



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-39645

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA
REPLICACIÓN VIRAL DE HEPATITIS C"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE INTERMUNE, INC. y ARRAY BIOPHARMA INC.

DOMICILIO Brisbane, Estado de California y Boulder,
Estado de Colorado, Estados Unidos de América.

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

22. BOGOTA, D.C. 18 ABR 2006

55

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-039645-00000-0000

Fecha: 2008-04-18 18:27:33 Dep. 2020 NUEGRACION
Tra. 14 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 211

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **INTERMUNE, INC. y ARRAY BIOPHARMA INC.**

Dirección: 3280 Bayshore Boulevard, Brisbane, CA 94005 y 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Brisbane, Estado de California y Boulder, Estado de Colorado, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: illico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: illico@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **BEIGELMAN, Leonid; SEIWERT, Scott D.; BLATT, Lawrence M.; ANDREWS, Steven y HAAS, Julia.**

Dirección: 991 E. Grant Pl., San Mateo, CA 94402; 828 Rockaway Beach Ave., Pacifica, CA 94044; 10 Shoreview, San Francisco, CA 94121; 2020 Kentmore, Longmont, CO 80501 y 2775 Lee Hill Drive, Boulder, CO 80302.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/040049

Fecha: 10/10/06

Publicación Internacional No. WO 2007/044893 A2

Fecha: 19/04/07

6

Título (54) **COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA REPLICACIÓN VIRAL DE HEPATITIS C**

7

Clasificación Internacional (51)

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

11/10/05

(31) Número de Solicitud

60/725,564

9

Comprobante de Pago No. 08-28,362

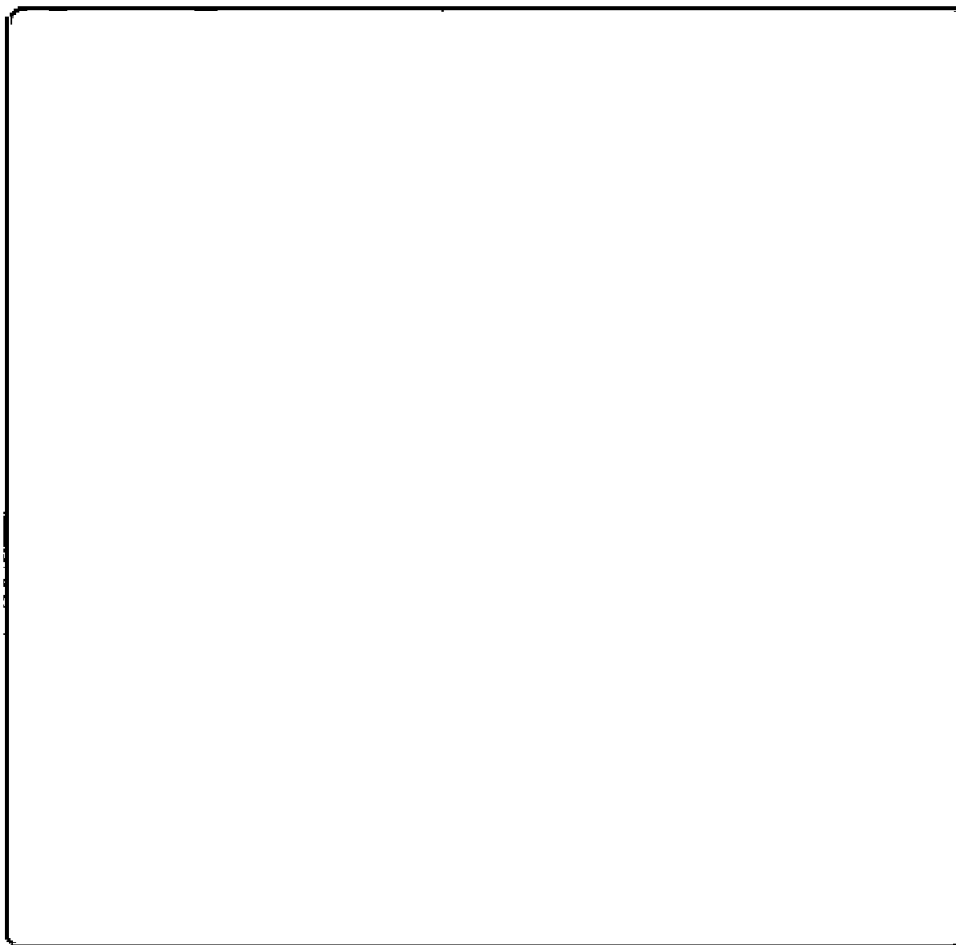
Fecha: 8 de Abril de 2008

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Publicación con su traducción.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.E. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 28,362
FECHA : ABRIL 8 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-039645- -00000-0000

