una lesión celular con daño de la membrana. La
- 25           determinación de la actividad de la ALT es un indicador relativamente sensible de daño hepático. Los mecanismos de aumento de la actividad de ALT en suero incluyen la liberación de enzimas desde las células dañadas o la inducción de actividad enzimática,

tal como un aumento de la síntesis enzimática derivada de la administración de un fármaco. (Zeuzem, *et al.*, Aliment Pharmacol Ther. 2006 Oct 15; 24(8) 1133- 1149).

El gen de la interleucina 28B (IL28B) codifica para una citocina lejanamente emparentada con los interferones de tipo I y de la familia de la IL-10. El gen IL28B, de la interleucina 28A (IL28A), y de la interleucina 29 (DL29) son tres genes de citocinas estrechamente relacionados que forman un clúster de genes de citocinas en una región cromosómica mapeada a 19ql3. La expresión de las citocinas codificadas por los tres genes puede ser inducida por la infección viral. Todas las tres citocinas han demostrado interactuar con un receptor de citocina heterodimérica de clase II que consiste en un receptor de interleucina 10, beta (IL10RB), y un receptor de interleucina 28, alfa (IL28RA). (National Center for Biotechnology Information, Entrez Gene Entry for IL28B, Gene ID: 282617, actualizado el 23-oct-2010).

El índice de masa corporal (“IMC”) es una medición basada en el peso y altura de una persona y se utiliza para estimar un peso corporal saludable en base a la altura de una persona, asumiendo una composición corporal normal. Las unidades de IMC son kg/m<sup>2</sup>.

LOD son las siglas para el límite de detección. Como se usa en el presente documento con respecto a las mediciones de ARN del VHC, en un aspecto el LOD va desde alrededor de 1 UI/mL a alrededor de 60 UI/mL, más preferentemente desde alrededor de 5 UI/mL a alrededor de 30 UI/mL, y aún más preferentemente desde alrededor de 10 UI/mL a alrededor de 20 UI/mL. En una forma de realización particularmente preferida, el LOD es alrededor de 15 UI/mL.

GT es la abreviatura de genotipo.

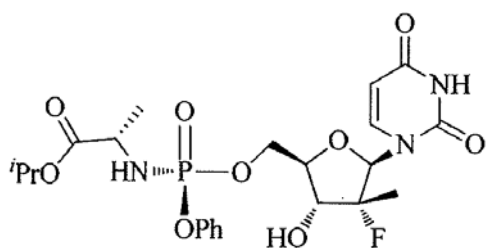
UI es la abreviatura de unidad internacional, que es una medida de la cantidad de una sustancia basada en la actividad o efecto biológico.

Hay varios genotipos de VHC reconocidos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11), que se pueden clasificar adicionalmente en diferentes subtipos: 1 (1a, 1b, y 1c) , 2 (2a, 2b, 2c), 3 (3a y 3b), 4 (4a, 4b, 4c, 4d, y 4e), 5 (5a), 6 (6a), 7 (7a y 7b), 8 ( 8a y 8b), 9 (9a),

10 (10a), y 11 (11a). El genotipo 1 es la forma predominante que se encuentra en Norte y Sur América, Europa, Asia, Australia, y Nueva Zelanda. Los genotipos 2 y 3 también se encuentran ampliamente distribuidos en toda América del Norte, Europa, Australia, Asia Oriental y algunas partes de África. En algunas partes de África, predomina el genotipo 4, mientras que en otras (como Sudáfrica) predomina el genotipo 5. Se contempla que el método divulgado en el presente documento sea independientemente efectivo para el tratamiento de cada uno de los genotipos del VHC, y, en particular, cada subtipo de genotipo.

El término “libre de interferón”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un régimen de tratamiento que no involucra la administración al sujeto de interferón o peginterferón.

El GS-7977, (S)-isopropyl 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato, disponible de Gilead Sciences Inc., se describe y reivindica en la patente de EE.UU. N° 7.964.580. (Véase también las patentes de EE.UU. US 2010/0016251, US 2010/0298257, US 2011/0251152 y US 2012/0107278). GS-7977 tiene la estructura:



El GS-7977 puede ser cristalino o amorfo. Ejemplos de la preparación de formas cristalinas y amorfas de GS-7977 se divulgan en las patentes de EE.UU. US 2010/0298257 (US 12/783,680) y US 2011/0251152 (US 13/076,552), las cuales se incorporan aquí para su referencia. Las formas polimórficas 1-6 de GS-7977 divulgadas en las patentes de EE.UU. US 2010/0298257 y/o US 2011/0251152 tienen los siguientes valores de 2θ de patrón difracción de rayos X (XRPD) característicos medidos de acuerdo con los métodos de XRPD divulgados en las mismas:

(1) reflexiones 2θ (°) alrededor de: 5,2; 7,5; 9,6; 16,7; 18,3 y 22,2 (Forma 1);

(2) reflexiones 2θ (°) alrededor de: 5,0; 7,3; 9,4; y 18,1 (Forma 1);

(3) reflexiones 2θ (°) alrededor de: 4,9; 6,9; 9,8; 19,8; 20,6; 24,7 y 26,1 (Forma 2);

(4) reflexiones 2θ (°) alrededor de: 6,9; 9,8; 19,7; 20,6 y 24,6 (Forma 3);

(5) reflexiones 2θ (°) alrededor de: 5,0; 6,8; 19,9; 20,6; 20,9 y 24,9 (Forma 4);

(6) reflexiones 2θ (°) alrededor de: 5,2; 6,6; 7,1; 15,7; 19,1 y 25,0 (Forma 5); y

(7) reflexiones 2θ (°) alrededor de: 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8 y 23,3 (Forma 6).

Las formas polimórficas 1 y 6 se caracterizan, alternativamente, por los siguientes valores de 2θ de XRPD característicos medidos de acuerdo con los métodos divulgados en las patentes US 2010/0298257 (US 12/783, 680) y US 2011/0251 152 (US13/076, 552):

(1) reflexiones 2θ (°) alrededor de: 5,0 y 7,3 (Forma 1); y

(2) reflexiones 2θ (°) alrededor de: 6,1 y 12,7 (Forma 6).

En un aspecto, la composición divulgada comprende la Forma polimórfica 6 de GS-7977. Se ha encontrado que la Forma 6 comienza su fusión a alrededor de 121°C y no es higroscópica, con menos de 0,2% de sorción de humedad a temperatura ambiente y 90% de humedad relativa. La Forma 6 es químicamente estable cuando se almacena en condiciones abiertas a 40°C/75% de HR durante 30 días.

En un aspecto, GS-7977 está sustancialmente libre de su correspondiente diastereoisómero a base de fósforo -(S)-isopropil 2-(((R)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato. En una forma de realización, GS-7977 está al menos 95% libre de su correspondiente diastereómero a base de fósforo. En otra forma de realización, GS-7977 es de al menos 97% libre de su correspondiente diastereómero a base de fósforo. En otra forma de realización, GS-7977 está al menos

99% libre de su correspondiente diastereómero a base de fósforo. En una forma de realización adicional, GS-7977 está al menos 99,9% libre de su correspondiente diastereómero a base de fósforo.

La ribavirina, l-p-D-ribofuranosil-lH-1,2,4-triazolo-3-carboxamida, se describe en el Índice Merck (12ª edición), monografía N° 8365. (Véase también la patente de EE.UU. N° 4.530.901).

Como se usa en el presente documento, “tratamiento” o “tratar” es un enfoque para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero están limitados a, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), demora o enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. El término “tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. El “tratamiento” es una intervención realizada con la intención de prevenir el desarrollo o alterar la patología de un trastorno. El término “tratamiento” de una infección por VHC, tal como se usa en el presente documento, también incluye el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección asociada o mediada por la infección por VHC, o sus síntomas clínicos.

#### *Composiciones y formas de dosificación unitarias*

Una primera forma de realización está dirigida a una composición para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) que comprende a) GS-7977, y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un primer aspecto de la primera forma de realización, la composición para el tratamiento del VHC comprende desde alrededor de 25% a alrededor de 35% p/p de GS-7977. En otro aspecto, la composición comprende desde alrededor de 30% a alrededor de 35% p/p de GS-7977. En otro aspecto, la composición comprende desde alrededor de 25%, alrededor de 26%, alrededor de 27%, alrededor de 28%, alrededor de 29%, alrededor de 30%, alrededor de 31%, alrededor de 32%, alrededor de 33%,

alrededor de 34%, o alrededor de 35% p/p de GS-7977. En una subforma de realización, la composición comprende desde alrededor de 30% p/p de GS-7977. En otra subforma de realización, la composición comprende desde alrededor de 33% p/p de GS-7977. En otra subforma de realización, la composición comprende alrededor de 33,33% p/p de GS-7977.

En un segundo aspecto de la primera forma de realización, la composición comprende GS-7977 cristalino. En una subforma de realización, la composición comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de: (1) 5,2; 7,5; 9,6; 16,7; 18,3; y 22,2; (2) 5,0; 7,3; 9,4; y 18,1; (3) 4,9; 6,9; 9,8; 19,8; 20,6; 24,7; y 26,1 ; (4) 6,9; 9,8; 19,7; 20,6; y 24,6; (5) 5,0; 6,8; 19,9; 20,6; 20,9; y 24,9; (6) 5,2; 6,6; 7,1; 15,7; 19,1; y 25,0; o (7) 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8; y 23,3. En otra subforma de realización, la composición comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de: (1) 5,0 y 7,3; o (2) 6,1 y 12,7. En una subforma de realización preferida, la composición comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de: (1) 5,2; 7,5; 9,6; 16,7; 18,3 y 22,2; o (2) reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD de alrededor de: 5,0; 7,3; 9,4 y 18,1. En otra subforma de realización preferida, la composición comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8 y 23,3. En otra subforma de realización preferida, la composición comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de: 5,0 y 7,3. En una subforma de realización preferida adicional, la composición comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de 6,1 y 12,7.

En un tercer aspecto de la primera forma de realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos uno de un diluyente, un disgregante, un deslizante y un lubricante.

En una subforma de realización, el diluyente se selecciona entre el grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato dicálcico, almidón seco, sulfato de calcio, celulosa, azúcares compresibles, azúcar de pastelería, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato dibásico de calcio dihidratado, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado (tipo I), inositol, caolín, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de

magnesio, maltodextrina, manitol, celulosa microcristalina, polimetacrilatos, cloruro de potasio, celulosa en polvo, azúcar en polvo, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, esferas de azúcar, talco, fosfato de calcio tribásico, y sus combinaciones. En una subforma de realización preferida, el diluyente se selecciona entre el grupo que consiste en fosfato dicálcico, celulosa, azúcares compresibles, fosfato dibásico de calcio dihidratado, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, almidón, fosfato tribásico de calcio, y sus combinaciones. En otra subforma de realización preferida, el diluyente se selecciona entre el grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina, y sus combinaciones.

10           En otra subforma de realización, el disgregante se selecciona del grupo que consiste en agar, ácido algínico, bentonita, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, celulosa, una resina de intercambio catiónico, celulosa, gomas, pulpa de cítricos, dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol®), crospovidona, 15 goma guar, silicato de aluminio hidratado, una resina de intercambio iónico (por ejemplo, poliacrilina potásica), silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de celulosa modificada, almidón de maíz modificado, arcilla de montmorillonita, esponja natural, poliacrilina potásica, almidón de papa, celulosa en polvo, povidona, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, bicarbonato de sodio en 20 mezcla con un acidulante, tal como ácido tartárico o ácido cítrico, almidón glicolato de sodio, almidón, silicatos (por ejemplo, Veegum® HV), y sus combinaciones. En una subforma de realización preferida, el disgregante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol®), crospovidona, celulosa microcristalina, almidón de maíz modificado, povidona, almidón pregelatinizado, 25 almidón glicolato de sodio, y sus combinaciones. En otra subforma de realización preferida, el disgregante es croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol®).

          En otra subforma de realización, el deslizante se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, talco, almidón, derivados de almidón, y sus combinaciones. En una subforma de realización preferida, el deslizante comprende 30 dióxido de silicio coloidal.

En otra subforma de realización, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, estearato de zinc, y sus combinaciones. En una subforma de realización preferida, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, y sus combinaciones. En otra subforma de realización preferida, el lubricante es estearato de magnesio.

En otra subforma de realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende: a) alrededor de 55% p/p hasta alrededor de 65% p/p de un diluyente; b) alrededor de 2,5% p/p hasta alrededor de 7,5% p/p de un disgregante; c) alrededor de 0,25% p/p hasta alrededor de 0,75% p/p de un deslizante; y d) alrededor de 1,25% p/p hasta alrededor de 1,75% p/p de un lubricante. En una subforma de realización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende a) alrededor de 60% p/p de un diluyente; b) alrededor de 5% p/p de un disgregante; c) alrededor de 0,5% p/p de un deslizante; y d) alrededor de 1,5% p/p de un lubricante. En otra subforma de realización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende a) alrededor de 60% p/p de un diluyente que comprende manitol y/o celulosa microcristalina; b) alrededor de 5% p/p de croscarmelosa de sodio; c) alrededor de 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y d) alrededor de 1,5% p/p de estearato de magnesio. En otra subforma de realización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende a) alrededor de 30% p/p de manitol y alrededor de 30% p/p de celulosa microcristalina; b) alrededor de 5% p/p de croscarmelosa de sodio; c) alrededor de 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y d) alrededor de 1,5% p/p de estearato de magnesio.

En un cuarto aspecto de la primera forma de realización, la composición comprende además un agente de recubrimiento. En una subforma de realización, el agente de recubrimiento se forma a partir de una composición de recubrimiento de película acuosa, en el que la composición de recubrimiento de película acuosa comprende un polímero formador de película, agua y/o un alcohol como un vehículo, y opcionalmente uno o más adyuvantes tales como los conocidos en la técnica de

recubrimiento con película. En otra subforma de realización, el agente de recubrimiento se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, sulfato de etilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, zeína, y un polímero acrílico (por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico/éster de ácido metacrílico, tal como copolímeros de ácido metacrílico/metilmetacrilato, etc), y un alcohol polivinílico. En otra subforma de realización, el agente de recubrimiento comprende un alcohol polivinílico.

En un quinto aspecto de la primera forma de realización, la composición comprende desde alrededor de 25% p/p hasta alrededor de 35% p/p de GS-7977 cristalino; alrededor de 30% p/p de manitol y alrededor de 30% p/p de celulosa microcristalina; alrededor de 5% p/p de croscarmelosa de sodio; alrededor de 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y alrededor de 1,5% p/p de estearato de magnesio. En una subforma de realización, la composición comprende desde alrededor de 30% p/p hasta alrededor de 35% p/p de GS-7977 cristalino; alrededor de 30% p/p de manitol y alrededor de 30% p/p de celulosa microcristalina; alrededor de 5% p/p de croscarmelosa de sodio; alrededor de 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y alrededor de 1,5% p/p de estearato de magnesio. En otra subforma de realización, la composición comprende alrededor de 30% p/p de GS-7977 cristalino; alrededor de 30% p/p de manitol y alrededor de 30% p/p de celulosa microcristalina; alrededor de 5% p/p de croscarmelosa de sodio; alrededor de 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y alrededor de 1,5% p/p de estearato de magnesio. En una subforma de realización, la composición comprende alrededor de 30% p/p de GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8 y 23,3; alrededor de 30% p/p de manitol y alrededor de 30% p/p de celulosa microcristalina; alrededor de 5% p/p de croscarmelosa de sodio; alrededor de 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y alrededor de 1,5% p/p de estearato de magnesio. En otra subforma de realización, la composición comprende alrededor de 30% p/p de GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de 6,1 y 12,7; alrededor de 30% p/p de manitol y alrededor de 30% p/p de celulosa microcristalina; alrededor de 5% p/p de croscarmelosa de sodio; alrededor de 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y alrededor de 1,5% p/p de estearato de magnesio. En otra subforma de realización, la composición comprende alrededor de 33% p/p de GS-7977

cristalino; alrededor de 30% p/p de manitol y alrededor de 30% p/p de celulosa microcristalina; alrededor de 5% p/p de croscarmelosa de sodio; alrededor de 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y alrededor de 1,5% p/p de estearato de magnesio. En otra subforma de realización, la composición comprende alrededor de 33% p/p de GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8; y 23,3; alrededor de 30% p/p de manitol y alrededor de 30% p/p de celulosa microcristalina; alrededor de 5% p/p de croscarmelosa de sodio; alrededor de 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y alrededor de 1,5% p/p de estearato de magnesio. En otra subforma de realización, la composición comprende alrededor de 33% p/p de GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de 6,1 y 12,7; alrededor de 30% p/p de manitol y alrededor de 30% p/p de celulosa microcristalina; alrededor de 5% p/p de croscarmelosa de sodio; alrededor de 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y alrededor de 1,5% p/p de estearato de magnesio. En otra subforma de realización, la composición comprende además un agente de recubrimiento.

Una segunda forma de realización está dirigida a una forma de dosificación unitaria para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC), dicha composición comprende a) alrededor de 400 mg de GS-7977, y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un primer aspecto de la segunda forma de realización, la forma de dosificación unitaria comprende GS-7977 cristalino. En una subforma de realización, la composición comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de: (1) 5,2; 7,5; 9,6; 16,7; 18,3; y 22,2; (2) 5,0; 7,3; 9,4; y 18,1; (3) 4,9; 6,9; 9,8; 19,8; 20,6; 24,7; y 26,1 ; (4) 6,9; 9,8; 19,7; 20,6; y 24,6; (5) 5,0; 6,8; 19,9; 20,6; 20,9; y 24,9; (6) 5,2; 6,6; 7,1; 15,7; 19,1; y 25,0; o (7) 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8; y 23,3. En otro subforma de realización, la composición comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de: (1) 5,0 y 7,3; o (2) 6,1 y 12,7. En una subforma de realización preferida, la forma de dosificación unitaria comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de: (1) 5,2; 7,5; 9,6; 16,7; 18,3 y 22,2; o (2) reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD de alrededor de: 5,0; 7,3; 9,4 y 18,1. En otro subforma de realización preferida, la forma de dosificación unitaria comprende GS-7977 cristalino que tiene

reflexiones 2 $\theta$  (°) de XRPD a alrededor de 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8; y 23,3. En otra subforma de realización preferida, la composición comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones 2 $\theta$  (°) de XRPD a alrededor de: 5,0 y 7,3. En una subforma de realización preferida adicional, la

5 composición comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones 2 $\theta$  (°) de XRPD a alrededor de 6,1 y 12,7.

En un segundo aspecto de la segunda forma de realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos uno de un diluyente, un disgregante, un deslizante y un lubricante.

10 En una subforma de realización, diluyente se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato dicálcico, almidón seco, sulfato de calcio, celulosa, azúcares compresibles, azúcar de pastelería, dextratos, dextrina, dextrosa, fosfato de calcio dibásico dihidratado, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado (tipo I), inositol, caolín, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio,

15 maltodextrina, manitol, celulosa microcristalina, polimetacrilatos, cloruro de potasio, celulosa en polvo, azúcar en polvo, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, esferas de azúcar, talco, fosfato de calcio tribásico, y sus combinaciones. En una subforma de realización preferida, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en fosfato dicálcico, celulosa, azúcares compresibles, fosfato

20 dibásico de calcio dihidrato, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio tribásico, y sus combinaciones. En otra subforma de realización preferida, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina, y sus combinaciones.

En otra subforma de realización, el disgregante se selecciona del grupo que

25 consiste en agar, ácido algínico, bentonita, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, celulosa, una resina de intercambio catiónico, celulosa, gomas, pulpa de cítricos, dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol®), crospovidona, goma guar, silicato de aluminio hidratado, una resina de intercambio de iones (por

30 ejemplo, poliacrilina potásica), silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de celulosa modificada, almidón de maíz modificado, arcilla de

montmorillonita, esponja natural, poliacrilina de potasio, almidón de papa, celulosa en polvo, povidona, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, bicarbonato de sodio en mezcla con un acidulante, tal como ácido tartárico o ácido cítrico, almidón glicolato de sodio, almidón, silicatos (por ejemplo, Veegum® HV), y sus combinaciones. En una subforma de realización preferida, el disgregante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol), crospovidona, celulosa microcristalina, almidón de maíz modificado, povidona, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio, y sus combinaciones. En otra subforma de realización preferida, el disgregante es croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol).

10            En otra subforma de realización, el deslizante se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, talco, almidón, derivados de almidón, y sus combinaciones. En una subforma de realización preferida, el deslizante comprende dióxido de silicio coloidal.

15            En otra subforma de realización, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, mineral aceite, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, estearato de zinc, y sus combinaciones. En una subforma de realización preferida, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, y sus combinaciones. En otra subforma de realización preferida, el lubricante es estearato de magnesio.

25            En otra subforma de realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende: a) alrededor de 660 mg a alrededor de 780 mg de un diluyente; b) alrededor de 30 mg a alrededor de 90 mg de un desintegrante; c) alrededor de 3 mg a alrededor de 9 mg de un agente de deslizante; y d) alrededor de 15 mg a alrededor de 21 mg de un lubricante. En una subforma de realización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende a) alrededor de 710 mg a alrededor de 720 mg de un diluyente; b) alrededor de 60 mg de un desintegrante; c) alrededor de 6 mg de un deslizante; y d) alrededor de 18 mg de un lubricante. En otra subforma de realización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende a) alrededor de 716 mg de un

- diluyente; b) alrededor de 60 mg de un desintegrante; c) alrededor de 6 mg de un deslizante; y d) alrededor de 18 mg de un lubricante. En otra subforma de realización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende a) alrededor de 710 mg a alrededor de 720 mg de un diluyente que comprende manitol y/o celulosa
- 5 microcristalina; b) alrededor de 60 mg de croscarmelosa de sodio; c) alrededor de 6 mg de dióxido de silicio coloidal; y d) alrededor de 18 mg de estearato de magnesio. En otra subforma de realización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende a) alrededor de 716 mg de un diluyente que comprende manitol y/o celulosa microcristalina; b) alrededor de 60 mg de croscarmelosa de sodio; c) alrededor de 6 mg
- 10 de dióxido de silicio coloidal; y d) alrededor de 18 mg de estearato de magnesio. En otra subforma de realización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende a) alrededor de 360 mg de manitol y alrededor de 356 mg de celulosa microcristalina; b) alrededor de 60 mg de croscarmelosa de sodio; c) alrededor de 6 mg de dióxido de silicio coloidal; y d) alrededor de 18 mg de estearato de magnesio.
- 15 En un tercer aspecto de la segunda forma de realización, la forma de dosificación unitaria comprende además un agente de recubrimiento. En una subforma de realización, el agente de recubrimiento comprende además un agente enmascarador de sabor. En una subforma de realización, el agente de recubrimiento se forma a partir de una composición de recubrimiento de película acuosa, en donde la composición de
- 20 recubrimiento de película acuosa comprende un polímero formador de película, agua y/o un alcohol como un vehículo, y opcionalmente uno o más adyuvantes tales como los conocidos en la técnica de las películas de recubrimiento. En otra subforma de realización, el agente de recubrimiento se selecciona de entre
- 25 hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, sulfato de etilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, zeína, y un polímero acrílico (por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico/éster de ácido metacrílico, tal como copolímeros de ácido metacrílico/metilmetacrilato, etc), y un alcohol polivinílico. En otra subforma de
- 30 realización, el agente de recubrimiento comprende un alcohol polivinílico. En otra subforma de realización, la dosis unitaria comprende alrededor de 24 mg a alrededor de 60 mg de un agente de recubrimiento. En otra subforma de realización, la dosis unitaria comprende alrededor de 36 mg a alrededor de 48 mg de un agente de recubrimiento. En otra subforma de realización, la dosis unitaria comprende alrededor de 36 mg de un

agente de recubrimiento. En otra subforma de realización, la dosis unitaria comprende alrededor de 36 mg de un agente de recubrimiento que comprende además un agente enmascarador de sabor.

En un cuarto aspecto de la segunda forma de realización, la forma de dosificación unitaria comprende alrededor de 400 mg de GS-7977 cristalino; alrededor de 360 mg de manitol y alrededor de 356 mg de celulosa microcristalina; alrededor de 60 mg de croscarmelosa de sodio; alrededor de 6 mg de dióxido de silicio coloidal; y alrededor de 18 mg de estearato de magnesio. En una subforma de realización, la forma de dosificación unitaria comprende alrededor de 400 mg de GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8; y 23,3; unos 360 mg de manitol y alrededor de 356 mg de celulosa microcristalina; alrededor de 60 mg de croscarmelosa de sodio; alrededor de 6 mg de dióxido de silicio coloidal; y alrededor de 18 mg de estearato de magnesio. En otra subforma de realización, la forma de dosificación unitaria comprende alrededor de 400 mg de GS-7977 cristalino que tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de 6,1 y 12,7; alrededor de 360 mg de manitol y alrededor de 356 mg de celulosa microcristalina; alrededor de 60 mg de croscarmelosa de sodio; alrededor de 6 mg de dióxido de silicio coloidal; y alrededor de 18 mg de estearato de magnesio.

En un quinto aspecto de la segunda forma de realización, la forma de dosificación unitaria comprende una cápsula o un comprimido. En una subforma de realización, la forma de dosificación unitaria comprende un comprimido. En otra subforma de realización, la forma de dosificación unitaria comprende un comprimido y comprende además un agente de recubrimiento.

Con respecto al agente de recubrimiento, típicamente se proporcionan polímeros formadores de película en, ya sea, soluciones basadas en solventes acuosos u orgánicos o dispersiones acuosas. Sin embargo, los polímeros se pueden proporcionar en forma seca, solos o en una mezcla en polvo con otros componentes (por ejemplo, un plastificante y/o colorante), que el usuario convierte en una solución o dispersión mediante la mezcla con el vehículo acuoso.

Se apreciará que la composición acuosa de recubrimiento de película comprende además agua como vehículo para los otros componentes, para facilitar su entrega a la superficie de la forma de dosificación unitaria. El vehículo opcionalmente puede comprender además uno o más solventes solubles en agua, por ejemplo, un alcohol y/o una cetona. Ejemplos de un alcohol incluyen, pero no se están limitados a, metanol, isopropanol, propanol, etc. Un ejemplo no limitante de cetona es acetona. El experto en la técnica puede seleccionar los componentes adecuados para el vehículo de manera de proporcionar una buena interacción entre el polímero formador de película y el vehículo para así asegurar buenas propiedades de película. En general, la interacción polímero-vehículo está diseñada para producir la máxima extensión de la cadena polimérica para producir películas que tengan la mayor fuerza de cohesión y, por lo tanto, propiedades mecánicas. También se seleccionan los componentes para proporcionar una buena deposición del polímero formador de película sobre la superficie de la forma de dosificación unitaria, de tal manera de conseguir una película coherente y adherente.

Composiciones acuosas de recubrimiento de película adecuadas incluyen aquellas disponibles comercialmente en Colorcon, Inc. de West Point, Pensilvania, con el nombre comercial de OPADRY y OPADRY II (ejemplos no limitativos incluye Opadry II Purple y Opadry II Yellow).

Una tercera forma de realización está dirigida a un método para tratar a un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C que comprende administrar al sujeto una composición que comprende a) alrededor de 25-35% p/p de GS-7977, y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un primer aspecto de la tercera forma de realización, la composición que comprende a) alrededor de 25-35 % p/p de GS-7977, y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable es administrada al sujeto en combinación con ribavirina.

En un segundo aspecto de la tercera forma de realización, el sujeto es un ser humano.

Una cuarta forma de realización está dirigida a un método para tratar a un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C que comprende la administración al sujeto de una

forma de dosificación unitaria que comprende a) alrededor de 400 mg de GS-7977, y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un primer aspecto de la cuarta forma de realización, la forma de dosificación unitaria que comprende a) alrededor de 400 mg de GS-7977, y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable es administrada al sujeto en combinación con ribavirina.

En un segundo aspecto de la cuarta realización, el sujeto es un ser humano.

#### *Preparación del Comprimido*

La elección de cantidades y tipos particulares de excipientes, y la técnica de tableteo empleada dependen las propiedades adicionales de GS-7977 y excipientes, por ejemplo, compresibilidad, fluidez, tamaño de partícula, compatibilidad, y la densidad. A este respecto, se hace referencia en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* **2006**, 21<sup>a</sup> edición, Lippincott Williams & Wilkins; éase también Handbook of Pharmaceutical Excipients **1994**, editado por A. Wade and P. J. Weller, The Pharmaceutical Press, 2<sup>a</sup> Edición, Londres. Un científico experto en la técnica de formulación puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía particular de administración, sin hacer que las composiciones que contienen GS-7977 sean inestables o comprometer su actividad terapéutica.

Los comprimidos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, incluyendo granulación en seco (por ejemplo, compactación por rodillo), granulación en húmedo (por ejemplo, granulación en lecho fluido y granulación de alto cizallamiento), y compresión directa, y el tipo de excipientes utilizados variará en consecuencia. Se ha encontrado que la granulación en seco es particularmente adecuada para proporcionar comprimidos de baja rotura y alta resistencia que comprenden concentraciones relativamente altas de GS-7977 cristalino (por ejemplo, alrededor de 33%), en una escala adecuada para la producción comercial. Los comprimidos granulados secos adecuados comprenden gránulos que comprenden GS-7977 y uno o más de un diluyente, un disgregante, un deslizante y un lubricante, en donde los gránulos se mezclan con uno o más de un diluyente, un disgregante, un deslizante y un

lubricante para formar una mezcla de granulación que se comprime para formar comprimidos.

Una quinta forma de realización está dirigida a un procedimiento para la preparación de una composición de comprimido que comprende alrededor de 400 mg de GS-7977, dicho procedimiento comprende la mezcla de una composición intragranular y una composición extragranular para obtener una composición mezclada; comprimiendo composición mezclada para obtener una composición de comprimido; y opcionalmente recubriendo la composición del comprimido.

En un primer aspecto de la quinta forma de realización, la composición intragranular comprende GS-7977, un primer diluyente intragranular, opcionalmente un segundo diluyente intragranular, un desintegrante intragranular, un deslizante intragranular, y un lubricante intragranular; y la composición extragranular comprende un primer diluyente extragranular, opcionalmente un segundo diluyente extragranular, un desintegrante extragranular, un deslizante extragranular, y un lubricante extragranular, en donde el primer diluyente intragranular, el segundo diluyente intragranular, el primer diluyente extragranular, y el segundo diluyente extragranular son iguales o diferentes, el disgregante intragranular y el desintegrante extragranular son iguales o diferentes, el deslizante intragranular y el deslizante extragranular son iguales o diferentes, y el lubricante intragranular y el lubricante extragranular son iguales o diferentes.

En un segundo aspecto de la quinta forma de realización, la composición intragranular comprende GS-7977, un primer diluyente intragranular, un desintegrante intragranular, un deslizante intragranular, y un lubricante intragranular; y la composición extragranular comprende una primera diluyente extragranular, un segundo diluyente extragranular, un desintegrante extragranular, un deslizante extragranular, y un lubricante extragranular, en donde el primer diluyente intragranular, el primer diluyente extragranular, y el segundo diluyente extragranular son iguales o diferentes, el disgregante intragranular y el desintegrante extragranular son iguales o diferentes, el deslizante intragranular y el deslizante extragranular son iguales o diferentes, y el lubricante intragranular y el lubricante extragranular son iguales o diferentes.

En un tercer aspecto de la quinta forma de realización, la composición intragranular comprende GS-7977, un primer diluyente intragranular, un segundo diluyente intragranular, un desintegrante intragranular, un deslizante intragranular, y un lubricante intragranular; y la composición extragranular comprende un primer diluyente extragranular, un desintegrante extragranular, un deslizante extragranular, y un lubricante extragranular, en donde el primer diluyente intragranular, el segundo diluyente intragranular, y el primer diluyente extragranular son iguales o diferentes, el disgregante intragranular y el desintegrante extragranular son iguales o diferentes, el deslizante intragranular y el deslizante extragranular son iguales o diferentes, y el lubricante intragranular y el lubricante extragranular son iguales o diferentes.

Un cuarto aspecto de la quinta forma de realización comprende al menos uno de los siguientes pasos:

(1) Tamizado/Mezcla: GS-7977 y excipientes farmacéuticamente aceptables son tamizados y/o mezclados durante el proceso de formulación. En un ejemplo no limitativo, primero, GS-7977 y los excipientes intragranulares (primer diluyente, segundo diluyente opcional, deslizante, disgregante, a excepción del lubricante intragranular) son tamizados a través de un tamiz de malla 20, añadidos a un mezclador, y mezclados durante un primer periodo de tiempo de mezcla para producir una mezcla inicial. En un aspecto, el primer período de tiempo de mezcla oscila entre alrededor de 5 a alrededor de 30 minutos. Por separado, un lubricante intragranular se pasa a través de un tamiz de malla 20, se mezcla con una porción de la mezcla inicial, se añade al mezclador, y se mezcla durante un segundo período de tiempo de mezcla. En un aspecto, el segundo período de tiempo de mezcla es desde alrededor de 1 minuto a alrededor de 10 minutos. En otro aspecto, el segundo período de tiempo de mezcla es desde alrededor de 1 minuto a alrededor de 5 minutos. En otro aspecto, el segundo período de tiempo de mezcla es desde alrededor de 5 minutos a alrededor de 10 minutos. En segundo lugar, los excipientes extragranulares (primer diluyente, segundo diluyente opcional, deslizante, desintegrante) (excepto por el lubricante extragranular) son tamizados a través de un tamiz de malla 20 y se utilizan en la mezcla final. Se contempla que los períodos de tiempo de mezcla puedan aumentar a medida que la escala de los procesos de formulación aumenta.

(2) Granulación en Seco:

(A) Compactación por Rodillo: El GS-7977 y los excipientes farmacéuticamente aceptables se hacen pasar a través de un compactador de rodillos para producir compactos. Luego, los compactos son molidos (a continuación) para lograr gránulos. En un ejemplo no limitativo, una mezcla que comprende GS-7977, excipientes intragranulares, y lubricante, se hace pasar a través de un compactador de rodillo hasta que se consigue la granulación. El ejemplo no limitativo tiene los siguientes parámetros: la velocidad de granulador varía desde alrededor de 50 a alrededor de 90 rpm, más específicamente alrededor de 70 rpm; la velocidad compactador varía desde alrededor de 4 a alrededor de 6 rpm, más específicamente alrededor de 5 rpm; y la presión varía desde alrededor de 65 a alrededor de 100 bar, más específicamente alrededor de 75 a alrededor de 100 bar.

(B) Molienda (preparación de gránulo molido/tamizado): El GS-7977 y los excipientes farmacéuticamente aceptables son molidos y/o tamizados. En un ejemplo no limitante, después de hacer pasar GS-7977 y los excipientes intragranulares a través del compactador de rodillo, el material se hace pasar/es forzado a través de un tamiz de malla 20 utilizando un Comill o Fitz Mill, y luego es tamizado con un tamiz de malla 60. En este ejemplo no limitativo, se considera que el material que queda en el tamiz de malla 60 es un gránulo aceptable, pero se considera que el material que pasa a través del tamiz de malla 60 son partículas finas y es recirculado a través del compactador de rodillo. Este proceso se repite hasta que el porcentaje de partículas finas es menor al 20%. En un ejemplo no limitativo, la velocidad del molino varía desde alrededor de 50 a alrededor de 90 rpm, más específicamente alrededor de 70 rpm,

(3) Mezcla final: Los gránulos que comprenden GS-7977 y excipientes intragranulares que han sido molidos/tamizados se mezclan con excipientes extragranulares en una mezcla final. En un ejemplo no limitativo, los gránulos molidos/tamizados que comprenden GS-7977 y excipientes intragranulares se añaden en un mezclador (por ejemplo, un mezclador de doble cono, un mezclador de depósito, o un mezclador tipo V) junto con excipientes extragranulares (primer diluyente y/o segundo diluyente, deslizante, y desintegrante) y se mezclan durante alrededor de 10 a alrededor de 30 minutos. Luego, el lubricante extragranular se hace pasar a través de un tamiz de malla 20 y se añade a la mezcla. La mezcla es mezclada durante alrededor de 5

minutos. Se contempla que los períodos de tiempo de mezcla puedan aumentar a medida que aumente la escala del proceso de formulación.

(4) Compresión: La mezcla final se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos (por ejemplo, una Globo Pharma Mini Press)

5 (5) Opcionalmente, los comprimidos son recubiertos con una película con un agente de recubrimiento de película.

En un quinto aspecto de la quinta forma de realización, se mezcla en un mezclador GS-7977 con excipientes intragranulares que comprenden celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal. La  
10 mezcla es molida y se mezcla con una parte de estearato de magnesio, a continuación, se granula en seco usando un compactador de rodillos y un molino. Los gránulos resultantes se mezclan con excipientes extragranulares que comprenden celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal. Se añade una porción adicional de estearato de magnesio y la composición resultante se mezcla para  
15 producir una mezcla en polvo que comprende 33,33% p/p de GS-7977. La mezcla en polvo se comprime en núcleos de comprimidos para producir comprimidos que comprenden alrededor de 400 mg de GS-7977. Los núcleos de los comprimidos son recubiertos con película, y los comprimidos recubiertos con película resultantes se empaquetan.

20 Las formas de realización descritas en el presente documento pueden ser modificadas por una persona con conocimientos ordinarios en la materia sin apartarse de la intención expresada utilizando los materiales y métodos descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania; véase también Handbook of  
25 Pharmaceutical Excipients 1994, editado por A. Wade and P. J. Weller, The Pharmaceutical Press, 2ª edición, Londres. Una persona con conocimientos ordinarios en la materia puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones sin hacer que las composiciones que contienen GS-7977 sean inestables o comprometer su actividad terapéutica. Los  
30 siguientes ejemplos no limitativos proporcionan una mayor orientación en relación con aspectos adicionales de los métodos y composiciones divulgados.

## *Métodos de Tratamiento*

Una sexta forma de realización se dirige a un método para tratar a un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C que comprende administrar al sujeto durante un período de tiempo una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de  
5    ribavirina.