Fecha: 2008-04-18 16:27:33 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 211

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2756065	08/04/2008	11,999,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IM	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-05-010-303
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 13 de abril de 2006

Firma (ilegible)

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Pauline D. Williams
Comm. # 1411941
Notario Público • California
Condado de San Mateo
La Comisión expira el 18 de abril de 2007

Estado de California
Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

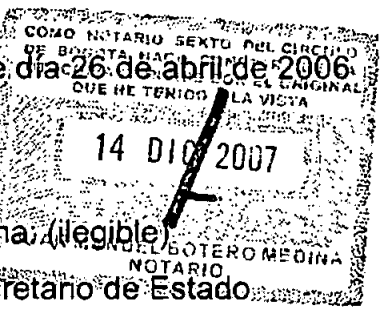
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Pauline D. Williams
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Pauline D. Williams, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. este día 26 de abril de 2006
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 284543
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Secretario de Estado

Por (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de mayo de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

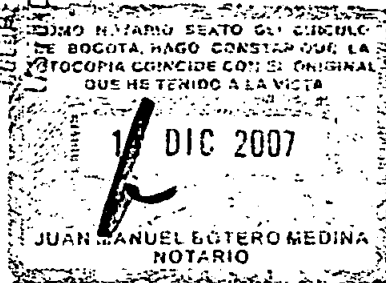
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

443371
Anita Escobar

2006 *Julio* 11 A 10:43

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

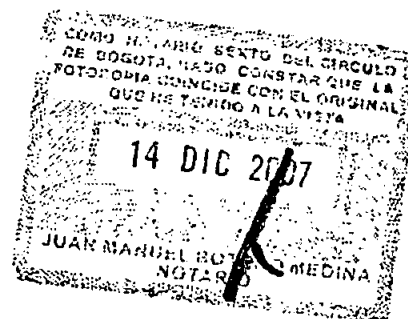
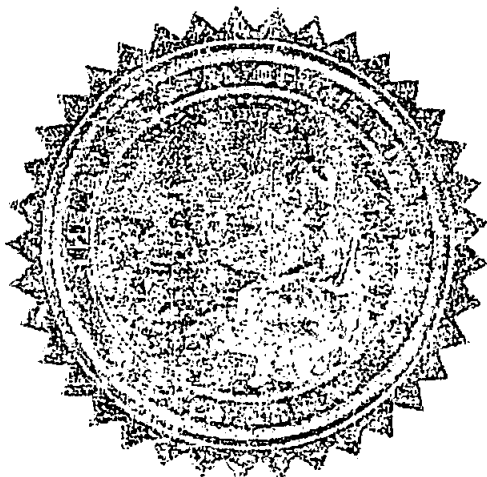
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by PAULINE D. WILLIAMS
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of PAULINE D. WILLIAMS, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 26th day of April 2006
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 284543
9. Seal/Stamp:

10. Signature



Pauline D. Williams

Secretary of State



Poder

Power of Attorney

Los abajo firmados,

The undersigned,

INTERMUNE, INC.

INTERMUNE, INC.

con domicilio en

domiciled at

3280 Bayshore Boulevard
Brisbane, CA 940053280 Bayshore Boulevard
Brisbane, CA 94005

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

JUAN MANUEL POTERO MEDINA
NOTARIO

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado _____

Given and signed this April 13 2006

Firma _____

Signature [Signature]

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de California {ss
 Condado de San Mateo
 Hoy 13 de Abril de 2006, compareció
 John A. Bendrick, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Vicepresidente de Propiedad Inte-
 lectual de INTERMUNE, INC.
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Delaware
 , domiciliada en la ciudad de Brisbane
 Condado San Mateo

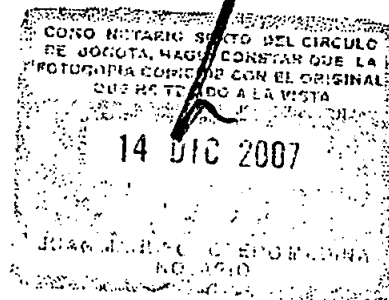
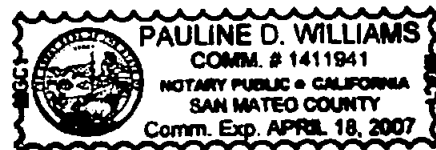
Estado de CA
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de
 California ;
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en Palo Alto
 Estado de CA , con fecha 23 Abr, 2001 y
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notario Público.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of California {ss
 County of San Mateo
 On this 13th day of April 2006,
 personally
 came John A. Bendrick
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the Vice-
President-Intellectual Property
Intermune, Inc., the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of Delaware
 domiciled at the City of Brisbane,
 County of San Mateo State CA of
3280 Bayshore Boulevard, 94005
 , legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of California ; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that
 the purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.
 The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
Palo Alto, State of California, under date of
April 23, 2001, and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

Pauline D. Williams
 Notary Public.