En un primer aspecto de la sexta forma de realización, el período de tiempo se selecciona desde entre alrededor de 2 semanas a alrededor de 12 semanas, desde  
alrededor de 3 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 4 semanas a  
alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 5 semanas a alrededor de 12 semanas,  
10    desde alrededor de 6 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 7 semanas  
a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 8 semanas a alrededor de 12 semanas,  
desde alrededor de 9 semanas a alrededor de 12 semanas , desde alrededor de 10  
semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 11 semanas a alrededor de 12  
semanas, y alrededor de 12 semanas. En una subforma de realización el período de  
15    tiempo es de 12 semanas. En otro subforma de realización el período de tiempo es de 8  
semanas.

En un segundo aspecto de la sexta forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 es una dosis diaria seleccionada desde alrededor de 100 mg a alrededor de 800  
mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 400 mg a  
20    alrededor de 800 mg, desde alrededor de 600 mg a alrededor de 800 mg, desde  
alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de  
400 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 200 mg, desde alrededor de 200 mg  
a alrededor de 600 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 400 mg, desde  
alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg, y alrededor de 400 mg. En una subforma  
25    de realización, la dosis diaria de GS-7977 se administra al sujeto QD, BID, TID o  
QID. En otra subforma de realización, una dosis diaria desde alrededor de 400 mg de  
GS-7977 se administra al sujeto QD, BID, TID o QID. En otra subforma de realización,  
se administra al sujeto una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 QD.

En un tercer aspecto de la sexta forma de realización, se administra al sujeto una cantidad efectiva de GS-7977 en combinación con una cantidad efectiva de ribavirina, en donde la administración es simultánea o alternativa.

5 En un cuarto aspecto de la sexta forma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria seleccionada desde alrededor de 600 mg a alrededor de 1.400 mg, y desde alrededor de 800 mg a alrededor de 1.200 mg. En una subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg en base  
10 en el peso corporal del sujeto. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 800 mg. En otra subforma de realización, la dosis diaria de ribavirina se administra al sujeto QD, BID, TID o QID. En una subforma de realización adicional, la dosis diaria de ribavirina se administra al sujeto BID.

15 En un quinto aspecto de la sexta forma de realización, se administra al sujeto una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de alrededor de 800 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina. En una subforma de realización, se administra al sujeto una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de alrededor de 800 mg de ribavirina. En otra  
20 subforma de realización, se administra al sujeto una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina.

En un sexto aspecto de la sexta forma de realización, el sujeto está infectado con VHC de genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o cualquiera de sus combinaciones. En una subforma  
25 de realización, el sujeto está infectado con VHC de genotipo 1, 2 o 3, o cualquiera de sus combinaciones.

En un séptimo aspecto de la sexta forma de realización, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 12 semanas después de finalizado el período de tiempo. En una subforma de realización, el sujeto tiene una  
30 cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 24 semanas después de

finalizado el período de tiempo. En otra subforma de realización, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 36 semanas después de finalizado el período de tiempo. En una subforma de realización más, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 48 semanas después de finalizado el período de tiempo.

En un octavo aspecto de la sexta realización, el sujeto es un ser humano.

En un noveno aspecto de la sexta forma de realización, se administra al sujeto una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina de acuerdo con un régimen de tratamiento libre de interferón. En una subforma de realización, el régimen de tratamiento libre de interferón consiste en administrar al sujeto una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina durante el período de tiempo.

En un décimo aspecto de la sexta forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 comprende una composición que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento.

En un undécimo aspecto de la sexta forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 comprende una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento.

Una séptima forma de realización está dirigida a un método para tratar un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método comprende administrar al sujeto durante un período de tiempo una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina suficiente como para producir en el sujeto una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 12 semanas después de finalizado el período de tiempo.

En un primer aspecto de la séptima forma de realización, se selecciona el período de tiempo desde alrededor de 2 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 3 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 4 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 5 semanas a alrededor de 12 semanas,

desde alrededor de 6 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 7 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 8 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 9 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 10 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 11 semanas a alrededor de 12 semanas, y alrededor de 12 semanas. En una subforma de realización el período de tiempo es de 12 semanas. En otra subforma de realización el período de tiempo es de 8 semanas.

En un segundo aspecto de la séptima forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 es una dosis diaria seleccionada desde alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 400 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 600 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 200 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 600 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg, y alrededor de 400 mg. En una subforma de realización, se administra al sujeto una dosis diaria de GS-7977 QD, BID, TID o QID. En otra subforma de realización, se administra al sujeto una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 QD, BID, TID o QID. En otra subforma de realización, se administra al sujeto una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 QD.

En un tercer aspecto de la séptima forma de realización, se administra al sujeto una cantidad efectiva de GS-7977 en combinación con una cantidad efectiva de ribavirina, en donde la administración es simultánea o alternativa.

En un cuarto aspecto de la séptima forma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria seleccionada desde alrededor de 600 mg a alrededor de 1.400 mg, y desde alrededor de 800 mg a alrededor de 1.200 mg. En una subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg en base en el peso corporal del sujeto. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 800 mg. En otra subforma de realización,

se administra al sujeto la dosis diaria de ribavirina QD, BID, TID o QID. En una subforma de realización adicional, se administra al sujeto la dosis diaria de ribavirina BID.

5 En un quinto aspecto de la séptima forma de realización, se administra al sujeto una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de alrededor de 800 mg a alrededor de 1200 mg de ribavirina. En una subforma de realización, se administra al sujeto una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de alrededor de 800 mg de ribavirina. En otra subforma de realización, se administra al sujeto una dosis diaria desde alrededor de 400  
10 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina.

En un sexto aspecto de la séptima forma de realización, el sujeto está infectado con VHC de genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o cualquier combinación de los mismos. En una subforma de realización, el sujeto está infectado con VHC de genotipo 1, 2 o 3, o  
15 cualquier combinación de los mismos.

En un séptimo aspecto de la séptima forma de realización, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 24 semanas después de finalizado el período de tiempo. En una subforma de realización, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 36 semanas después de  
20 finalizado el período de tiempo. En otra subforma de realización, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 48 semanas después de finalizado el período de tiempo.

En un octavo aspecto de la séptima realización, el sujeto es un ser humano.

En un noveno aspecto de la séptima forma de realización, se administra al sujeto  
25 una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina de acuerdo con un régimen de tratamiento libre de interferón. En una subforma de realización, el régimen de tratamiento libre de interferón consiste en administrar al sujeto una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina durante el período de tiempo.

En un décimo aspecto de la séptima forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 comprende una composición que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento.

5 En un undécimo aspecto de la séptima forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 comprende una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento.

10 Una octava forma de realización está dirigida a un método para tratar un ser humano infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método comprende administrar al ser humano durante un período de tiempo una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina suficiente como para producir una cantidad indetectable de ARN del VHC en el ser humano durante al menos 12 semanas después de finalizado el período de tiempo.

15 En un primer aspecto de la octava forma de realización, se selecciona el período de tiempo desde alrededor de 2 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 3 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 4 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 5 semanas a alrededor de 12 semana, desde alrededor de 6 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 7 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 8 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 9  
20 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 10 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 11 semanas a alrededor de 12 semanas, y alrededor de 12 semanas. En una subforma de realización el período de tiempo es de 12 semanas. En otra subforma de realización el período de tiempo es de 8 semanas.

25 En un segundo aspecto de la octava forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 es una dosis diaria seleccionada desde alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 400 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 600 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 200 mg, desde alrededor de 200 mg  
30 a alrededor de 600 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 400 mg, desde

alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg, y alrededor de 400 mg. En una subforma de realización, se administra al ser humano la dosis diaria de GS-7977 QD, BID, TID, o QID. En otra subforma de realización, se administra al ser humano una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 QD, BID, TID o QID. En otra subforma de  
5 realización, se administra al ser humano una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 QD.

En un tercer aspecto de la octava forma de realización, se administra al sujeto una cantidad efectiva de GS-7977 en combinación con una cantidad efectiva de ribavirina, en donde la administración es simultánea o alternativa.

10 En un cuarto aspecto de la octava forma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria seleccionada desde alrededor de 600 mg a alrededor de 1.400 mg, y desde alrededor de 800 mg a alrededor de 1.200 mg. En una subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de  
15 ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg en base en el peso corporal ser humano. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 800 mg. En otra subforma de realización, la dosis diaria de ribavirina se administra al ser humano QD, BID, TID o QID. En una subforma de realización adicional, la dosis diaria de ribavirina se administra a al ser  
20 humano BID.

En un quinto aspecto de la octava forma de realización, se administra al ser humano una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de alrededor de 800 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina. En una subforma de realización, se administra al ser humano una dosis diaria de alrededor de  
25 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de alrededor de 800 mg de ribavirina. En otra subforma de realización, se administra al ser humano una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina.

En un sexto aspecto de la octava forma de realización, el ser humano está  
30 infectado con VHC de genotipo 1, 2, 3, 4, 5, o 6, o cualquier combinación de los

mismos. En una subforma de realización, el sujeto está infectado con VHC de genotipo 1, 2, o 3, o cualquier combinación de los mismos.

En un séptimo aspecto de la octava forma de realización, el ser humano tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 24 semanas después de finalizado el período de tiempo. En una subforma de realización, el ser humano tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 36 semanas después de finalizado el período de tiempo. En otra subforma de realización, el ser humano tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 48 semanas después de finalizado el período de tiempo.

En un octavo aspecto de la octava forma de realización, se administra al ser humano una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina de acuerdo con un régimen de tratamiento libre de interferón. En una subforma de realización, el régimen de tratamiento libre de interferón consiste en administrar al sujeto una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina durante el período de tiempo.

En un noveno aspecto de la octava forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 comprende una composición que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento.

En un décimo aspecto de la octava forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 comprende una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento.

Una novena forma de realización está dirigida a un método de tratamiento de un ser humano infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método comprende administrar al ser humano durante un período de tiempo una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina suficiente como para producir en el ser humano una cantidad de ARN del VHC que es menor que alrededor de 15 UI/mL durante al menos 12 semanas después de finalizado el período de tiempo.

En un primer aspecto de la novena forma de realización, se selecciona el período de tiempo desde entre alrededor de 2 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 3 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 4 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 5 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 6 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 7 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 8 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 9 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 10 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 11 semana a alrededor de 12 semanas, y de alrededor de 12 semanas. En una subforma de realización el período de tiempo es de alrededor de 12 semanas. En otra subforma de realización el periodo de tiempo es de alrededor de 8 semanas.

En un segundo aspecto de la novena forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 es una dosis diaria seleccionada desde alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 400 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 600 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 200 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 600 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg, y alrededor de 400 mg. En una subforma de realización, se administra al ser humano una dosis diaria de GS-7977 QD, BID, TID o QID. En otra subforma de realización, una dosis diaria desde alrededor de 400 mg de GS-7977 se administra al ser humano QD, BID, TID o QID. En otra subforma de realización, se administra al ser humano una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 QD.

En un tercer aspecto de la novena forma de realización, se administra al ser humano una cantidad efectiva de GS-7977 en combinación con una cantidad efectiva de ribavirina, en donde la administración es simultánea o alternativa.

En un cuarto aspecto de la novena forma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria seleccionada desde alrededor de 600 mg a alrededor de 1.400 mg, y desde alrededor de 800 mg a alrededor de 1.200 mg. En una subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 1.000

mg a alrededor de 1.200 mg. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg en base en el peso corporal del sujeto. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 800 mg. En otra subforma de realización, la dosis diaria de ribavirina se administra al ser humano QD, BID, TID o QID. En una subforma de realización adicional, la dosis diaria de ribavirina se administra al ser humano BID.

En un quinto aspecto de la novena forma de realización, una dosis diaria desde alrededor de 400 mg de GS-7977 se administra al ser humano en combinación con una dosis diaria desde alrededor de 800 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina. En una subforma de realización, una dosis diaria desde alrededor de 400 mg de GS-7977 se administra al ser humano en combinación con una dosis diaria desde alrededor de 800 mg de ribavirina. En otra subforma de realización, una dosis diaria desde alrededor de 400 mg de GS-7977 se administra al ser humano en combinación con una dosis diaria desde alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina.

En un sexto aspecto de la novena forma de realización, el ser humano está infectado con VHC de genotipo 1, 2, 3, 4, 5, o 6, o cualquier combinación de los mismos. En una subforma de realización, el ser humano está infectado con VHC de genotipo 1, 2, o 3, o cualquier combinación de los mismos.

En un séptimo aspecto de la novena forma de realización, el ser humano tiene una cantidad de ARN del VHC menor que alrededor de 15 UI/mL durante al menos 24 semanas después de finalizado el período de tiempo. En una subforma de realización, el ser humano tiene una cantidad de ARN del VHC menor que alrededor de 15 UI/mL durante al menos 36 semanas después de finalizado el período de tiempo. En otra subforma de realización, el ser humano tiene una cantidad de ARN del VHC menor que alrededor de 15 UI/mL durante al menos 48 semanas después de finalizado el período de tiempo.

En un octavo aspecto de la novena forma de realización, se administra al ser humano una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina de acuerdo con un régimen de tratamiento libre de interferón. En una subforma de

realización, el régimen de tratamiento libre de interferón consiste en administrar una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina al sujeto durante el período de tiempo.

En un noveno aspecto de la novena realización, la cantidad efectiva de GS-7977  
5 comprende una composición que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento.

En un décimo aspecto de la novena forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 comprende una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente  
10 documento.

Una décima forma de realización está dirigido a un método para tratar un ser humano infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método consiste en administrar al ser humano durante un período de tiempo alrededor de 400 mg de GS-7977 y alrededor de 800 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina.

En una primer aspecto de la décima forma de realización, se selecciona el período de tiempo desde alrededor de 2 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 3 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 4 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 5 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 6 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 7 semanas  
15 a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 8 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 9 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 10  
20 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 11 semanas a alrededor de 12 semanas, y alrededor de 12 semanas. En una subforma de realización el período de tiempo es de 12 semanas. En otra subforma de realización el período de tiempo es de 8  
25 semanas.

En un segundo aspecto de la décima forma de realización, se administra al ser humano alrededor de 400 mg de GS-7977 diariamente. En una subforma de realización, se administra al ser humano una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 QD,

BID, TID, o QID. En otra subforma de realización, se administra al ser humano una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 QD.

En un tercer aspecto de la décima forma de realización, se administra al ser humano alrededor de 400 mg de GS-7977 en combinación con alrededor de 800 mg a  
5 alrededor de 1.200 mg de ribavirina, en donde la administración es simultánea o alternativa.

En un cuarto aspecto de la décima forma de realización, se administra al ser humano alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina diariamente. En una subforma de realización, se administra al humano una dosis diaria desde alrededor  
10 de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina se administra QD, BID, TID o QID. En otra subforma de realización, se administra al ser humano una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina BID. En una subforma de realización más, se administra al sujeto una dosis diaria de 1.000 mg o 1.200 mg de ribavirina en función del peso corporal.

15 En un quinto aspecto de la décima forma de realización, se administra al ser humano alrededor de 800 mg de ribavirina diariamente. En una subforma de realización, se administra al ser humano una dosis diaria de alrededor de 800 mg de ribavirina QD, BID, TID o QID. En otra subforma de realización, se administra al ser humano una dosis diaria de alrededor de 800 mg de ribavirina BID.

20 En un sexto aspecto de la décima forma de realización, el ser humano está infectado con VHC de genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o cualquier combinación de los mismos. En una subforma de realización, el ser humano está infectado con VHC de genotipo 1, 2, o 3, o cualquier combinación de los mismos.

En un séptimo aspecto de la décima forma de realización, el ser humano tiene  
25 una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 12 semanas después de finalizado el período de tiempo. En una subforma de realización, el ser humano tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 24 semanas después de finalizado el período de tiempo. En otra subforma de realización, el ser humano tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 36 semanas después de

finalizado el período de tiempo. En una subforma de realización más, el ser humano tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 48 semanas después de finalizado el período de tiempo.

5 En un octavo aspecto de la décima forma de realización, los alrededor de 400 mg de GS-7977 comprenden una composición que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento.

10 En un noveno aspecto de la décima forma de realización, los alrededor de 400 mg de GS-7977 comprenden una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento.

Una undécima forma de realización está dirigida a una composición útil para el tratamiento de la infección causada por el virus de la hepatitis C en un sujeto, comprendiendo dicha composición una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina.

15 En un primer aspecto de la undécima forma de realización, la composición no comprende peginterferón.

En un segundo aspecto de la undécima forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 comprende desde alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 400 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 600 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 200 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 600 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg, y alrededor de 400 mg de GS-7977 administrados al sujeto diariamente. En una subforma de realización, la composición comprende alrededor de 20 400 mg de GS-7977 administrados al sujeto QD.

En un tercer aspecto de la undécima forma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina comprende desde alrededor de 600 mg a alrededor de 1.400 mg, o desde

alrededor de 800 mg a alrededor de 1.200 mg administrados al sujeto diariamente. En una subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg administrados al sujeto diariamente. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es desde alrededor de 1.000 mg a  
5 alrededor de 1.200 mg administrados al sujeto diariamente en función del peso corporal del sujeto. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina de alrededor de 800 mg es administrada al sujeto diariamente. En otra subforma de realización, la composición comprende una cantidad efectiva de ribavirina administrada al sujeto QD, BID, TID o QID. En una subforma de realización adicional, la  
10 composición comprende una cantidad efectiva de ribavirina administrada al sujeto BID.

En un cuarto aspecto de la undécima forma de realización, la composición comprende alrededor de 400 mg de GS-7977 administrados al sujeto QD y desde alrededor de 800 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina administrados al sujeto BID. En una subforma de realización, la composición comprende alrededor de 400 mg  
15 de GS-7977 administrados al sujeto QD y alrededor de 800 mg de ribavirina administrados al sujeto BID. En otra subforma de realización, la composición comprende alrededor de 400 mg de GS-7977 administrados al sujeto QD y de alrededor de 100 mg a alrededor de 1.200 mg de ribavirina administrados al sujeto BID.

En un quinto aspecto de la undécima forma de realización, la composición es  
20 capaz de proporcionar una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 12 semanas después de finalizado un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo. En una subforma de realización, la composición es capaz de proporcionar una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 24 semanas después de finalizado un  
25 período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo. En otra subforma de realización, la composición es capaz de proporcionar una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 36 semanas después de finalizado un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de  
30 tiempo. En una subforma de realización adicional, la composición es capaz de proporcionar una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 48 semanas

después de finalizado un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo.

En un sexto aspecto de la undécima forma de realización, la composición es capaz de proporcionar menos de alrededor de 15 UI/mL de ARN del VHC durante al menos 12 semanas después de finalizado un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo. En una subforma de realización, la composición es capaz de proporcionar menos de alrededor de 15 UI/mL de ARN del VHC durante al menos 24 semanas después de finalizado un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo. En otra subforma de realización, la composición es capaz de proporcionar menos de alrededor de 15 UI/mL de ARN del VHC durante al menos 36 semanas después de finalizado un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo. En una subforma de realización adicional, la composición es capaz de proporcionar menos de alrededor de 15 UI/mL de ARN del VHC durante al menos 48 semanas después de finalizado un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo.

En un séptimo aspecto de la undécima forma de realización, se administra al sujeto la cantidad efectiva de GS-7977 que comprende una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe en el presente documento. En una subforma de realización, se administra al sujeto QD la forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe en el presente documento.

Una duodécima forma de realización está dirigida al uso de una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina para tratar la infección causada por el virus de la hepatitis C en un sujeto que lo necesita.

En un primer aspecto de la duodécima forma de realización, el uso comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina durante un periodo de tiempo seleccionado desde entre alrededor de 2

semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 3 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 4 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 5 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 6 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 7 semanas a alrededor 12 semanas, desde alrededor de 8 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 9 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 10 semanas a alrededor de 12 semanas, desde alrededor de 11 1 semana a alrededor de 12 semanas, y alrededor de 12 semanas. En una subforma de realización el período de tiempo es de 12 semanas. En otro subforma de realización el período de tiempo es de 8 semanas.

10 En un segundo aspecto de la duodécima forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 es una dosis diaria seleccionada desde alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 400 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 600 mg a alrededor de 800 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 600 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 100 mg a alrededor de 200 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 600 mg, desde alrededor de 200 mg a alrededor de 400 mg, desde alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg, y alrededor de 400 mg. En una subforma de realización, se administra al sujeto la dosis diaria de GS-7977 QD, BID, TID o QID. En otra subforma de realización, se administra al sujeto una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 QD, BID, TID o QID. En otra subforma de realización, se administra al sujeto una dosis diaria de alrededor de 400 mg de GS-7977 QD.

En un tercer aspecto de la duodécima forma de realización, una cantidad efectiva de GS-7977 se utiliza en combinación con una cantidad efectiva de ribavirina, en donde la administración de GS-7977 y ribavirina es concurrente o alternativa.

En un cuarto aspecto de la duodécima forma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria seleccionada desde alrededor de 600 mg a alrededor de 1.400 mg, y desde alrededor de 800 mg a alrededor de 1.200 mg. En una subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg en

función del corporal del sujeto. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de ribavirina es una dosis diaria de alrededor de 800 mg. En otra subforma de realización, se administra al sujeto la dosis diaria de ribavirina QD, BID, TID o QID. En una subforma de realización adicional, se administra al sujeto la dosis diaria de ribavirina BID.

En un quinto aspecto de la duodécima forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 es de alrededor de 400 mg QD y la cantidad efectiva de ribavirina es alrededor de 800 mg a alrededor de 1.200 mg BID. En una subforma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 es alrededor de 400 mg QD y la cantidad efectiva de ribavirina es desde alrededor de 800 mg BID. En otra subforma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 es alrededor de 400 mg QD y la cantidad efectiva de ribavirina es alrededor de 1.000 mg a alrededor de 1.200 mg BID.

En un sexto aspecto de la duodécima forma de realización, el sujeto está infectado con VHC de genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o cualquier combinación de los mismos. En una subforma de realización, el sujeto está infectado con VHC de genotipo 1, 2 ó 3, o cualquier combinación de los mismos.

En un séptimo aspecto de la duodécima forma de realización, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 12 semanas después de finalizado el período de tiempo. En una subforma de realización, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 24 semanas después de finalizado el período de tiempo. En otra subforma de realización, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 36 semanas después de finalizado el período de tiempo. En una subforma de realización más, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 48 semanas después de finalizado el período de tiempo.

En un octavo aspecto de la duodécima forma de realización, el sujeto tiene una cantidad de ARN del VHC menor que alrededor de 15 UI/mL durante al menos 12 semanas después de finalizado el período de tiempo. En el subforma de realización, el sujeto tiene una cantidad de ARN del VHC menor que alrededor de 15 UI/mL durante al menos 24 semanas después de finalizado el período de tiempo. En una subforma de

realización, el sujeto tiene una cantidad de ARN del VHC menor que alrededor de 15 UI/mL durante al menos 36 semanas después de finalizado el período de tiempo. En otra subforma de realización, el sujeto tiene una cantidad de ARN del VHC menor que alrededor de 15 UI/mL durante al menos 48 semanas después de finalizado el período de tiempo.

En un noveno aspecto de la duodécima forma de realización, el sujeto es un ser humano.

En décimo aspecto de la duodécima forma de realización, una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina se utilizan de acuerdo con un régimen de tratamiento libre de interferón. En una subforma de realización, el régimen de tratamiento libre de interferón consiste en administrar al sujeto una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina durante un periodo de tiempo.

En un undécimo aspecto de la duodécima forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 comprende una composición que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento.

En un duodécimo aspecto de la duodécima forma de realización, la cantidad efectiva de GS-7977 comprende una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento.

De acuerdo con la etiqueta aprobada por la FDA del 22 de agosto de 2011, que se incorpora aquí para su referencia, la dosis recomendada de comprimidos de COPEGUS® (ribavirina) cuando se utiliza en combinación con peginterferón depende del peso corporal y el genotipo del VHC a ser tratado, como se muestra en la siguiente tabla.

| Genotipo de VHC                                                                           | Dosis de PEGASYS®* | Dosis de COPEGUS® | Duración   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|------------|
| Genotipos 1, 4                                                                            | 180 µg             | <75 kg = 1.000 mg | 48 semanas |
|                                                                                           |                    | ≥75 kg = 1.200 mg | 48 semanas |
| Genotipos 2,3                                                                             | 180 µg             | 800 mg            | 24 semanas |
| Los Genotipos 2 y 3 no muestran aumento en la respuesta al tratamiento más allá de las 24 |                    |                   |            |

semanas.

\*Para mayores detalles sobre la dosificación y administración véase el inserto en el paquete de PEGASYS®. La etiqueta aprobada por la FDA para PEGASYS® y que data del 29 de Septiembre de 2011 se incorpora aquí para su referencia.

La dosis diaria de COPEGUS® indicada para su uso en combinación con peginterferón es 800 mg a 1.200 mg, administrados por vía oral en dos dosis divididas (BID). La dosis debe ser individualizada de acuerdo al sujeto en función de las características basales de la enfermedad (por ejemplo, el genotipo), respuesta a la  
5 terapia, y tolerabilidad al régimen. Basado en lo anterior, así como en los ejemplos descritos a continuación, una cantidad efectiva de ribavirina cuando se utiliza en combinación con una cantidad efectiva de GS-7977 se contempla que incluya 800 mg y 1.000 mg a 1.200 mg, incluyendo dosis diarias de 1.000 mg o 1.200 mg dependiendo del peso corporal.

- 10        Sobre la base de los datos presentados en el presente documento, una cantidad efectiva de GS-7977 es de 400 mg QD, la que también se puede administrar BID, TID o QID. También se contempla que una cantidad efectiva de GS-7977 puede incluir 100 mg a 400 mg y todos los valores enteros en medio.

- 15        Cuando se administran como una combinación, el GS-7977 se administra al sujeto en asociación con ribavirina. Es decir, la dosis GS-7977 se administra durante el mismo período de tiempo que el sujeto recibe dosis de ribavirina. Se considera la administración simultánea o alternativa, lo que significa que mientras el GS-7977 y ribavirina se administren durante el mismo período de tiempo, el orden específico de la administración sobre una base diaria puede ser: GS-7977 seguido de ribavirina, GS-  
20        7977 y ribavirina juntos, o ribavirina seguida por GS-7977. Se puede administrar GS-7977 por vía oral en forma de cápsula o comprimido, o cualquier otra forma de dosificación unitaria adecuada, en asociación con la administración oral de ribavirina (en forma de cápsula o comprimido). Por supuesto, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos a medida que éstas estén disponibles, tal como  
25        mediante aerosol nasal, mediante una forma de dosificación sublingual o bucal, vía transdérmica, mediante supositorio, mediante una forma de dosificación de liberación sostenida, etc. Cualquier forma de administración funcionará siempre y cuando se suministren las dosis adecuadas sin destruir el ingrediente activo y/o sin obstaculizar

que la cantidad efectiva de GS-7977 y/o una cantidad efectiva de ribavirina sea suministrada al sujeto.

## Ejemplos

### *Composiciones de Formulación de GS-7977 Usando un Proceso de*

#### 5 *Compactación por Rodillo*

Se prepararon una serie de formulaciones que contienen GS-7977 en su Forma polimórfica 1 junto con diferentes composiciones cuantitativas de excipientes y se tamizaron utilizando el proceso de compactación por rodillo, para evaluar el impacto de varios diluyentes y ayudantes de compresión en las propiedades del polvo de granulación y en los tiempos de disolución y desintegración de comprimidos. También se tomaron en cuenta las propiedades de sorción de humedad de los comprimidos debido a la sensibilidad a la humedad de la Forma 1 de GS-7977.

Todas las formulaciones se comprimieron en comprimidos a niveles de alta y baja dureza. El rendimiento del comprimido y la formulación se determinaron por el tiempo de desintegración del comprimido, uniformidad de contenido, y disolución, tal como se presenta en la **Tabla 1A**.

**TABLA 1A: Composiciones de Formulación para comprimidos de la Forma 1 de GS-7977 Utilizando un Proceso de Compactación por rodillo**

| Ingrediente                 | Composición de la Formulación (% p/p) |      |      |      |      |      |      |
|-----------------------------|---------------------------------------|------|------|------|------|------|------|
|                             | A                                     | B1   | B2   | C    | G1   | G2   | H    |
| <b>Intragranular</b>        |                                       |      |      |      |      |      |      |
| GS-7977                     | 25,0                                  | 33,3 | 33,3 | 33,3 | 33,3 | 33,3 | 33,3 |
| Celulosa Microcristalina    | 25,0                                  | 33,3 | 33,3 | -    | -    | -    | -    |
| Manitol                     | -                                     | -    | -    | 33,3 | 30,6 | 33,3 | 30,6 |
| Croscarmelosa de sodio      | -                                     | -    | -    | -    | 2,00 | 3,0  | 2,00 |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,5                                   | 0,25 | 0,3  | 0,25 | 0,25 | 0,3  | 0,25 |
| Estearato de magnesio       | -                                     | 0,5  | 0,5  | 0,5  | 0,5  | 0,5  | 0,5  |
| <b>Extragranular</b>        |                                       |      |      |      |      |      |      |
| Celulosa Microcristalina    | 49,0                                  | 31,9 | 31,8 | -    | 15,3 | 21,0 | -    |
| Manitol                     | -                                     | -    | -    | 31,9 | 15,3 | 5,8  | -    |
| Croscarmelosa de sodio      | -                                     | -    | -    | -    | 2,0  | 2,0  | 2,00 |
| Fosfato dicálcico           | -                                     | -    | -    | -    | -    | -    | 30,6 |

|                                    |      |      |      |      |      |       |      |      |      |      |      |      |      |  |
|------------------------------------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| Dióxido de silicio coloidal        | -    |      | 0,25 |      | 0,25 |       | 0,25 |      | 0,25 |      | 0,3  |      | 0,25 |  |
| Estearato de magnesio              | 0,5  |      | 0,5  |      | 0,5  |       | 0,5  |      | 0,5  |      | 0,5  |      | 0,5  |  |
| Peso Total del Comprimido (mg)     | 400  |      | 300  |      | 300  |       | 300  |      | 300  |      | 300  |      | 300  |  |
| Dureza (kp) Baja/Alta              | 8,1  | 16,3 | 7,4  | 17,2 | 10,2 | 5,8   | ND   | 5,4  | 12,1 | 8,2  | 5,1  | 9,9  |      |  |
| Tiempo de desintegración (min:seg) | 0:17 | 0:33 | 0:13 | 3:16 | 0:48 | 45:00 |      | 0:14 | 6:27 | 1:43 | 1:23 | 8:06 |      |  |
| Disolución a 45 min (%LS)          | 98   | 102  | 94   | 91   | 82   | 87    | ND   | 101  | 95   | 96   | 60   | 64   |      |  |

Los resultados en la **Tabla 1A** muestran que el uso de celulosa microcristalina como único diluyente (Formulaciones A, B1, B2) produjo comprimidos con dureza, desintegración y disolución aceptables, incluso sin la incorporación de un disgregante. En contraste, la incorporación de manitol como el único diluyente (Formulación C) y sin un desintegrante dio como resultado una menor compresibilidad y un tiempo de desintegración más largo lo que causa una disolución más lenta. Cuando en combinación con celulosa microcristalina se utilizó niveles de manitol tan altos como un 75% de la cantidad de relleno total (Formulación G) se produjo un comprimido aceptable a condición de que se añadiera un desintegrante a la formulación. Sin embargo, la reducción de los niveles de manitol produce un comprimido más duro y más robusto. El fosfato dicálcico utilizado en combinación con manitol (Formulación H) no logró producir un comprimido aceptable en lo que respecta a disolución y dureza. Los datos de la **Tabla 1A** respaldan el uso de formulaciones que contienen celulosa microcristalina y manitol/celulosa microcristalina, en particular, como diluyentes.

Las Formulaciones B2 y G2 en la **Tabla 1A** preparadas mediante un proceso de compactación/granulación por rodillo fueron adicionalmente evaluadas. En los lotes de comprimidos prototipo se envasaron 30 comprimidos por botella y se colocan en condiciones de estabilidad a 40 °C/75% HR, en que cada botella contenía un desecante de tamiz molecular (Tri-Sorb®). Los datos mostrados en la **Tabla 1B** muestran una disminución en el nivel de humedad a medida que la cantidad de manitol se incrementa (concomitante con la reducción en celulosa microcristalina).

**Tabla 1B: Datos de Estabilidad para los Comprimidos de la Forma 1 de GS-7977 utilizando un Proceso de Compactación por rodillo.**

| Formulación | Condición de Estabilidad    | Tiempo (min) | Ensayo HPLC |                                  | Disolución (% Disuelto) <sup>a</sup> |           |           |           | Contenido de Agua (%) |
|-------------|-----------------------------|--------------|-------------|----------------------------------|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------------|
|             |                             |              | %LS         | % img/deg desconocido a RTT 0,67 | 15 min                               | 30 min    | 45 min    | 60 min    |                       |
| B2          | 25°C/60%HR                  | 0            | 98,5        | -                                | 76<br>(4)                            | 80<br>(3) | 82<br>(3) | 85<br>(3) | 4,3                   |
|             |                             | 3            | 98,4        | -                                | 73<br>(2)                            | 77<br>(3) | 79<br>(3) | 81<br>(3) | 3,2                   |
|             |                             | 6            | 96,2        | <0,04                            | 76<br>(2)                            | 80<br>(2) | 82<br>(2) | 85<br>(2) | 3,2                   |
|             | 40°C/75%HR                  | 3            | 97,0        | -                                | 71<br>(5)                            | 74<br>(5) | 77<br>(4) | 79<br>(4) | 3,3                   |
|             |                             | 6            | 96,8        | 0,04                             | 79<br>(8)                            | 84<br>(8) | 87<br>(8) | 89<br>(7) | 3,5                   |
|             |                             |              |             |                                  |                                      |           |           |           |                       |
| G2          | 25°C/60%HR                  | 0            | 99,9        | -                                | 84<br>(6)                            | 93<br>(3) | 96<br>(3) | 98<br>(3) | 1,7                   |
|             |                             | 3            | 98,3        | <0,04                            | 72<br>(8)                            | 92<br>(2) | 96<br>(2) | 97<br>(3) | 1,4                   |
|             |                             | 6            | 97,9        | <0,04                            | 82<br>(4)                            | 93<br>(2) | 95<br>(3) | 97<br>(2) | 1,3                   |
|             | 40°C/75%HR                  | 3            | 98,0        | <0,04                            | 77<br>(4)                            | 84<br>(4) | 88<br>(3) | 89<br>(3) | 1,5                   |
|             |                             | 6            | 99,0        | <0,04                            | 80<br>(5)                            | 90<br>(5) | 93<br>(4) | 94<br>(4) | 1,2                   |
|             | 40°C/75%HR ( sin desecante) | 3            | 97,9        | 0,08                             | 79<br>(4)                            | 91<br>(3) | 96<br>(2) | 97<br>(2) | 1,9                   |
|             |                             | 6            | 97,8        | 0,18                             | 72<br>(8)                            | 85<br>(2) | 91<br>(2) | 93<br>(3) | 1,9                   |
|             |                             |              |             |                                  |                                      |           |           |           |                       |
|             |                             |              |             |                                  |                                      |           |           |           |                       |

<sup>a</sup>Método de disolución: Aparato de Disolución II USP (paletas) con 900 mL, pH 6,8 ( fosfato de sodio 50 mM) 0,5% SLS, 75 rpm, 37°C

### *Comprimidos de 400 mg de GS-7977*

- Las Formulaciones (**Comprimidos A y B**) que comprenden GS-7977 en su
- 5 Forma polimórfica 1 se prepararon mediante granulación en seco. Las formulaciones contenían GS-7977 (Forma polimórfica 1) (33,33%), manitol (30,00%), celulosa microcristalina (29,67%), croscarmelosa de sodio (5,00%), dióxido de silicio coloidal (0,50%), y estearato de magnesio (1,50%), como se describe en la **Tabla 2**.

**TABLA 2: Composición de Comprimido de 400 mg de GS-7977 en su Forma polimórfica 1**

|                                    | % p/p de comprimido de 400 mg |              |
|------------------------------------|-------------------------------|--------------|
|                                    | Comprimido A                  | Comprimido B |
| <b>Componentes Intragranulares</b> |                               |              |
| GS-7977 (Forma 1)                  | 33,33                         | 33,33        |
| Manitol                            | 30,0                          | 30,0         |
| Croscarmelosa de sodio             | 3,0                           | 3,0          |
| Laca de aluminio Roja 40 FD&C      | -                             | 0,27         |

|                                    |               |               |
|------------------------------------|---------------|---------------|
| Laca de aluminio Azul 2 FD&C       | -             | 0,10          |
| Dióxido de silicio coloidal        | 0,25          | 0,25          |
| Estearato de de magnesio           | 0,50          | 0,5           |
| <b>Componentes Extragranulares</b> |               |               |
| Celulosa microcristalina           | 29,67         | 29,12         |
| Croscarmelosa de sodio             | 2,00          | 2,00          |
| Laca de aluminio Roja 40 FD&C      | -             | 0,13          |
| Laca de aluminio Azul 2 FD&C       | -             | 0,05          |
| Dióxido de silicio coloidal        | 0,25          | 0,25          |
| Estearato de de magnesio           | 1,00          | 1,00          |
| <b>Total</b>                       | <b>100,00</b> | <b>100,00</b> |
| Agente de Recubrimiento            | 3,00          | -             |

Los comprimidos que contienen alrededor de 400 mg de GS-7977 (Forma 1) por comprimido y un recubrimiento de película de color púrpura Opadry II (**Comprimido A** en la **Tabla 2**) se prepararon de la siguiente manera:

- (1) Una composición que comprende GS-7977 (Forma 1) y los excipientes intragranulares (manitol, croscarmelosa de sodio, y el dióxido de silicio coloidal) se tamizó a través de un tamiz de malla 20 y se añadió a un mezclador (mezclador de tipo V) y se mezcló durante alrededor de 10-15 minutos para obtener una mezcla inicial. Por separado, el estearato de magnesio intragranular se hizo pasar a través de un tamiz de malla 20 y se mezcló con una porción de la mezcla inicial, se añadió al mezclador, y se mezcló durante alrededor de 5 minutos para obtener una mezcla intragranular.
- (2) Por separado, los excipientes extragranulares celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, y dióxido de silicio coloidal se tamizaron a través de un tamiz de malla 20 para su uso en el mezclado final (etapa (4), más abajo).
- (3) La mezcla intragranular que comprende GS-7977, manitol, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, y estearato de magnesio se hizo pasar a través de un compactador de rodillo equipado con tamiz de molienda de malla 20 (0,84 mm) en el granulador y tamices de malla 20 y 60 (0,25 mm) en el separador hasta que se logró la granulación. Los parámetros del compactador de rodillos fueron: (i) la velocidad de granulador varía desde alrededor de 50 a alrededor de 90 rpm, más específicamente alrededor de 70 rpm; la velocidad del compactador varía desde alrededor de 4 a alrededor de 6 rpm, más específicamente alrededor de 5 rpm; y los rangos de presión desde alrededor de 65 a alrededor de 100 bar, más específicamente alrededor de 75 a alrededor de 100 bar. Se produjeron cintas usando rodillos ranurados de corte recto. Tras pasar a través del compactador de rodillos, el material se hizo pasar/forzó a través de un tamiz de malla 20 y luego se tamizó con un tamiz de malla 60. Los

gránulos se clasificaron en tres categorías (gruesos, aceptables y finos) utilizando la porción del granulador seco correspondiente al separador. Los gránulos 'gruesos' retenidos en el tamiz de malla 20 (0,84 mm) en el separador se pasaron a través de un Comil con un tamiz redondo de 0,055 pulgadas (1,4 mm). Los gránulos que quedaron en el tamiz de malla 60 se consideraron gránulos “aceptables”. El material granulado molido/tamizado se pasó a la etapa final de mezcla. El material que pasó a través del tamiz de malla 60 se consideró 'fino' y se hizo recircular a través del compactador de rodillo. Este proceso se repitió hasta que sólo quedo una cantidad mínima de gránulos finos (por ejemplo, menos de 20%).