DATE

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-07-18-452
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 22 de junio de 2006.

(firma: ilegible)

John R. Moore

Vicepresidente y Asesor Legal General

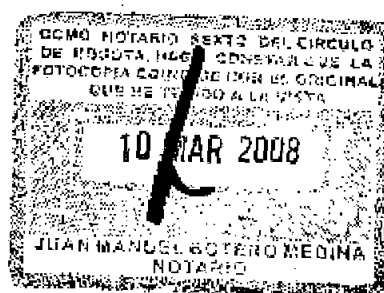
Array BioPharma Inc.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Mi comisión expira el 15 de octubre de 2007

Sello Notarial.



Sello

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

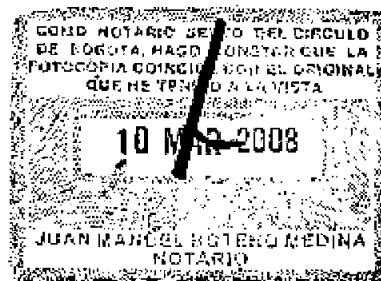
1. Pais: Estados Unidos de América .
Este documento público
2. ha sido firmado por Susan E Elseberry
3. actuando como Notario Público, Estado de Colorado
4. lleva el sello/estampilla de Susan E Elseberry, Notario Público, Estado de Colorado

CERTIFICADO

5. en Denver, Colorado
6. este día 28 de junio de 2006
7. por Ginette Dennis, Secretario de Estado, Estado de Colorado
8. Certificado No. 119914
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de Colorado

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de julio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
(ANITA ESCOBAR DE TAMAYO)



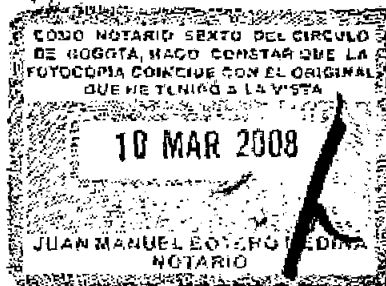
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 JUL 21 P 12:13

JEFES DE CALIFICACIONES
GUAYAMA, P.R.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

466642
Arda Escobar
COPIA PARA ALFONSO MEDINA
DOCUMENTO DE EMERGENCIA
LAS FIRMAS RESERVADAS





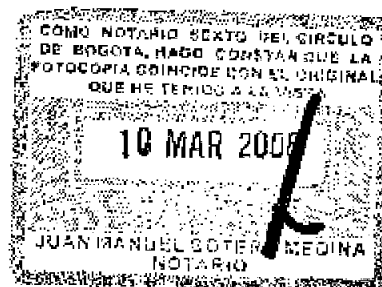
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by SUSAN E ELSBERRY
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of the SUSAN E ELSBERRY, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 28th day of June, 2006
7. By GINETTE DENNIS, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 119914.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

GINETTE DENNIS



Los abajo firmados,

Array BioPharma Inc. Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del con domicilio en Estado de Delaware, E.U.A

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Junio, 2006

The undersigned,

Array BioPharma Inc. A Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware domiciled at United States of America.

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

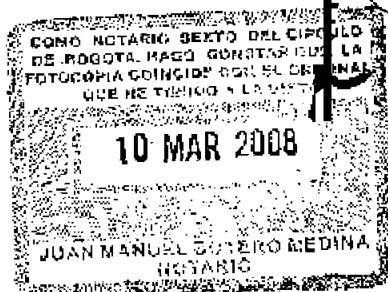
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of June, 2006

John R. Moore
Vice President & General Counsel
Array BioPharma Inc.



NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Colorado {ss
Condado de Boulder
Hoy 22 de Junio de 2006 compareció
John R. Moore, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vicepresidente Y asesor General
de Array BioPharma Inc.,
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware
domiciliada en la ciudad de Boulder
Condado de

Estado de Colorado, Estados Unidos de América
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
social; conforme a las leyes del Estado de

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Boulder

Estado de Colorado, con fecha 21 de Nov. 2000
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

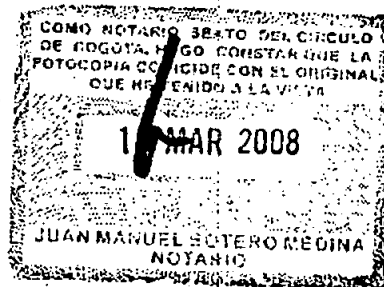
State of Colorado {ss
County of Boulder
On this 22 day of June 2006
personally John R. Moore
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the Vice
President, General Counsel of Array BioPharma Inc.
the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Boulder
domiciled at the City of Boulder
County of Boulder State Co of
United States of America