(4) Los gránulos molidos/tamizados de la etapa (3) y los excipientes extragranulares tamizados (celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio) de la etapa (2) fueron añadidos a un mezclador (mezclador tipo V) y se mezclaron durante alrededor de 15 minutos. Por separado, el estearato de magnesio se pasó a través de un tamiz de malla 20. El estearato de magnesio se añadió al mezclador y se mezcló durante alrededor de 5 minutos para obtener una mezcla en polvo final que comprende 33,33% p/p de GS-7977. Se tomaron muestras uniformemente mezcladas antes de retirar la mezcla de la mezcladora.

(5) La mezcla final se comprimió en comprimidos usando una prensa de comprimidos (por ejemplo, una Globo Pharma Mini Press) para obtener 1.200 mg de comprimidos no recubiertos que comprenden alrededor de 400 mg de GS-7977. Cuando fue necesario, se preparó una suspensión acuosa al 15% p/p para realizar el recubrimiento de película que comprende alcohol polivinílico (Opadry II Purple) y se aplicó para lograr un objetivo de ganancia de peso de 3% (rango: 2-4%). La suspensión de recubrimiento se pulverizó a 300 g/min/4 pistolas (rango: 200-400 g/min/4 pistolas) a una velocidad objetivo de tambor de 5 rpm (rango: 4-8 rpm) y una temperatura de escape de  $46 \pm 5$  °C. Los comprimidos de GS-7977 fueron envasados en forma de 30 comprimidos y 1 gramo de desecante por botella.

Se preparó comprimidos no recubiertos que comprenden 400 mg de GS-7977 (Forma 1) de una manera similar usando laca roja y azul en la mezcla (**Comprimido B** en la **Tabla 2**).

Se preparó otra formulación (**Comprimido C**) que contenía GS-7977 en su Forma polimórfica 6 (33,33%), manitol (30,00%), celulosa microcristalina (29,67%),

croscarmelosa de sodio (5,00%), dióxido de silicio coloidal (0,50%), y estearato de magnesio (1,50%), tal como se describe en la **Tabla 3**. Mientras que en la formulación de la Forma 1 se utilizó un bajo grado de humedad de celulosa microcristalina (PH 112) para mejorar la estabilidad de la Forma 1 de GS-7977, el grado de la celulosa microcristalina fue cambiado a PH 102 para la formulación del **Comprimido C** debido a la naturaleza no higroscópica de la Forma 6. Además, la incorporación de una gran proporción de los excipientes en la composición intragranular disminuyó el potencial de segregación del polvo y la variabilidad en la mezcla, y mejoró la uniformidad del contenido del comprimido en la formulación del Comprimido de C.

10 **TABLA 3: Composición de Comprimidos de 400 mg de GS-7977 en su Forma polimórfica 6**

|                                    | <b>Comprimido C</b> |                      |
|------------------------------------|---------------------|----------------------|
|                                    | <b>% p/p</b>        | <b>mg/comprimido</b> |
| <b>Componentes Intragranulares</b> |                     |                      |
| GS-7977 (Forma 6)                  | 33,3                | 400,0                |
| Manitol                            | 30,00               | 360,0                |
| Celulosa microcristalina           | 24,67               | 296,0                |
| Croscarmelosa de sodio             | 2,50                | 30,0                 |
| Dióxido de silicio coloidal        | 0,45                | 5,4                  |
| Estearato de de magnesio           | 0,75                | 9,0                  |
| <b>Componentes Extragranulares</b> |                     |                      |
| Celulosa microcristalina           | 5,00                | 60,0                 |
| Croscarmelosa de sodio             | 2,50                | 30,0                 |
| Dióxido de silicio coloidal        | 0,05                | 0,6                  |
| Estearato de de magnesio           | 0,75                | 9,0                  |
| <b>Total</b>                       | <b>100,00</b>       | <b>1.200</b>         |
| Agente de Recubrimiento            | 3,0                 | 36,0                 |

La formulación del Comprimido C se preparó mezclando los componentes intragranulares enumerados en la **Tabla 3**, excepto estearato de magnesio (es decir, GS-7977, celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal) en un mezclador. La mezcla se molió, se mezcló con el estearato de magnesio intragranular y se granuló en seco utilizando un tren y un molino de proceso de compactación por rodillo. Las cintas resultantes se molieron a través de un tamiz de molienda y luego se mezclaron con los excipientes extragranulares (celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio) para producir una mezcla en polvo que comprende 33,33% p/p de GS-7977. La mezcla en polvo se comprimió hasta un peso de comprimido objetivo de 1.200 mg, en que cada comprimido comprende alrededor de 400 mg de GS-7977. Se preparó

una suspensión acuosa para el proceso de recubrimiento de película y se aplicó para lograr un aumento de peso objetivo del 3%.

En los **Comprimidos A-C** se analizó el contenido de humedad y en los **Comprimidos B y C** se analizó la estabilidad del comprimido (30 comprimidos/botella con un 1 gramo de desecante Tri-Sorb® en una botella de 60 cc HDPE), los resultados se presentan en la **Tabla 4**.

**TABLA 4: Datos de Humedad y Estabilidad de Comprimidos de GS-7977 de 400 mg**

|             | Comprimido A    |             |             | Comprimido B    |             |             | Comprimido C |
|-------------|-----------------|-------------|-------------|-----------------|-------------|-------------|--------------|
|             | Humedad (% p/p) | Ensayo HPLC |             | Humedad (% p/p) | Ensayo HPLC |             | Ensayo HPLC  |
|             |                 | % GS-7977   | % Impurezas | % Impurezas     | % GS-7977   | % Impurezas | % GS-7977    |
| Inicial     | 1,8             | 100         | 0,05        | 1,5             | 99,5        | 0,05        | 101,7        |
| 40°C/75% HR |                 |             |             |                 |             |             |              |
| 1 mes       | 1,4             | 102,4       | 0,04        | 1,5             | 101,7       | 0,05        | 101,1        |
| 2 meses     | 1,5             | 101,5       | 0,04        | 1,7             | 101,1       | 0,04        | 10,9         |

Los resultados de la **Tabla 4** muestran que los ejemplos de composiciones de comprimidos descritos en el presente documento presentan estabilidad tanto a la humedad como a la degradación.

El perfil de disolución (75 RPM, Aparato II (paletas), buffer fosfato pH 6,8, 900 ml) de los comprimidos que tienen la formulación del **Comprimido B** se analizó al inicio y después de almacenamiento a 40 °C y una humedad relativa del 75%. Los resultados se presentan en la **Tabla 5**.

**TABLA 5: Datos de Disolución de la Composición del Comprimido B de 400 mg de GS-7977 (Forma 1)**

|             | Disolución Media ( $\pm$ RSD <sup>a</sup> ) |             |             |             |
|-------------|---------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|             | 15 min                                      | 30 min      | 45 min      | 60 min      |
| Inicial     | 97 $\pm$ 1                                  | 102 $\pm$ 2 | 103 $\pm$ 1 | 102 $\pm$ 1 |
| 40°C/75% HR |                                             |             |             |             |
| 1 mes       | 87 $\pm$ 3                                  | 99 $\pm$ 2  | 101 $\pm$ 2 | 100 $\pm$ 3 |
| 2 meses     | 96 $\pm$ 1                                  | 102 $\pm$ 1 | 102 $\pm$ 1 | 102 $\pm$ 1 |

<sup>a</sup>RSD=Desviación Estándar Relativa

*Sinergia Antiviral In Vitro para la Combinación de GS-977 y Ribavirina*

Se evaluó el efecto antiviral de GS-7977 en combinación con ribavirina utilizando un replicón del genotipo 1a del VHC. (Robinson et al, Antimicrob. Agents Chemother. (2010) 54 (8): 3099-3106) Las células se cultivaron en un medio de cultivo celular que contenía medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) con GlutaMAX Gibco® suplementado con HyClone de FBS al 10%, 100 unidades/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina, y aminoácidos no esenciales 0,1 mM. Las células replicón se mantuvieron en 0,5 mg/mL de Geneticin®. Las células se transfirieron cada 3-4 días antes de llegar la confluencia. Todos los compuestos se suministraron en 100% de DMSO y se realizaron diluciones en serie de los compuestos en 100% de DMSO. A cada pocillo de una placa de 384 pocillos se añadió 90 µL de medio de cultivo celular (sin Geneticin®) que contenía 2.000 células replicón de VHC suspendidas y 0,4 µL de solución de compuesto. La concentración de DMSO de los pocillos de ensayo final fue de 0,44%. Las placas se incubaron durante 3 días a 37 °C con 5% de CO<sub>2</sub> y a 85% de humedad.

Para el ensayo de CC<sub>50</sub>, se aspiró el medio en la placa de 384 pocillos y cada uno de los pocillos se lavó cuatro veces con 100 µL de PBS 1X. A cada pocillo se añadió un volumen de 50 µL de una solución que contiene calceína 400 nM AM en PBS 1X y la placa se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de medir la señal de fluorescencia (excitación 490 nm, emisión 520 nm).

Los ensayos de CE<sub>50</sub> se realizaron en los mismos pocillos que los ensayos de CC<sub>50</sub>. Se aspiró la solución de calceína-PBS y a cada pocillo se añadió un volumen de 20 µL de buffer Dual-Glo® Luciferase. La placa se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente y a cada pocillo se añadió un volumen de 20 µL de una solución que contiene una mezcla 1:100 de sustrato Dual-Glo® Stop & Glo® y buffer Dual-Glo® Stop & Glo®. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de medir la señal de luminiscencia.

Se analizaron los datos experimentales del estudio de combinación para determinar la sinergia de los dos compuesto usando el programa MacSynergy II desarrollado por Prichard y Shipman. (Prichard *et al.*, MacSynergy™ II, versión 1.0, de la Universidad de Michigan, Ann Arbor (1993)). Las definiciones de sinergia entre dos compuestos se proporcionan en la **Tabla 6**:

**TABLA 6: Definiciones de Sinergia entre Dos Compuestos**

| Volumen de Sinergia/Antagonismo<br>(% nM <sup>2</sup> ) | Interacción          |
|---------------------------------------------------------|----------------------|
| >100                                                    | Sinergia Fuerte      |
| >50 y ≤ 100                                             | Sinergia Moderada    |
| >25 y ≤ 50                                              | Sinergia Menor       |
| ≤25 y > -25                                             | Aditiva              |
| ≤ -25 y > -100                                          | Antagonismo Menor    |
| ≤ -50 y > -100                                          | Antagonismo Moderado |
| ≤ -100                                                  | Antagonismo Fuerte   |

GS-7977 en combinación con ribavirina mostró un volumen sinergia de  $35,3 \pm 3,2$  %nM<sup>2</sup>, lo que indica una interacción sinérgica. Un estudio de citotoxicidad que analiza el efecto combinado de GS-7977 y ribavirina mostró una viabilidad celular mayor que 85% en las concentraciones más altas de fármacos combinados (GS-7977 320 nM ribavirina 1.600 nM,  $14,0 \pm 4,4\%$  de inhibición sobre el crecimiento celular). (Véase también Hebner *et al.*, 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Poster 1875, 12 de noviembre 2012.) Estos hallazgos apoyan el potencial de GS-7977 administrado en combinación con ribavirina para lograr un aumento de la supresión viral en comparación con la monoterapia con ribavirina o GS-7977.

*Susceptibilidad in vitro de Mutantes S282T a GS-7977, Ribavirina, y a la Combinación de GS-7977 y Ribavirina*

Estudios *in vitro* han mostrado que S282T es la mutación principal seleccionada por GS-7977 en las células replicón de genotipos 1a, 1b y 2a de VHC. (Lam *et al.*, J. Virology (2011) 85 (23): 12334-12342; Lam *et al.*, Antimicrob. Agents .Chemother. (2012) 56 (6): 3359-3368). Las mutaciones S282T en NS5B fueron creadas mediante mutagénesis sitio dirigida en los replicones sub-genómicos 1a-H77, 1b con-1 y 2a JFH1. Los replicones quiméricos basados 1b con-1 que contienen NS5B 2b, 3a, 4a, 5a, 6a también fueron diseñados para albergar la mutación S282T. (Ver Wong *et al.*, Virology (2012) 429:57-62). Se determinaron las capacidades de replicación y susceptibilidades a fármaco de S282T a GS-7977 y ribavirina en ensayos de expresión transitoria de replicones. Se estudiaron adicionalmente las susceptibilidades de S282T y NS5B de tipo silvestre (WT) a GS-7977 y ribavirina haciendo pasar la mezcla de 50%

de S282T y 50% de WT en GT2a en presencia de GS-7977 y ribavirina, individualmente y en combinación. Los porcentajes relativos de mutante y WT se evaluaron mediante secuenciación profunda.

La introducción de la mutación S282T en NS5B, en replicones de VHC 1b, 1a, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a dio como resultado una susceptibilidad reducida a GS-7977 en los siete genotipos, produciendo un aumento de 2 a 16 veces en los valores de CE<sub>50</sub> en comparación con el tipo silvestre de los genotipos correspondientes. Sorprendentemente, los replicones S282T fueron 3 a 10 veces más sensibles al tratamiento con ribavirina que sus tipos silvestres correspondientes para estos siete genotipos. No se calcularon los valores de CE<sub>50</sub> para mutantes S282T de genotipo 6a debido a la baja razón señal/ruido; el mutante de genotipo 6a no se replicó lo suficiente como para obtener datos de susceptibilidad a fármacos. Los resultados de estos estudios se presentan más abajo en la **Tabla 7** y en la Figura 2.

**TABLA 7: Actividad Antiviral de GS-7977 y Ribavirina contra Mutantes S282T en Replicones de Genotipos 1-6**

| Genotipo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | GS-7977                          |                  |                                 | Ribavirina                       |                  |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | CE <sub>50</sub> nM <sup>a</sup> |                  | Cambio de Magnitud <sup>b</sup> | CE <sub>50</sub> nM <sup>a</sup> |                  | Cambio de Magnitud <sup>b</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | WT                               | S282T            |                                 | WT                               | S282T            |                                 |
| 1b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 21,5                             | 189,2            | 8,8                             | 6,6                              | 1,6              | 0,2                             |
| 1a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 25,1                             | 253,1            | 10,1                            | 21,0                             | 5,0              | 0,2                             |
| 2a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 146,8                            | 346,1            | 2,4                             | 8,3                              | 0,6              | 0,1                             |
| 2b <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 13,3                             | 215,6            | 16,2                            | 2,6                              | 0,6              | 0,2                             |
| 3a <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 33,9                             | 117,1            | 3,5                             | 6,7                              | 1,0              | 0,2                             |
| 4a <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 35,8                             | 217,5            | 6,1                             | 6,2                              | 0,6              | 0,1                             |
| 5a <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9,91                             | 142,2            | 14,35                           | 1,9                              | 0,6              | 0,3                             |
| 6a <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 39,8                             | n/d <sup>d</sup> | -                               | 5,3                              | n/d <sup>d</sup> | -                               |
| <sup>a</sup> CE <sub>50</sub> indica el promedio de dos o más experimentos independientes<br><sup>b</sup> Cambio de magnitud para el tipo silvestre correspondiente<br><sup>c</sup> Estos replicones quiméricos portan NS5B desde los genotipos 2b, 3a, 4a; sin embargo, la secuencia en NS5A en todos estos replicones quiméricos está derivada del genotipo 1b<br><sup>d</sup> CE <sub>50</sub> no fue determinada debido a la baja razón señal/ruido |                                  |                  |                                 |                                  |                  |                                 |

Un estudio de pasajes a largo plazo en replicones GT 2a reveló que GS-7977 por sí solo muestra una mayor inhibición de WT que S282T, lo que después de quince días resultó en una población que era 92% S282T mutante. La ribavirina por sí sola suprimió S282T más que WT, lo que después de quince días resultó en una población que era 96% WT. La combinación de GS- 7977 y ribavirina también preferentemente

inhibió S282T por sobre WT, lo que después de treinta días de tratamiento resultó en una población que era 91% WT. Los resultados del estudio de pasaje se presentan en la Figura 3. (Véase también Han *et al.*, 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Poster 1078, 11 de noviembre 2012).

5 Por lo tanto, mientras que el replicón S282T ha mostrado que es capaz de conferir susceptibilidad reducida a GS-7977 *in vitro*, el replicón mutante ha mostrado una susceptibilidad aumentada a la ribavirina en comparación con el tipo silvestre, lo que sugiere que el tratamiento de la CHC con la combinación de GS-7977 y ribavirina pueden resultar en una reducción de rebrotes virales e incidencia de resistencia en  
10 comparación con la monoterapia con solo GS-7977. La hipersensibilidad de los mutantes S282T a la ribavirina puede proporcionar una ventaja adicional al tratamiento de combinación que comprende GS-7977 y ribavirina, en términos de prevenir o retrasar la aparición de mutantes S282T.

#### *Cuantificación de ARN del VHC en Estudios Clínicos en Humanos*

15 El análisis cuantitativo de ARN del VHC en ensayos clínicos se realizó utilizando el ensayo Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® HCV TaqMan® usando un sistema de extracción de ARN automático estandarizado y controles y calibradores estandarizados. El LOD establecido de ensayo fue de 15 UI/mL (definido por una tasa de aciertos del 95% con los estándares de la OMS). Los niveles de ARN del VHC se  
20 midieron utilizando muestras de suero.

La patente de EE.UU. US2010/0226885 (US 12/376, 180), que se incorpora aquí para su referencia, también divulga un método para medir si un paciente ha alcanzado un estado negativo de VHC mediante RT-PCR para medir los niveles de ARN del VHC.

#### *Regímenes de Tratamiento - Estudios clínicos P7977-0221 y PROTON*

25 En un estudio en Fase 2a, de 3 cohortes controlados con placebo (P7977-0221) se evaluó el tratamiento con GS-7977 (100 mg, 200 mg o 400 mg QD) en combinación con peginterferón y ribavirina en pacientes con VHC GT1 sin tratamiento previo durante 4 semanas, seguido de hasta un máximo de 44 semanas adicionales de

tratamiento SOC con peginterferón y ribavirina. Se observó una alta RVR (88-94%) en los tres grupos de tratamiento con GS-7977. Tras la interrupción de GS-7977, la durabilidad de la respuesta antiviral (RVS-12 y RVS-24) fue mayor en el grupo de tratamiento de 400 mg (86,7% y 80,0%, respectivamente). Las tasas de RVS-12 y RVS-24 fueron 72,2% y 83,3%, respectivamente, para los pacientes que recibieron un régimen de tratamiento de 200 mg de GS-7977, y la mayoría de los pacientes tratados con GS-7977 que no pudieron lograr una RVS recibieron una dosis de 100 mg QD de GS-7977.

El estudio PROTON de Fase 2b evaluó el tratamiento con una combinación de GS-7977, peginterferón y ribavirina a niveles de dosificación diarios de 200 mg y 400 mg de GS-7977 durante 12 semanas, seguido de hasta un máximo de 36 semanas adicionales de tratamiento SOC con peginterferón y ribavirina. Un mayor número de sujetos experimentaron rebrote viral después de la cesación del nivel de dosificación de 200 mg de GS-7977 mientras aún seguían recibiendo tratamiento con peginterferón/ribavirina, en comparación con ningún rebrote viral detectado después de la interrupción del nivel de dosificación de 400 mg de GS-7977 mientras se seguía recibiendo tratamiento con peginterferón / ribavirina.

Los estudios previos indican un aumento en la eficacia en el nivel de dosis diaria de 400 mg de GS-7977 en comparación con un nivel de dosis diaria de 200 mg.

#### *Regímenes de tratamiento- Estudio clínico ELECTRON*

El estudio clínico ELECTRON de fase 2 aún en curso evaluó 400 mg QD de GS-7977 durante 8 o 12 semanas en combinación con o sin ribavirina y/o peginterferón en sujetos con infección por VHC GT1, GT2 o GT3. Los datos preliminares demuestran una RVS-12 del 100% para los pacientes con VHC GT2 o GT3 sin tratamiento previo tratados con una combinación de GS-7977 y ribavirina, independientemente de la presencia de peginterferón, así como una RVS-12 de 84% para los pacientes con VHC GT1 sin tratamiento previo que recibieron un tratamiento de combinación con GS-7977 y ribavirina. En comparación, sólo el 60% de los pacientes con VHC GT2/GT3 sin tratamiento previo que recibieron monoterapia con GS-7977 consiguió una RVS-12.

La parte 1 del ensayo ELECTRON evaluó regímenes de 12 semanas de 400 mg QD de GS-7977 en combinación sólo con ribavirina (RBV) (1.000/12.000 mg BID en función del peso) y, en grupos separados, con duraciones abreviadas de peginterferón durante 4, 8 o 12 semanas en pacientes con VHC GT2 o GT3 sin tratamiento previo:

- 5        Grupo 1: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (1.000/1.200 mg BID) durante 12 semanas (sin peginterferón) (GT2/GT3 sin tratamiento previo);y

Grupos 2, 3, 4: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (1.000/1.200 mg BID) durante 12 semanas y PEG (180 µg semanales) sólo semanas 1-4/ PEG (180 µg semanales) sólo semanas 1-8/PEG (180 µg semanales) semanas 1-12 (GT2/GT3 sin tratamiento previo).

- 10       En la parte 2 de la prueba ELECTRON, se enrolaron 30 pacientes adicionales en los regímenes exploratorios de monoterapia con GS-7977 y duraciones abreviadas de la terapia total con la combinación de GS-7977, RBV y PEG:

Grupo 5: Monoterapia con GS-7977 (400 mg QD) durante 12 semanas (GT2/GT3 sin tratamiento previo);

- 15       Grupo 6: GS-7977 (400 mg QD) con PEG (180 µg semanales) y RBV (1.000/1.200 mg BID) durante 8 semanas (GT2/GT3 sin tratamiento previo); y

Grupo 7: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (1.000/1.200 mg BID) durante 12 semanas (GT1, respondedores nulos).

- 20       En la Parte 3 de la prueba ELECTRON, se exploraron dos regímenes adicionales libres de peginterferón en el tratamiento de pacientes con VHC GT1 sin tratamiento previo y pacientes con VHC GT2 o VHC GT3 tratados previamente:

Grupo 8: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (1.000/1.200 mg BID) durante 12 semanas (GT1 sin tratamiento previo); y

- 25       Grupo 9: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (1.000/1.200 mg BID) durante 12 semanas (GT2/GT3 con tratamiento previo).

En la Parte 4 de la prueba ELECTRON, se añadió otros dos regímenes libres de peginterferón:

Grupo 10: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (1.000/1.200 mg BID) durante 8 semanas (GT2/GT3 sin tratamiento previo); y

5 Grupo 11: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (800 mg BID) durante 12 semanas (GT2/GT3 sin tratamiento previo).

Los respondedores nulos fueron definidos como los pacientes con un descenso  $<2 \log_{10}$  UI/mL respecto al ARN del VHC basal después de al menos 12 semanas de tratamiento con peginterferón y ribavirina.

10 Los pacientes con tratamiento previo se definieron como aquellos que tenían alguna de las siguientes respuestas después de al menos 12 semanas de tratamiento con peginterferón y ribavirina: (1) descenso  $<2 \log_{10}$  UI/mL respecto al ARN del VHC basal, (2) reducción  $\geq \log_{10}$  UI/mL en el ARN del VHC, pero el ARN del VHC  $>$  límite de cuantificación (“LOQ”) al final de la tratamiento, y (3) el ARN del VHC  $<$  LOQ al  
15 final del tratamiento, pero ARN del VHC posterior  $>$  LOQ (pacientes con recaída).

Los resultados preliminares del ensayo ELECTRON se presentan a continuación.

Los datos demográficos y de población de los pacientes de los Grupos 1-9 de ELECTRON se resumen continuación en las **Tablas 8A y 8B**.

**TABLA 8A: Datos Demográficos de los Pacientes de ELECTRON (Grupos 1-5)**

|                                                            | GS-7977<br>RBV<br>SIN PEG      | GS-7977<br>RBV<br>4 sem, PEG | GS-7977<br>RBV<br>8 sem, PEG | GS-7977<br>RBV<br>12 sem, PEG | GS-7977<br>SIN RBV<br>SIN PEG |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                            | GT2/GT3 sin tratamiento previo |                              |                              |                               |                               |
|                                                            | (Grupo 1)                      | (Grupos 2, 3, 4)             |                              |                               | (Grupo 5)                     |
| Número (N)                                                 | 10                             | 9                            | 10                           | 11                            | 10                            |
| Hombres (n/%)                                              | 8 (80)                         | 5 (56)                       | 5 (50)                       | 9 (82)                        | 4 (40)                        |
| Raza (Caucásica, %)                                        | 7 (70)                         | 4 (44)                       | 8 (80)                       | 8 (73)                        | 7 (70)                        |
| Edad (Promedio, rango)                                     | 47<br>(35-53)                  | 47<br>(29-66)                | 49<br>(29-66)                | 46<br>(22-57)                 | 43<br>(22-57)                 |
| IMC (Promedio, rango)<br>( kg/m <sup>2</sup> )             | 28<br>(23,7-35,7)              | 26<br>(21,3-32,2)            | 25<br>(18,1-32,5)            | 24<br>(20,8-28,4)             | 26<br>(18,2-39,4)             |
| ARN de VHC<br>(Promedio, SD)<br>( log <sub>10</sub> UI/mL) | 6,7 (0,42)                     | 6,6 (0,52)                   | 6,4 (0,57)                   | 6,3 (0,76)                    | 56,7 (0,89)                   |

|                                |                  |                  |                  |                  |                  |
|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| ARN de VHC<br>(Mediana, rango) | 6,7<br>(6,6-7,3) | 6,6<br>(5,8-7,3) | 6,4<br>(5,1-7,0) | 6,4<br>(5,2-7,1) | 5,7<br>(4,6-7,3) |
| VHC GT-2:GT-3                  | 4:6              | 3:6              | 4:6              | 4:7              | 3:7              |
| IL28B CC/CT/TT                 | 5/4/1            | 4/4/1            | 4/4/2            | 4/5/2            | 2/6/2            |
| IL28B CC (n, %)                | 5(50)            | 4(44)            | 4(40)            | 4(36)            | 2 (20)           |

**Tabla 8B: Datos Demográficos de los Pacientes de ELECTRON (Grupos 6-9)**

|                                                        | GS-7977<br>RBV<br>PEG<br>8 sem,         | GS-7977<br>RBV<br>SIN PEG<br>12 sem, | GS-7977<br>RBV<br>SIN PEG<br>12 sem, | GS-7977<br>RBV<br>SIN PEG<br>12 sem,    |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                        | GT2/GT3<br>Sin<br>tratamiento<br>previo | GT1<br>Respondedor<br>nulo           | GT1<br>Sin<br>tratamiento<br>previo  | GT2/GT3<br>Con<br>tratamiento<br>previo |
|                                                        | (Grupo 6)                               | (Grupo 7)                            | (Grupo 8)                            | (Grupo 9)                               |
| Número (N)                                             | 10                                      | 10                                   | 25                                   | 25                                      |
| Hombres (n/%)                                          | 50                                      | 70                                   | 60                                   | 76                                      |
| Raza (Caucásica, %)                                    | 70                                      | 90                                   | 80                                   | 68                                      |
| IMC (Promedio, rango)                                  | 24,8<br>(21-34,9)                       | 28,1<br>(19,5-35,7)                  | 25,6<br>(19,3-37,6)                  | 26,8<br>(19,2-40,0)                     |
| ARN de VHC (Promedio, SD)<br>(log <sub>10</sub> UI/mL) | 6,1<br>(4,3-7,3)                        | 6,8<br>(5,6-7,5)                     | 6,1<br>(4,4-7,2)                     | 6,5<br>(4,8-7,7)                        |
| GT 1a (%)                                              | n/d                                     | 90                                   | 88                                   | n/d                                     |
| GT 3 (%)                                               | 100                                     | n/d                                  | n/d                                  | 76                                      |
| IL28B CC/CT/TT                                         | 3/6/1                                   | 2/5/3                                | 11/12/2                              | 11/12/2                                 |
| IL28B CC (n, %)                                        | 3 (30)                                  | 2 (20)                               | 11 (44)                              | 11 (44)                                 |

- 5 Un resumen de los resultados de los pacientes de los Grupos 1-5 con VHC GT2/GT3 sin tratamiento previo, en relación con el porcentaje de pacientes que tienen una cantidad de ARN del VHC por debajo de los límites de detección (LOD) se proporciona en la Tabla 9.

**TABLA 9: Resultados de Pacientes de los Grupos 1-5 de ELECTRON**

| Tiempo<br>(sem.) | GS-7977<br>RBV<br>SIN PEG |       | GS-7977<br>RBV<br>4 sem. PEG |       | GS-7977<br>RBV<br>8 sem PEG <sup>a</sup> |       | GS-7977<br>RBV<br>12 sem. PEG <sup>a</sup> |       | GS-7977<br>SIN RBV<br>SIN PEG |       |
|------------------|---------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------------------|-------|--------------------------------------------|-------|-------------------------------|-------|
|                  | (Grupo 1)                 |       | (Grupos 2,3,4)               |       |                                          |       |                                            |       | (Grupo 5)                     |       |
|                  | n/N                       | %<LOD | n/N                          | %<LOD | n/N                                      | %<LOD | n/N                                        | %<LOD | n/N                           | %<LOD |
| 0                | 0/10                      | 0     | 0/9                          | 0     | 0/10                                     | 0     | 0/11                                       | 0     | 10/0                          | 0     |
| 4                | 10/10                     | 100   | 9/9                          | 100   | 10/10                                    | 100   | 11/11                                      | 100   | 10/10                         | 100   |
| 8                | 10/10                     | 100   | 9/9                          | 100   | 10/10                                    | 100   | 11/11                                      | 100   | 10/10                         | 100   |
| 12               | 10/10                     | 100   | 9/9                          | 100   | 10/10                                    | 100   | 11/11                                      | 100   | 10/10                         | 100   |
| RVS-4            | 10/10                     | 100   | 9/9                          | 100   | 10/10                                    | 100   | 11/11                                      | 100   | 6/10                          | 60    |
| RVS-8            | 10/10                     | 100   | 9/9                          | 100   | 10/10                                    | 100   | 11/11                                      | 100   | 6/10                          | 60    |
| RVS-12           | 10/10                     | 100   | 9/9                          | 100   | 10/10                                    | 100   | 11/11                                      | 100   | 6/10                          | 60    |

|        |       |     |     |     |       |     |       |     |      |    |
|--------|-------|-----|-----|-----|-------|-----|-------|-----|------|----|
| RVS-24 | 10/10 | 100 | 9/9 | 100 | 10/10 | 100 | 11/11 | 100 | 6/10 | 60 |
|--------|-------|-----|-----|-----|-------|-----|-------|-----|------|----|

De la **Tabla 9** se puede observar que todos los pacientes VHC GT2 y GT3 sin tratamiento previo tratados con GS-7977 y RBV durante 12 semanas (Grupos 1-4) presentan una cantidad indetectable de ARN del VHC durante todo el período de tratamiento (con o sin PEG). Todos estos pacientes tratados con una combinación de GS-7977 y RBV (con o sin PEG) no tenían ninguna cantidad detectable de ARN del VHC a las 12 semanas y a las 24 semanas después de finalizado el tratamiento.

La **Tabla 9** también revela que todos los pacientes con VHC GT2/GT3 sin tratamiento previo que recibieron 12 semanas de GS-7977 (400 mg QD) en monoterapia (Grupo 5) no presentaron ninguna cantidad detectable de ARN del VHC durante todo el período de tratamiento. Sin embargo, sólo el 60% de los pacientes que recibieron monoterapia con GS-7977 consiguió RVS-12 y RVS-24.

Al comparar el Grupo 1 (GS-7977 + RBV) con el Grupo 5 (monoterapia con GS-7977), la combinación de GS-7977 y ribavirina parece proporcionar un aumento sinérgico de las tasas de RVS-4, RVS-8, RVS-12 y RVS-24, dado que se ha reportado que la ribavirina por sí sola tiene poco o ningún efecto en los niveles de ARN del VHC.

La **Tabla 10** proporciona los valores promedios de ARN del VHC ( $\log_{10}$  UI/mL) de los pacientes con VHC GT2/GT3 sin tratamiento previo (N = 10) durante el tiempo de tratamiento (12 semanas) hasta 12 semanas después del tratamiento (S24) en pacientes que recibieron una combinación de 400 mg QD de GS-7977 y 1.000/1.200 mg BID (en función del peso) de RBV (Grupo 1). La **Tabla 10** también proporciona los valores promedios de ARN del VHC ( $\log_{10}$  IU / mL) de los pacientes con VHC GT2/GT3 sin tratamiento previo (N = 10) durante el tiempo del tratamiento (12 semanas) en pacientes que recibieron un régimen de 12 semanas solo de 400 mg QD de GS-7977 (Grupo 5). Los términos “D1 (6 hr)” y “D1 (12 hr)” se refieren a las mediciones registradas realizadas a las 6 horas y 12 horas, respectivamente, en el día 1 después de la dosificación del día 1. Los datos presentados en la **Tabla 10** también se ilustran en la Figura 1.

**TABLA 10: Valores de ARN del VHC ( $\log_{10}$  UI/mL) de los Grupos 1 y 5 de ELECTRON**

| Tiempo                                                              | ARN del VHC ( $\log_{10}$ UI/mL) |                                 |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
|                                                                     | GS-7977<br>RBV<br>(Grupo 1)      | GS-7977<br>SIN RBV<br>(Grupo 5) |
| T=0 <sup>a</sup>                                                    | 6,79                             | 6,08                            |
| D1                                                                  | 6,67                             | 5,74                            |
| D1 (6 hr) <sup>b</sup>                                              | 6,65                             | 5,63                            |
| D1 (12 hr) <sup>c</sup>                                             | 5,86                             | 4,98                            |
| D2                                                                  | 4,50                             | 3,75                            |
| D3                                                                  | 3,41                             | 2,62                            |
| S1                                                                  | 2,16                             | 1,56                            |
| S2                                                                  | 1,36                             | 1,22                            |
| S3                                                                  | 1,18                             | 1,15                            |
| S4                                                                  | 1,15                             | 1,15                            |
| S5                                                                  | 1,15                             | 1,15                            |
| S6                                                                  | 1,15                             | 1,15                            |
| S7                                                                  | 1,15                             | 1,15                            |
| S8                                                                  | 1,15                             | 1,15                            |
| S9                                                                  | 1,15                             | 1,15                            |
| S10                                                                 | 1,15                             | 1,15                            |
| S11                                                                 | 1,15                             | 1,15                            |
| S12                                                                 | 1,15                             | 1,15                            |
| S14                                                                 | 1,15                             | 1,66                            |
| S16                                                                 | 1,15                             | 2,95                            |
| S20                                                                 | 1,15                             | 3,12                            |
| S24                                                                 | 1,15                             | 3,17                            |
| <sup>a</sup> Valores Iniciales de Selección de Pacientes            |                                  |                                 |
| <sup>b</sup> Resultados del día 1, 6 hrs después de dosificación    |                                  |                                 |
| <sup>c</sup> Resultados del día 1, 12 horas después de dosificación |                                  |                                 |

Los datos en la **Tabla 10** y la Figura 1 muestran claramente que el tratamiento de los pacientes con VHC GT2/GT3 sin tratamiento previo, con una combinación de GS-7977 y RBV (en las cantidades indicadas anteriormente) da como resultado niveles promedios de ARN del VHC por debajo del límite de detección durante las semanas 4-12 del período de tratamiento, así como también de RVS-12. Estos datos también muestran que en los pacientes que recibieron monoterapia GS-7977 el valor promedio de ARN del VHC está por debajo del límite de detección durante semanas 3-12 del período de tratamiento. Sin embargo, la **Tabla 10** y la Figura 1 ilustran también que los pacientes que recibieron una combinación de GS-7977 y ribavirina durante 12 semanas (Grupo 1) mantienen niveles promedios de ARN de VHC bajos durante las 12 semanas posteriores a la cesación del tratamiento en comparación con los pacientes que recibieron monoterapia con GS -7977 (Grupo 5).

Estos resultados demuestran que la combinación de GS-7977 y ribavirina es ventajosa, ya que los pacientes pueden ser tratados para combatir el VHC sin recibir tratamiento con peginterferón y lograr una alta tasa de RVS-12.

En la **Tabla 11** se muestra un resumen de los resultados preliminares de los  
5 pacientes en las nueve cohortes completamente informados del ensayo ELECTRON en relación con el porcentaje de pacientes que tienen una cantidad de ARN del VHC por debajo de los límites de detección (LOD).