, legally constituted for a period
of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of Delaware; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that
the purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Boulder, State of Colorado, under date of
November 21, 2000 and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Man E. Elsberry

My Commission Expires
October 15, 2007

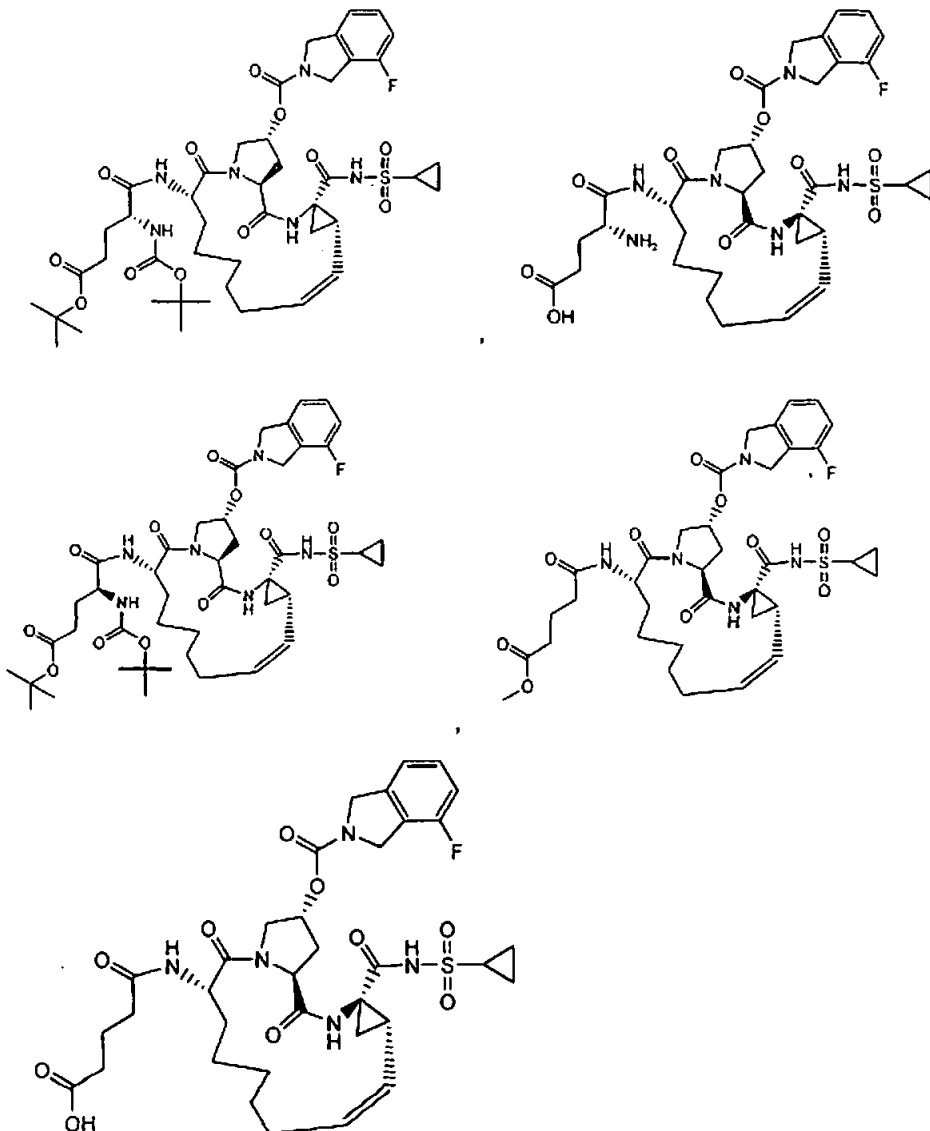


(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:
22) Fecha de solicitud: 18-04-08					(71) Solicitante(s) INTERMUNE, INC. y ARRAY BIOPHARMA INC.
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País		(72) Inventor(es) BEIGELMAN, Leonid; SEIWERT, Scott, D.; BLATT, Lawrence, M.; ANDREWS, Steven y HAAS, Julia.
	60/725,564	11-10-05	US		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 11-05-08					(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha: 19-04-07
Fecha de presentación de la solicitud: 10-10-06					N° publicación: WO2007/044893 A2
No. de solicitud PCT/ US2006/040049					
(54) Titulo: COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA REPLICACIÓN VIRAL DE HEPATITIS C					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