**TABLA 11: Resultado de los Pacientes de los Grupos 1-9 de ELECTRON**

| Tiempo (sem.) | Genotipo 2/3 sin tratamiento previo               |                                                     |                                                       |                                              | Genotipo 1 Respondedores Nulos                    | Genotipo 1                                        | Genotipo 2/3 con tratamiento previo               |
|---------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|               | GS-7977 RBV SIN PEG 12 sem. (Grupo1) (N=10) n (%) | GS-7977 RBV PEG 12 sem. (Grupo2, 3, 4) (N=30) n (%) | GS-7977 SIN RBV SIN PEG 12 sem. (Grupo5) (N=10) n (%) | GS-7977 RBV PEG 8 sem. (Grupo6) (N=10) n (%) | GS-7977 RBV SIN PEG 12 sem. (Grupo7) (N=10) n (%) | GS-7977 RBV SIN PEG 12 sem. (Grupo8) (N=25) n (%) | GS-7977 RBV SIN PEG 12 sem. (Grupo9) (N=25) n (%) |
| 0             | 0                                                 | 0                                                   | 0                                                     | 0                                            | 0                                                 | 0                                                 | 0                                                 |
| 1             | 2(20)                                             | 8 (27)                                              | 5 (50)                                                | 6(60)                                        | 1 (10)                                            | 8 (32)                                            | 8(32)                                             |
| 2             | 8(80)                                             | 23(77)                                              | 8(80)                                                 | 10 (100)                                     | 7(70)                                             | 17(68)                                            | 21 (84)                                           |
| 3             | 9(90)                                             | 25(83)                                              | 10 (100)                                              | 10 (100)                                     | 10 (100)                                          | 22 (88)                                           | 25 (100)                                          |
| 4             | 10 (100)                                          | 30 (100)                                            | 10 (100)                                              | 10 (100)                                     | 10 (100)                                          | 25 (100)                                          | 25 (100)                                          |
| 8             | 10 (100)                                          | 30 (100)                                            | 10 (100)                                              | n/d                                          | 10 (100)                                          | 25 (100)                                          | 25 (100)                                          |
| 12            | 10 (100)                                          | 30 (100)                                            | 10 (100)                                              | 10 (100)                                     | 10 (100)                                          | 25 (100)                                          | 25 (100)                                          |
| RVS-4         | 10 (100)                                          | 30 (100)                                            | 6(60)                                                 | 10 (100)                                     | 1 (10)                                            | 22 (88)                                           | 19 (76)                                           |
| RVS-12        | 10 (100)                                          | 30 (100)                                            | 6(60)                                                 | 10 (100)                                     | 1 (10)                                            | 21 (84)                                           | 17 (68)                                           |

10 Los datos de la **Tabla 11** demuestran una tasa de RVS-12 de 100% para los  
pacientes con VHC GT2/GT3 sin tratamiento previo (Grupos 1-4, 6) cuando son  
tratados con una combinación de GS-7977 (400 mg QD) y RBV, independientemente  
de la presencia de peginterferón. Los datos de la **Tabla 11** también demuestran una tasa  
de RVS-12 de 84% para los pacientes con VHC GT1 (Grupo 8) tratados con una  
15 combinación de GS-7977 y RBV en ausencia de peginterferón. Por el contrario, la  
monoterapia con GS-7977 (Grupo 5) para pacientes GT2/GT3 sin tratamiento previo  
produjo una tasa de RVS-12 de 60%.

Todos los pacientes enrolados en el Grupo 10 (8 semanas de terapia de combinación de GS-7977 + ribavirina en sujetos con VHC GT2/GT3 sin tratamiento previo) lograron una respuesta virológica rápida, y no hubo interrupciones o rebrotes durante el tratamiento.

- 5 El tratar a un sujeto infectado con VHC mediante la administración de una cantidad efectiva de GS-7977, ya sea solo o en combinación con un cantidad efectiva de RBV, significa que los efectos secundarios normalmente asociados con el peginterferón pueden ser evitados. La **Tabla 12** presenta los eventos adversos reportados en al menos un 15% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento de los Grupos 1-9 de
- 10 ELECTRON.

**TABLA 12: Eventos Adversos en Grupos 1-9 de ELECTRON Reportados en al menos el 15% de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento**

| Evento Adverso                                                  | GS-7977<br>RBV<br>SIN PEG<br>12 sem.<br>N = 70<br>(Grupos 1, 7, 8, 9) | GS-7977<br>RBV<br>PEG<br>12 sem.<br>N = 30<br>(Grupos 2, 3, 4) | GS-7977<br>SIN RBV<br>SIN PEG<br>12 sem.<br>N = 10<br>(Grupo 5) | GS-7977<br>RBV<br>PEG<br>8 sem.<br>N = 10<br>(Grupo 6) |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| ≥1 AE: n (%)                                                    | 69 (99)                                                               | 30 (100)                                                       | 10 (100)                                                        | 10 (100)                                               |
| Trastornos del Sistema Linfático y Sangre                       | 10 (14)                                                               | 10 (33)                                                        | 0                                                               | 3 (30)                                                 |
| Anemia                                                          | 3 (4)                                                                 | 5 (17)                                                         | 0                                                               | 3 (30)                                                 |
| Trastornos Gastrointestinales                                   | 32 (46)                                                               | 17 (57)                                                        | 8 (80)                                                          | 7 (70)                                                 |
| Nausea                                                          | 18 (26)                                                               | 9 (30)                                                         | 3 (30)                                                          | 2 (20)                                                 |
| Diarrea                                                         | 10 (14)                                                               | 4 (13)                                                         | 0                                                               | 3 (30)                                                 |
| Dolor Abdominal                                                 | 1 (1)                                                                 | 1 (3)                                                          | 0                                                               | 2 (20)                                                 |
| Flatulencia                                                     | 1 (1)                                                                 | 0                                                              | 0                                                               | 2 (20)                                                 |
| Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración | 43 (61)                                                               | 22 (73)                                                        | 8 (80)                                                          | 10 (100)                                               |
| Fatiga                                                          | 27 (39)                                                               | 11 (37)                                                        | 3 (30)                                                          | 7 (70)                                                 |
| Irritabilidad                                                   | 8 (11)                                                                | 5 (17)                                                         | 1 (10)                                                          | 2 (20)                                                 |
| Pirexia                                                         | 1 (1)                                                                 | 4 (13)                                                         | 0                                                               | 5 (50)                                                 |
| Dolor                                                           | 1 (1)                                                                 | 2 (7)                                                          | 0                                                               | 2 (20)                                                 |
| Escalofríos                                                     | 0                                                                     | 2 (7)                                                          | 0                                                               | 2 (20)                                                 |
| Eritema en el Sitio de Inyección                                | 0                                                                     | 1 (3)                                                          | 0                                                               | 2 (20)                                                 |
| Dolor Axilar                                                    | 0                                                                     | 0                                                              | 2 (20)                                                          | 0                                                      |
| Infecciones e Infestaciones                                     | 33 (47)                                                               | 12 (40)                                                        | 5 (50)                                                          | 6 (60)                                                 |
| Infecciones del Tracto Respiratorio Superior                    | 11 (16)                                                               | 3 (10)                                                         | 2 (20)                                                          | 1 (10)                                                 |
| Trastornos Nutricionales y Metabólicos                          | 5 (7)                                                                 | 11 (37)                                                        | 0                                                               | 50 (50)                                                |
| Disminución del Apetito                                         | 4 (6)                                                                 | 5 (17)                                                         | 0                                                               | 50 (50)                                                |
| Trastornos del Tejido Conectivo y Osteomusculares               | 23 (33)                                                               | 19 (63)                                                        | 2 (20)                                                          | 7 (70)                                                 |
| Mialgia                                                         | 10 (14)                                                               | 9 (30)                                                         | 1 (10)                                                          | 40 (40)                                                |
| Dolor de Espalda                                                | 3 (4)                                                                 | 4 (13)                                                         | 1 (10)                                                          | 2 (20)                                                 |

|                                                      |         |         |        |        |
|------------------------------------------------------|---------|---------|--------|--------|
| Artralgia                                            | 4 (6)   | 5 (17)  | 0      | 1 (10) |
| Trastornos del Sistema Nervioso                      | 40 (57) | 26 (87) | 9 (90) | 7 (70) |
| Dolor de Cabeza                                      | 28 (40) | 24 (80) | 8 (80) | 6 (60) |
| Mareo                                                | 7 (10)  | 9 (30)  | 2 (20) | 1 (10) |
| Mareo Postural                                       | 0       | 0       | 0      | 2 (20) |
| Trastornos Psiquiátricos                             | 26 (37) | 23 (77) | 6 (60) | 5 (50) |
| Insomnio                                             | 15 (21) | 16 (53) | 6 (60) | 1 (10) |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino | 18 (26) | 15 (50) | 3 (30) | 5 (50) |
| Dolor Orofaringeo                                    | 5 (7)   | 3 (10)  | 2 (20) | 1 (10) |
| Disnea                                               | 2 (3)   | 5 (17)  | 0      | 1 (10) |
| Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo            | 31 (44) | 25 (83) | 3 (30) | 8 (80) |
| Erupción                                             | 16 (23) | 9 (30)  | 1 (10) | 5 (50) |
| Prurito                                              | 4 (6)   | 8 (27)  | 0      | 2 (20) |
| Piel Seca                                            | 7 (10)  | 5 (17)  | 0      | 2 (20) |
| Alopecia                                             | 0       | 5 (17)  | 0      | 1 (10) |

Los datos de la **Tabla 12** revelan que se reportaron tasas de incidencia inferiores (%) para una serie de tipos de eventos adversos en los regímenes de tratamiento que involucran la combinación de GS-7977 y ribavirina (Grupos 1, 7, 8, 9) en comparación con los regímenes de tratamiento que involucran también peginterferón (Grupos 2, 3, 4). Por ejemplo, se reportó tasa reducidas de los siguientes eventos adversos en los regímenes de tratamiento libres de interferón que combinan GS-7977 y ribavirina: trastornos de la sangre y sistema linfático (incluyendo anemia); dolor y escalofríos; trastornos nutricionales y metabólicos (incluyendo la disminución del apetito); trastornos del tejido conectivo y osteomusculares (incluyendo mialgia, dolor de espalda y artralgia); trastornos del sistema nervioso (incluido el dolor de cabeza y mareos); trastornos psiquiátricos (incluyendo insomnio); trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino (incluyendo disnea); y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (incluyendo prurito, sequedad de piel y alopecia). Los datos de la **Tabla 13**, a continuación, revelan frecuencias reducidas de anormalidades hematológicas grado 3 y grado 4 en los Grupos 1,5, 7, 8 y 9 libres de interferón en comparación con los Grupos 2, 3, 4 y 6 que reciben regímenes de tratamiento con peginterferón:

**TABLA 13: Anormalidades Hematológicas Grado 3/4 Reportadas en los Grupos 1-9 de ELECTRON**

| Anormalidades de Laboratorio | GS-7977<br>RBV<br>SIN PEG<br>12 sem.<br>(Grupo 1)<br>(N=10)<br>n (%) | GS-7977<br>RBV<br>PEG<br>12 sem.<br>(Grupo 2,<br>3, 4)<br>(N=30) | GS-7977<br>SIN RBV<br>SIN PEG<br>12 sem.<br>(Grupo 5)<br>(N=10)<br>n (%) | GS-7977<br>RBV<br>PEG<br>8 sem.<br>(Grupo 6)<br>(N=10)<br>n (%) | GS-7977<br>RBV<br>SIN PEG<br>12 sem.<br>(Grupo 7)<br>(N=10)<br>n (%) | GS-7977<br>RBV<br>SIN PEG<br>12 sem.<br>(Grupo 8)<br>(N=25)<br>n (%) | GS-7977<br>RBV<br>SIN PEG<br>12 sem.<br>(Grupo 9)<br>(N=25)<br>n (%) |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|

|                          |        | n (%)  |        |        |        |       |   |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|---|
| Alanina Aminotransferasa |        |        |        |        |        |       |   |
| Grado 3                  | 0      | 1 (3)  | 0      | 0      | 0      | 1 (4) | 0 |
| Hemoglobina              |        |        |        |        |        |       |   |
| Grado 3                  | 0      | 1 (3)  | 0      | 1 (10) | 1 (10) | 0     | 0 |
| Linfocitos               |        |        |        |        |        |       |   |
| Grado 3                  | 0      | 3 (10) | 0      | 0      | 0      | 0     | 0 |
| Grado 4                  | 0      | 0      | 1 (10) | 0      | 0      | 1 (4) | 0 |
| Neutropenia              |        |        |        |        |        |       |   |
| Grado 3                  | 0      | 5 (17) | 0      | 2 (20) | 0      | 0     | 0 |
| Grado 4                  | 0      | 5 (17) | 0      | 0      | 0      | 0     | 0 |
| Leucocitos               |        |        |        |        |        |       |   |
| Grado 3                  | 0      | 6 (20) | 0      | 0      | 0      | 0     | 0 |
| INR                      |        |        |        |        |        |       |   |
| Grado 3                  | 1 (10) | 0      | 0      | 0      | 1 (10) | 0     | 0 |

- Resultados adicionales, no mostrados en el presente documento, muestran una rápida normalización de los niveles de ALT en todos los pacientes de los Grupos 1-5 de ELECTRON durante el período de tratamiento (12 semanas), y en la medida de los
- 5 datos disponibles, por periodos después de finalizado el período de tratamiento.

#### *Resistencia a GS-7977 en Estudios Clínicos en Humanos*

- Hasta la fecha, no se ha observado ningún rebrote virológico durante el tratamiento con GS-7977, lo que sugiere una alta barrera a la resistencia. A lo largo de los estudios clínicos Fase 2 en humanos P7977-0221, PROTON, ELECTRON (Grupos 1-9) y
- 10 ATOMIC de regímenes de tratamiento que involucran GS-7977 solo o en combinación con ribavirina y/o peginterferón, 53 de los 621 pacientes experimentaron una recaída viral después del cese del tratamiento que contenía 7977-GS. La secuenciación poblacional de las muestras de recaída viral demostró que S282T se detectó en sólo uno de los 53 pacientes con GT2b, el que presentó una recaída 4 semanas después
- 15 terminadas las 12 semanas de monoterapia con GS-7977. La secuenciación profunda reveló un 99% de S282T en este paciente con GT2b al momento de la recaída. El análisis fenotípico clonal y poblacional demostró que la muestra de GT2b que contenía S282T era 8 a 13 veces menos susceptibles a GS-7977 en comparación con el correspondiente virus de referencia. En el caso de los otros 52 pacientes que
- 20 experimentaron una recaída, la secuenciación profunda en la referencia y recaída no mostró S282T ni tampoco se identificó ninguna mutación específica de NS5B en otros residuos mediante secuenciación profunda o poblacional como asociada con la resistencia a GS-7977. (Véase también Svarovskaia *et al.*, 63rd Annual Meeting of the

American Association for the Study of Liver Diseases, Póster 753, 11 de noviembre 2012).

Lo anterior ilustra que GS-7977 tiene una alta barrera de resistencia. Notablemente la mutación S282T no se ha observado en ningún paciente que recibió un régimen de  
5 tratamiento que combina GS-7977 y ribavirina.

*Concordancia de RVS-4 con RVS-12 y RVS-24 para los Regímenes de Tratamiento que Combinan GS-7977 con Ribavirina y Opcionalmente Peginterferón*

Florian *et al.* han reportado que la RVS-12 y RVS-24 fueron concordantes a lo largo de una gran base de datos poblacionales de ensayos clínicos de VHC que incluyen  
10 ensayos que involucran un tratamiento de combinación de peginterferón/ribavirina y regímenes de tratamiento que combinan peginterferón, ribavirina y telaprevir o boceprevir, en los que la RVS-12 tiene un valor predictivo positivo de 98% para la RVS-24. (Florian *et al.*, AASLD 2011, Abstract LB-28, véase también Martinot-Peignoux *et al.*, Hepatology (2010) 51 (4):1122-1126)

15 Se evaluaron los datos de VHC en pacientes GT1, GT2 y GT3 sin tratamiento previo en los estudios Fase 2 PROTON, ELECTRON y ATOMIC que recibieron por lo menos 12 semanas de tratamiento con GS-7977, ya sea solo o en combinación con ribavirina y opcionalmente peginterferón. Sólo se incluyeron en el análisis los pacientes tratados durante al menos 12 semanas con 400 mg de GS-7977 que tenía datos de RVS-  
20 4 y RVS-12 o RVS-4 y RVS-24 (259 de 596 pacientes). El análisis encontró 99-100% de concordancia entre la RVS-4 y tanto la RVS-12 como la RVS-24 en todos los regímenes de pacientes que lograron una RVS-4 y para los cuales se disponía de datos posteriores a la semana 12 de tratamiento. Estos resultados muestran que la RVS-4 es altamente concordante con las RVS-12 y RVS-24 en los pacientes con VHC GT1, GT2  
25 y GT3 tratados con 400 mg de GS-7977 y ribavirina, y opcionalmente con peginterferón. (Lawitz *et al.*, GS- 7977 Phase 2 Trials: Concordance of SVR4 with SVR12 and SVR24 in HCV Genotypes 1-3, EASL (18 a 22 abril 2012)).

Lo anterior sugiere que los datos de RVS presentados en el presente documento pueden tener valor predictivo para las tasas de RVS a más largo plazo, las que incluyen RVS-24, RVS-36 y RVS-48.

5 Las composiciones y formas de dosificación unitaria que comprenden GS-7977 divulgadas en el presente documento proporcionan una buena estabilidad a la humedad y degradación, así como perfiles de disolución y disgregación deseables. Ellas pueden ser utilizadas para tratar la infección por VHC opcionalmente en combinación con ribavirina, peginterferón o cualquier otro agente antiviral.

10 Además, los datos anteriores ilustran que GS-7977 administrado en combinación con ribavirina (con o sin peginterferón) provocó una rápida disminución en el ARN del VHC y el término de la respuesta al tratamiento (EOTR) en pacientes con VHC GT1, GT2 y GT3. No se observó rebrote viral durante el curso del tratamiento con GS-7977, incluyendo cuando se combinó con ribavirina y, opcionalmente con peginterferón. La RVS-12 fue de 100% en los pacientes con VHC GT2 y GT3 sin tratamiento previo que  
15 recibieron una combinación de GS-7977 y ribavirina durante 12 semanas y de 84% en los pacientes con VHC GT1 sin tratamiento previo que recibieron una combinación de GS-7977 y ribavirina durante 12 semanas, en comparación con una RVS-12 de 60% en los pacientes con VHC GT2 y GT3 sin tratamiento previo que recibieron GS-7977 solo. Dado que la ribavirina por sí sola ha demostrado tener poco o ningún efecto sobre  
20 los niveles de ARN del VHC en ensayos clínicos en humanos, los datos clínicos e *in vitro* anteriores demuestran que la combinación de GS-7977 y ribavirina produce una reducción sinérgica en los niveles de ARN del VHC.

Además, los grupos de tratamiento en el ensayo ELECTRON que recibieron GS-7977 en combinación con ribavirina, en comparación con los grupos de tratamiento que  
25 también recibieron peginterferón, reportaron una menor incidencia de efectos secundarios, lo que sugiere que el tratamiento libre de interferón con una combinación de GS-7977 y ribavirina pueden ofrecer ventajas sobre los regímenes de tratamiento que involucran peginterferón.