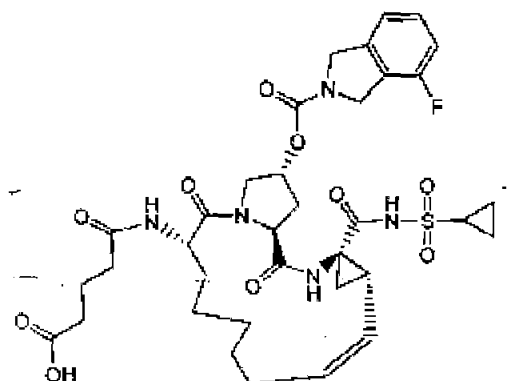
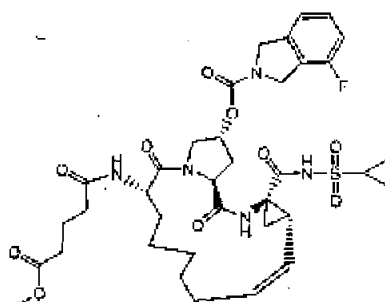
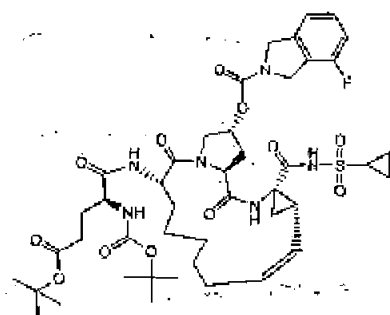
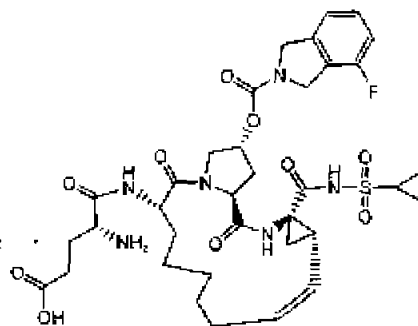
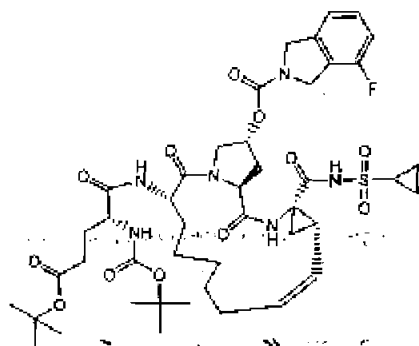
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 18-04-08	
(51) Clasificación Internacional:			
(71) Solicitante(s) INTERMUNE, INC. y ARRAY BIOPHARMA INC.			
(72) Inventor(es) BEIGELMAN, Leonid; SEIWERT, Scott, D.; BLATT, Lawrence, M.; ANDREWS, Steven y HAAS, Julia.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/725,564	11-10-05	US
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 11-05-08		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 19-04-2007	
Fecha de presentación de la solicitud: 10-10-2006		No. Publicación: WO2007/044893 A2	
No. de solicitud PCT/US2006/040049			
(54) Título: COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA REPLICACIÓN VIRAL DE HEPATITIS C			

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(57) Resumen:

Relvindicación número 1.-

Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 18-04-08

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) INTERMUNE, INC. y ARRAY BIOPHARMA INC.

(72) Inventor(es) BEIGELMAN, Leonid; SEIWERT, Scott, D.; BLATT, Lawrence, M.; ANDREWS, Steven y HAAS, Julia.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*
60/725,564

(32)

Fecha
11-10-05

(33) *País*
US

(85) Fecha inicio fase nacional: 11-05-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 19-04-07

Fecha de presentación de la solicitud: 10-10-06

N° publicación: WO2007/044893 A2

No. de solicitud PCT/US2006/040049

(54) Título: COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA REPLICACIÓN VIRAL DE HEPATITIS C

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
19 de Abril de 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/044893 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: Ninguna
clasificación

(74) Agente: MALLON, Joseph J.; KNOBBE MARTENS OLSON &
BEAR LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2006/040049

(22) Fecha de Registro Internacional: 10 de Octubre de 2006
(10.10.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/725,564 11 de Octubre de 2005 (11.10.2005) US

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto US):
INTERMUNE, INC. [US/US]: 3280 Bayshore Boulevard,
Brisbane, CA 94005 (US). ARRAY BIOPHARMA INC.
[US/US]: 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (US).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante (para US solamente): BEIGELMAN,
Leonid [US/US]; 991 E. Grant Pl., San Mateo, CA 94402 (US).
SEIWERT, Scott, D. [US/US]; 828 Rockaway Beach Ave.,
Pacifica, CA 94044 (US). BLATT, Lawrence M. [US/US]; 10
Shoreview, San Francisco, CA 94121 (US). ANDREWS,
Steven [US/US]; 2020 Kentmore, Longmont, CO 80501 (US).
HAAS, Julia [DE/US]; 2775 Lee Hill Drive, Boulder, CO
80302 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma,
para toda clase de protección nacional requerida): AE, AG, AI,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma,
para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasíatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- relativo a la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv))

Publicado:

- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado al
recibir de ese reporte

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las
Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de
cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA REPLICACIÓN VIRAL DE HEPATITIS C

(57) Resumen: Los compuestos macrocíclicos que tienen las estructuras descritas en la presente son útiles para inhibir la
replicación del virus de hepatitis C (VHC). En modalidades preferidas, los compuestos son activos tanto contra la NS3 proteasa
como la NS3 helicasa de VHC.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 April 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/044893 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2006/040049

(22) International Filing Date: 10 October 2006 (10.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/725,564 11 October 2005 (11.10.2005) US

(71) Applicants (for all designated States except US): IN-
TERMUNE, INC. [US/US]; 3280 Bayshore Boulevard,
Brisbane, CA 94005 (US). ARRAY BIOPHARMA, INC.
[US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BEIGELMAN,
Leonid [US/US]; 991 E. Grant Pl., San Mateo, CA 94402
(US). SEIWERT, Scott D. [US/US]; 828 Rockaway
Beach Ave., Pacifica, CA 94044 (US). BLATT, Lawrence
M. [US/US]; 10 Shoreview, San Francisco, CA 94121
(US). ANDREWS, Steven [US/US]; 2020 Kentmore,
Longmont, CO 80501 (US). HAAS, Julia [DE/US]; 2775
Lee Hill Drive, Boulder, CO 80302 (US).

(74) Agent: MALLON, Joseph J.; KNOBBE MARTENS OL-
SON & BEAR LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine,
CA 92614 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2007/044893 A2

(54) Title: COMPOUNDS AND METHODS FOR INHIBITING HEPATITIS C VIRAL REPLICATION

(57) Abstract: Macrocyclic compounds having the structures described herein are useful for inhibiting replication of the hepatitis C virus (HCV). In preferred embodiments, the compounds are active against both the NS3 protease and the NS3 helicase of HCV.

COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA REPLICACIÓN VIRAL DE
HEPATITIS C

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Los compuestos macrocíclicos que tienen las estructuras descritas en la presente son útiles para inhibir la replicación del virus de hepatitis C (VHC). En modalidades preferidas, los compuestos son activos tanto
10 contra la NS3 proteasa como la NS3 helicasa de VHC.

**COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA REPLICACIÓN VIRAL DE
HEPATITIS C**

SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la
5 Solicitud Provisional de E.U. No. 60/725,564, presentada en
Octubre 11 de 2005, que se incorpora en la presente mediante
la referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

10 La presente invención se refiere a compuestos,
procesos para su síntesis, composiciones y métodos para el
tratamiento de la infección por virus de hepatitis C (VHC).

Descripción de la Técnica Relacionada

La infección por virus de hepatitis C (VHC) es la
15 infección crónica de transmisión sanguínea más común en los
Estados Unidos. Aunque los números de nuevas infecciones han
declinado, la carga de infección crónica es sustancial, con
estimados de los Centers for Disease Control (Centros para el
Control de Enfermedades) de 3.9 millones (1.8%) de personas
20 infectadas en los Estados Unidos. La enfermedad hepática
crónica es la décima causa principal de muerte entre adultos
en los Estados Unidos, y responde por aproximadamente 25,000
muertes anualmente, o aproximadamente 1% de todas las
muertes. Los estudios indican que el 40% de la enfermedad
25 hepática crónica se relaciona con VHC, dando como resultado

un estimado de 8,000-10,000 muertes cada año. La enfermedad hepática en etapa terminal asociada al VHC es la indicación más frecuente para el transplante de hígado entre adultos.

La terapia antiviral de la hepatitis C crónica ha evolucionado rápidamente durante la última década, con mejoras significativas observadas en la eficacia del tratamiento. No obstante, incluso con terapia de combinación utilizando IFN- α pegilado más ribavirina, de 40% a 50% de los pacientes fallan a la terapia, i.e., no responden o recaen. Estos pacientes no tienen actualmente una alternativa terapéutica efectiva. En particular, los pacientes que tienen fibrosis o cirrosis avanzada en la biopsia hepática, se encuentran en riesgo significativo de desarrollar complicaciones de enfermedad hepática avanzada, incluyendo, ascitis, ictericia, sangrado variceal, encefalopatía y falla hepática progresiva, así como un riesgo marcadamente incrementado de carcinoma hepatocelular.