Aún más, los resultados *in vitro* muestran que los replicones de VHC con la  
30 mutación S282T, que muestran susceptibilidad reducida a GS-7977, muestran una

susceptibilidad aumentada a ribavirina, lo que sugiere que la combinación de GS-7977 y ribavirina puede proporcionar un régimen de tratamiento que resulte en tasas de resistencia reducidas en comparación con la monoterapia con GS-7977. Hasta el momento, no se ha observado la mutación S282T en un paciente que recibe una terapia de combinación de GS-7977 y ribavirina, en comparación con la observación de la mutación en un paciente que recibe monoterapia de GS-7977.

La capacidad de proporcionar una terapia efectiva sin peginterferón de acuerdo con los métodos descrito en el presente documento tiene el potencial de mejorar significativamente las opciones terapéuticas para los individuos que viven con una infección por VHC.

La descripción anterior de la presente invención proporciona ilustración y descripción, pero no está destinada a ser exhaustiva o limitar la invención a la precisamente divulgada. A la luz de las enseñanzas anteriores son posibles modificaciones y variaciones o éstas se pueden conseguir con la práctica de la invención.

## REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Una composición farmacéutica que comprende:
  - a) alrededor de 25% hasta alrededor de 35% p/p de GS-7977; y
  - 5 b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende alrededor de 30% hasta alrededor de 35% p/p de GS-7977.
3. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende alrededor de 30% p/p de GS-7977.
- 10 4. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende alrededor de 33% p/p de GS-7977.
5. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende GS-7977 cristalino.
6. La composición según la reivindicación 5, en donde el GS-7977 cristalino tiene  
15 reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de:
  - (1) 5,2; 7,5; 9,6; 16,7; 18,3 y 22,2;
  - (2) 5,0; 7,3; 9,4 y 18,1;
  - (3) 4,9; 6,9; 9,8; 19,8; 20,6; 24,7 y 26,1;
  - (4) 6,9; 9,8; 19,7; 20,6 y 24,6;
  - 20 (5) 5,0; 6,8; 19,9; 20,6; 20,9; y 24,9;

(6) 5,2; 6,6; 7,1; 15,7; 19,1 y 25,0; o

(7) 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8; y  
23,3.

7. La composición según la reivindicación 6, en donde el GS-7977 cristalino tiene  
5 reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de:

(1) 5,0; 7,3; 9,4 y 18,1; o

(2) 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8; y  
23,3.

8. La composición según la reivindicación 5, en donde el GS-7977 cristalino tiene  
10 tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de:

(1) 5,0 y 7,3; o

(2) 6,1 y 12,7.

9. La composición según la reivindicación 1, en donde el al menos un  
excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos uno de un diluyente, un  
15 disgregante, un deslizante y un lubricante.

10. La composición según la reivindicación 9, en donde el al menos un  
excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un diluyente seleccionado del grupo  
que consiste en fosfato dicálcico, celulosa, azúcares compresibles, fosfato dibásico de  
calcio dihidrato, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio  
20 tribásico, y sus combinaciones.

11. La composición según la reivindicación 10, en donde el diluyente se selecciona  
del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina, y sus combinaciones.

12. La composición según la reivindicación 9, en donde el al menos un  
excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un desintegrante seleccionado de

entre el grupo que consiste en croscarmelosa de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, almidón de maíz modificado, povidona, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, y sus combinaciones.

13. La composición según la reivindicación 12, en donde el disgregante es croscarmelosa de sodio.
14. La composición según la reivindicación 9, en donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un deslizante seleccionado del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, talco, almidón, derivados de almidón, y sus combinaciones.
15. La composición según la reivindicación 14, en donde el deslizante es dióxido de silicio coloidal.
16. La composición según la reivindicación 9, en donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, y sus combinaciones.
17. La composición según la reivindicación 16, en donde el lubricante es estearato de magnesio.
18. La composición según la reivindicación 1, que comprende además un agente de recubrimiento.
19. La composición según la reivindicación 1, en el que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende:
- a) alrededor de 55% p/p hasta alrededor de 65% p/p de un diluyente;
  - b) alrededor de 2,5% p/p hasta alrededor de 7,5% p/p de un disgregante;
  - c) alrededor de 0,25% p/p hasta alrededor de 0,75% p/p de un deslizante; y

d) alrededor de 1,25% p/p hasta alrededor de 1,75% p/p de un lubricante.

20. La composición según la reivindicación 1, en donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende:

5 a) alrededor de 30% p/p de manitol y alrededor de 30% p/p de celulosa microcristalina;

b) alrededor de 5% p/p de croscarmelosa de sodio;

c) alrededor de 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y

d) alrededor de 1,5% p/p de estearato de magnesio.

21. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende:

10 a) alrededor de 33% p/p de GS-7977 cristalino;

b) alrededor de 30% p/p de manitol y alrededor de 30% p/p de celulosa microcristalina;

c) alrededor de 5% p/p de croscarmelosa de sodio;

d) alrededor de 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y

15 e) alrededor de 1,5% p/p de estearato de magnesio.

22. La composición según la reivindicación 21, en donde el GS-7977 cristalino tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de:

(1) 5,0; 7,3; 9,4 y 18,1; o

(2) 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8; y  
20 23,3.

23. La composición según la reivindicación 21, en el que el GS-7977 cristalino tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de:

(1) 5,0 y 7,3; o

(2) 6,1 y 12,7.

5 24. Una forma de dosificación unitaria que comprende:

a) alrededor de 400 mg de GS-7977; y

b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 24 que comprende GS-7977 cristalino.

10 26. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 25, en donde el GS-7977 cristalino tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de:

(1) 5,2; 7,5; 9,6; 16,7; 18,3 y 22,2;

(2) 5,0; 7,3; 9,4 y 18,1;

(3) 4,9; 6,9; 9,8; 19,8; 20,6; 24,7 y 26,1;

15 (4) 6,9; 9,8; 19,7; 20,6 y 24,6;

(5) 5,0; 6,8; 19,9; 20,6; 20,9; y 24,9;

(6) 5,2; 6,6; 7,1; 15,7; 19,1 y 25,0; o

(7) 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8; y 23,3.

20 27. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 25, en donde el GS-7977 cristalino tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de:

(1) 5,0; 7,3; 9,4 y 18,1; o

(2) 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8; y 23,3.

28. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 25, en donde el GS-  
5 7977 cristalino tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de

(1) 5,0 y 7,3; o

(2) 6,1 y 12,7.

29. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 24, en donde el al  
menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos uno de un  
10 diluyente, un disgregante, un deslizante y un lubricante.

30. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 29, en donde el al  
menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un diluyente seleccionado  
del grupo que consiste en fosfato dicálcico, celulosa, azúcares compresibles, fosfato  
dibásico de calcio dihidratado, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, almidón,  
15 fosfato tribásico de calcio, y sus combinaciones.

31. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 30, en donde el  
diluyente se selecciona del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina, y  
sus combinaciones.

32. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 29, en donde el al  
20 menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un desintegrante  
seleccionado de entre el grupo que consiste en croscarmelosa de sodio, crospovidona,  
celulosa microcristalina, almidón de maíz modificado, povidona, almidón  
pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, y sus combinaciones.

33. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 32, en donde el  
25 disgregante es croscarmelosa de sodio.

34. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 29, en donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un deslizante seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, talco, almidón, derivados de almidón, y sus combinaciones.
- 5 35. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 34, en donde el deslizante es dióxido de silicio coloidal.
36. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 29, en donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, y sus combinaciones.
- 10 37. La forma de unidad de dosificación según la reivindicación 36, en donde el lubricante es estearato de magnesio.
38. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 24 que comprende además un agente de recubrimiento.
- 15 39. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 24, en donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende:
- a) alrededor de 660 mg hasta alrededor de 780 mg de un diluyente;
  - b) alrededor de 30 mg hasta alrededor de 90 mg de un desintegrante;
  - c) alrededor de 3 mg hasta alrededor de 9 mg de un deslizante; y
  - 20 d) alrededor de 15 mg hasta alrededor de 21 mg de un lubricante.
40. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 24, en donde la forma de dosificación unitaria comprende:
- a) alrededor de 400 mg de GS-7977 cristalino;

b) alrededor de 360 mg de manitol y alrededor de 356 mg de celulosa microcristalina;

c) alrededor de 60 mg de croscarmelosa de sodio;

d) alrededor de 6 mg de dióxido de silicio coloidal; y

5 e) alrededor de 18 mg de estearato de magnesio.

41. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 40, en donde el GS-7977 cristalino tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de:

(1) 5,0; 7,3; 9,4 y 18,1; o

10 (2) 6,1; 8,2; 10,4; 12,7; 17,2; 17,7; 18,0; 18,8; 19,4; 19,8; 20,1; 20,8; 21,8; y 23,3.

42. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 40, en donde el GS-7977 cristalino tiene reflexiones  $2\theta$  (°) de XRPD a alrededor de:

(1) 5,0 y 7,3; o

(2) 6,1 y 12,7.

15 43. La forma de unidad de dosificación según la reivindicación 24, en donde la forma de dosificación unitaria comprende una cápsula o un comprimido.

44. Un proceso para preparar una composición de comprimido que comprende alrededor de 400 mg de GS-7977, que comprende:

20 mezclar una composición intragranular y una composición extragranular para obtener una composición mezclada;

comprimir la composición mezclada para obtener una composición de comprimido; y, opcionalmente recubrir la composición del comprimido;

en donde

la composición intragranular comprende GS-7977, un primer diluyente intragranular, opcionalmente un segundo diluyente intragranular, un desintegrante intragranular, un deslizante intragranular, y un lubricante intragranular; y

5            la composición extragranular comprende una primer diluyente extragranular, opcionalmente un segundo diluyente extragranular, un deslizante extragranular, un disgregante extragranular, y un lubricante extragranular.

45.        Una composición de comprimido que comprende alrededor de 400 mg de GS-7977 fabricado según el proceso de la reivindicación 44.

10        46.        Un método para tratar a un ser humano infectado con el virus de la hepatitis C que comprende administrar al ser humano la composición según la reivindicación 1.

47.        El método según la reivindicación 46, en donde la composición según la reivindicación 1 se administra al ser humano en combinación con ribavirina.

15        48.        Un método para tratar a un ser humano infectado con el virus de la hepatitis C que comprende administrar al ser humano la forma de dosificación unitaria según la reivindicación 24.

49.        El método según la reivindicación 48, en donde la forma de dosificación unitaria según la reivindicación 24 se administra al ser humano en combinación con ribavirina.

20        50.        El método según la reivindicación 49, en donde la forma de dosificación unitaria según la reivindicación 24 se administra al ser humano en combinación con ribavirina como parte de un régimen de tratamiento libre de interferón.

51.        Uso de la composición según la reivindicación 1 para tratar una infección causada por el virus de la hepatitis C en un ser humano que lo necesita.

25        52.        El uso según la reivindicación 51, en el que la composición según la reivindicación 1 se administra al ser humano en combinación con ribavirina.

53. El uso de la forma de dosificación unidad según la reivindicación 24 para tratar la infección causada por el virus de la hepatitis C en un ser humano que lo necesita.
54. El uso según la reivindicación 53, en donde la forma de dosificación unitaria según la reivindicación 24 se administra al ser humano en combinación con ribavirina.
- 5 55. El uso según la reivindicación 54, en donde la forma de dosificación unitaria según la reivindicación 24 se administra al ser humano en combinación con ribavirina como parte de un régimen de tratamiento libre de interferón.

## Resumen

En el presente documento se divulga una composición y forma de dosificación unitaria para el tratamiento de una infección causada por el virus de la hepatitis C (VHC) que comprende GS-7977 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, así como  
5 también los métodos para la fabricación de dicha composición y forma de dosificación unitaria. También en el presente documento se divulga un método para tratar a un sujeto, preferentemente un ser humano, infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método comprende administrar al sujeto durante un período de tiempo una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina. En un aspecto, el método  
10 comprende administrar al sujeto un régimen de tratamiento libre de interferón que comprende una cantidad efectiva de GS-7977 y una cantidad efectiva de ribavirina. En un aspecto particular, el método es suficiente para producir en el sujeto una cantidad indetectable de ARN del VHC durante al menos 12 semanas después de finalizado el período de tiempo.

15

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

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
6 June 2013 (06.06.2013)

(10) International Publication Number  
**WO 2013/082003 A1**

(51) International Patent Classification:

A61K 31/4196 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)  
A61K 31/513 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/066605

(22) International Filing Date:

27 November 2012 (27.11.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

|                   |                                |    |
|-------------------|--------------------------------|----|
| 61/564,500        | 29 November 2011 (29.11.2011)  | US |
| PCT/US2012/055621 |                                |    |
|                   | 14 September 2012 (14.09.2012) | US |
| 61/707,459        | 28 September 2012 (28.09.2012) | US |
| 13/661,509        | 26 October 2012 (26.10.2012)   | US |

(71) Applicant: GILEAD PHARMASSET LLC [US/US];  
C/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City,  
CA 94404 (US).

(72) Inventors: CLEARY, Darryl, G.; 6410 Falconbridge  
Road, Chapel Hill, NC 27517 (US). REYNOLDS,  
Charles, J.; 2301 Pines Crossing Way, Greenville, NC  
27858 (US). BERREY, Miriam, Michelle; 3915 Chippen-  
ham Road, Durham, NC 27707 (US). HINDES, Robert,  
G.; 53 Durham Road, Skillman, NJ 08558 (US). SY-  
MONDS, William, T.; 301 Mission Street, Unit 45f, San  
Francisco, CA 94105 (US). RAY, Adrian, S.; 19 Pilot  
Circle, Redwood City, CA 94065 (US). MO, Hongmei;  
972 Clara Drive, Palo Alto, CA 94303 (US). HEBNER,  
Christy, M.; 2103 Shirley Road, Belmont, CA 94402  
(US). OLIYAI, Reza; 1504 Alturas Drive, Burlingame,  
CA 94010 (US). ZIA, Vahid; 53 Maple Way, San Carlos,

CA 94070 (US). STEFANIDIS, Dimitrios; 278 Monroe  
Drive, Apartment 14, Mountain View, CA 94040 (US).  
PAKDAMAN, Rowchanak; 16 Wildwood Avenue, San  
Carlos, CA 94070 (US). CASTEEL, Melissa, Jean; 749  
Lexington Way, Burlingame, CA 94010 (US).

(74) Agents: RUSSO, Alicia, A. et al.; Fitzpatrick, Cella, Har-  
per & Scinto, 1290 Avenue Of The Americas, New York,  
NY 10104-3800 (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, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,  
RW, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,  
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,  
TM), European (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM,  
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEPATITIS C VIRUS

(57) Abstract: Disclosed herein are a composition and unit dosage form for the treatment of hepatitis C virus (HCV) infection comprising GS-7977 and at least one pharmaceutically acceptable excipient, as well as methods for making said composition and unit dosage form. Also disclosed herein is a method of treating a subject, preferably a human, infected with hepatitis C virus, said method comprising administering to the subject for a time period an effective amount of GS-7977 and an effective amount of ribavirin. In one aspect, the method comprises administering to the subject an interferon-free treatment regimen comprising an effective amount of GS-7977 and an effective amount of ribavirin. In a particular aspect, the method is sufficient to produce an undetectable amount of HCV RNA in the subject for at least 12 weeks after the end of the time period.



WO 2013/082003 A1

# COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824 -Email: info@clarkemodet.com.co

## PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)  
**Eric Voelk, Senior Counsel, Intellectual Property**

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de  
**Gilead Pharmasset LLC**

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de  
**Delaware, USA**

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en  
**c/o Gilead Sciences, Inc.  
333 Lakeside Drive  
Foster City, California 94404  
USA**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en **Foster City, CA, USA**

a los **23<sup>ra</sup>** días de **August 2012**

## POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned  
**Eric Voelk, Senior Counsel, Intellectual Property**

legal representative(s) of  
**Gilead Pharmasset LLC**

an organization existing under the laws of  
**Delaware, USA**

and in present execution of its business activity, domiciled at  
**c/o Gilead Sciences, Inc.  
333 Lakeside Drive  
Foster City, California 94404  
USA**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at **Foster City, CA, USA**

on this **23<sup>rd</sup>** day of **AUGUST** of **2012**



Firma / signature

Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D´ ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



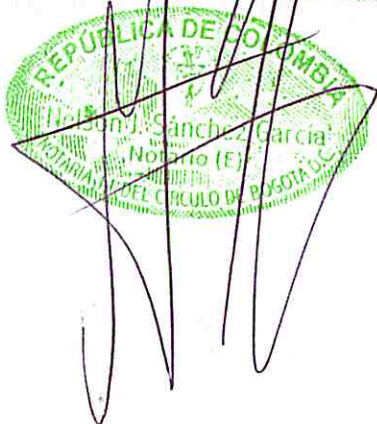
**DILIA RODRÍGUEZ D´ ALEMAN**  
C.C. 41.654.882 de Bogotá  
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



**SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**  
C.C. No. 22.468.787  
TP 147463 CSJ

**PRESENTACION PERSONAL**  
El anterior escrito fue presentado ante el  
NOTARIO ONCE (5) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.  
personalmente por DILIA RODRIGUEZ  
D'ARMA  
quien exhibió la c.c. AUGUSTO RODRIGUEZ  
y Tarjeta Profesional No. 20824 C.C.J.  
Firma: [Signature] 20 SEP 2013  
Fecha: [Signature]  
Nelson J. Sánchez García  
NOTARIO (E)



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



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0046934

Bogotá D.C., Mayo 05 de 2014 - 16:33:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO       |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 596597584 | 05/05/2014 | 82.315.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                   | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
|---------------------------|--------------------------------------------|--------------|--------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 515.000.00   | 515.000.00   |
|                           |                                            |              | \$515.000.00 |

SON: \*\*QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

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

|                                                                                                                                      |                       |                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 14 - 0058805</b>                  |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 09:25:04 |

|                            |           |        |            |               |               |
|----------------------------|-----------|--------|------------|---------------|---------------|
| RECIBIDO DE : CLARKE MODET |           |        |            | NI 83.008.643 |               |
| *** Soporte del Pago ***   |           |        |            |               |               |
| TIPO PAGO                  | BANCO     | CUENTA | No. PAGO   | FECHA PAGO    | VR PAGO       |
| RECIBO DE CA               | 999999999 | 58593  | 04/06/2014 |               | 31.561.000.00 |

|                           |             |             |                                                                 |                |
|---------------------------|-------------|-------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|
| *** Conceptos Pagados *** |             |             |                                                                 |                |
| CANT.                     | RENTISTICO  | CONCEPTO    | Vr.UNDITARIO                                                    | Vr.CONCEPTO    |
| 45                        | 50005-01-01 | SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA<br>ADICIONAL A LAS 10 INIC | 31.000.00      |
|                           |             |             |                                                                 | 1.395.000.00   |
|                           |             |             |                                                                 | \$1.395.000.00 |
|                           |             |             | =====                                                           |                |

SON: \*\*UN MILL&OACUTE;N TRESCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_  
\_\*\*\*\*\*\_  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_