La alta prevalencia de la infección por VHC crónica tiene importantes implicaciones en la salud pública para la carga futura de la enfermedad hepática crónica en los Estados Unidos. Los datos derivados de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) indican que un gran incremento en la tasa de nuevas infecciones por VHC ocurrió a partir de fines de los años 60 hasta el principio de los años 80, particularmente entre personas entre 20 y 40 años de

edad. Se estima que el número de personas con infección por VHC de larga duración de 20 años o mayor, podría más que cuadruplicarse de 1990 a 2015, de 750,000 a más de 3 millones. El incremento proporcional en personas infectadas durante 30 o 40 años sería incluso mayor. Dado que el riesgo de la enfermedad hepática crónica relacionada con VHC se relaciona con la duración de la infección, incrementando progresivamente el riesgo de cirrosis para las personas infectadas por más de 20 años, esto dará como resultado un incremento sustancial en la morbilidad y mortalidad relacionada a la cirrosis entre los pacientes infectados entre los años 1965-1985.

El VHC es un virus envuelto ARN de cadena positiva en la familia Flaviviridae. El genoma de ARN del VHC monocatenario es de aproximadamente 9500 nucleótidos de longitud y tiene un solo marco de lectura abierta (ORF) que codifica para una sola poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. En células infectadas, esta poliproteína se desdobla en múltiples sitios mediante proteasas celulares y virales para producir las proteínas estructurales y no estructurales (NS) del virus. En el caso del VHC, la generación de proteínas no estructurales maduras (NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) se efectúa mediante dos proteasas virales. La primera proteasa viral se desdobla en la unión NS2-NS3 de la poliproteína. La segunda proteasa

viral es serina proteasa contenida en la región terminal N de NS3 (referida en la presente como "NS3 proteasa"). La NS3 proteasa media todos los eventos de desdoblamiento subsecuentes en sitios corriente abajo en relación a la posición de NS3 en la poliproteína (i.e., los sitios localizados entre la terminal C de NS3 y la terminal C de la poliproteína). La NS3 proteasa exhibe actividad tanto en cis, en el sitio de desdoblamiento de NS3-NS4, como en trans, para los sitios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B restantes.

Se considera que la proteína NS4A sirve para múltiples funciones, actuando como un cofactor para la NS3 proteasa y ayuda posiblemente en la localización de membrana de NS3 y otros componentes de replicasa viral. Aparentemente, la formación del complejo entre NS3 y NS4A es necesaria para los eventos de procesamiento mediados por NS3 y mejora la eficiencia proteolítica en todos los sitios reconocidos por NS3. La NS3 proteasa también exhibe actividades de nucleósido trifosfatasa y ARN helicasa. El NS5B es una ARN polimerasa dependiente del ARN implicada en la replicación del ARN de VHC.

Literatura

METAVIR (1994) Hepatology 20:15-20; Brunt (2000) Hepatol. 31:241-246; Alpini (1997) J. Hepatol. 27:371-380; Baroni et al., (1996) Hepatol. 23:1189-1199; Czaja et al., (1989) Hepatol. 10:795-800; Grossman et al., (1998) J.

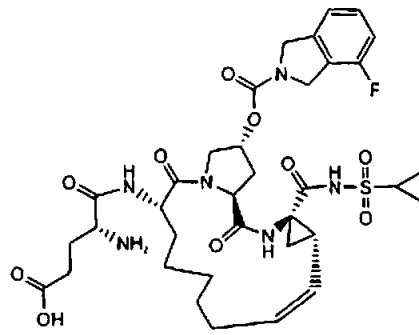
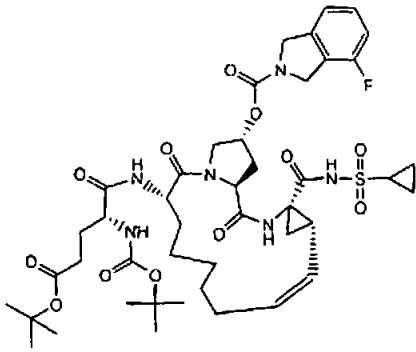
Gastroenterol. Hepatol. 13:1058-1060; Rockey y Chung (1994) J. Invest. Med. 42:660-670; Sakaida et al., (1998) J. Hepatol. 28:471-479; Shi et al., (1997) Proc. Natl Acad Sci. EUA 94:10663-10668; Baroni et al., (1999) Liver 19:212-219;
5 Lortat-Jacob et al., (1997) J. Hepatol. 26:894-903; Llorent et al., (1996) J. Hepatol 24:555-563; Patente de E.U. No. 5,082,659; Solicitud de Patente Europea EP 294,160; Patente de E.U. No. 4,806,347; Balish et al., (1992) J. Infect. Diseases 166:1401-1403; Katayama et al., (2001) J. Viral
10 Hepatitis 8:180-185; Patente de E.U. No. 5,082,659; Patente de E.U. No. 5,190,751; Patente de E.U. No. 4,806,347; Wandl et al., (1992) Br. J. Haematol. 81:516-519; Solicitud de Patente Europea No. 294,160; Patente Canadiense No. 1,321,348; Solicitud de Patente Europea No. 276,120; Wandl et
15 al., (1992) Sem. Oncol. 19:88-94; Balish et al., (1992) J. Infectious Diseases 166:1401-1403; Van Dijk et al., (1994) Int. J. Cancer 56:262-268; Sundmacher et al., (1987) Current Eye Res. 6:273-276; Patentes de E.U. Nos. 6,172,046; 6,245,740; 5,824,784; 5,372,808; 5,980,884; Solicitudes de
20 Patente Internacional Publicadas WO 96/21468; WO 96/11953; WO 00/59929; WO 00/66623; WO 2003/064416; WO 2003/064455; WO 2003/064456; WO 97/06804; WO 98/17679; WO 98/22496; WO 97/43310; WO 98/46597; WO 98/46630; WO 99/07733; WO 99/07734; WO 00/09543; WO 00/09558; WO 99/38888; WO 99/64442; WO
25 99/50230; WO 95/33764; Torre et al., (2001) J. Mol. Virol.

- 64:455-459; Bekkering et al., (2001) J. Hepatol. 34:435-440; Zeuzem et al., (2001) Gastroenterol. 120:1438-1447; Zeuzem (1999) J. Hepatol. 31:61-64; Keeffe y Hollinger (1997) Hepatol. 26:101S-107S; Wills (1990) Clin. Pharmacokinet. 5 19:390-399; Haethcote et al., (2000) New Engl. J. Med. 343:1673-1680; Husa y Husova (2001) Bratisl. Lek. Listy 102:248-252; Glue et al., (2000) Clin. Pharmacol. 68:556-567; Bailon et al., (2001) Bioconj. Chem. 12:195-202; y Neumann et al., (2001) Science 282:103; Zalipsky (1995) Adv. Drug 10 Delivery Reviews S. 16, 157-182; Mann et al., (2001) Lancet 358:958-965; Zeuzem et al., (2000) New Engl. J. Med. 343:1666-1672; Patentes de E.U. Nos. 5,663,388; 5,866,684; 6,018,020; 5,869,253; 6, 608,027; 5,985,265; 5, 908,121; 6,177,074; 5,985,263; 5,711,944; 5,382,657 y 5,908,121; 15 Oshborn et al., (2002) J. Pharmacol Exp. Therap. 303:540-548; Sheppard et al., (2003) Nat. Immunol. 4:63-68; Chang et al., (1999) Nat. Biotechnol. 17:793-797; Adolf (1995) Multiple Sclerosis 1 Supl. 1:S44-S47; Chu et al., Tet. Lett. (1996), 7229-7232; Ninth Conference on Antiviral Research, Urabandai, 20 Fukyshima, Japón (1996) (Antiviral Research (1996), 30:1, A23 (extracto 19)); Steinkuhler et al., Biochem. 37:8899-8905; Ingallinella et al., Biochem. 37:8906-8914.

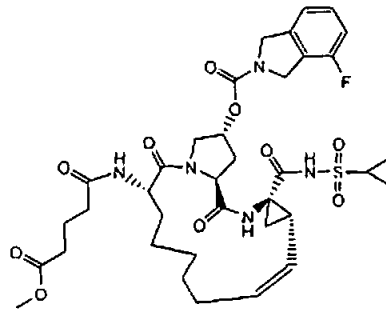
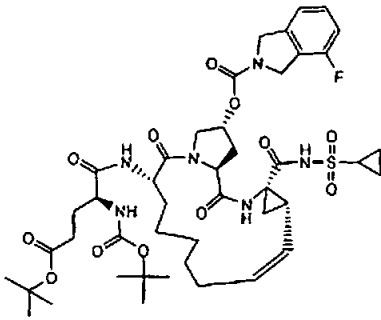
SUMARIO DE LA INVENCION

Una primera modalidad proporciona un compuesto
25 seleccionado del grupo que consiste de:

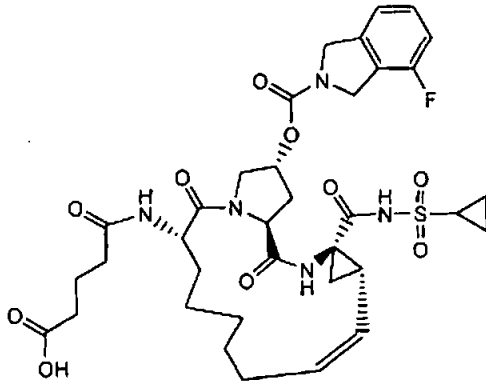
5



10



15



20

Una segunda modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto citado en la primera modalidad.

25

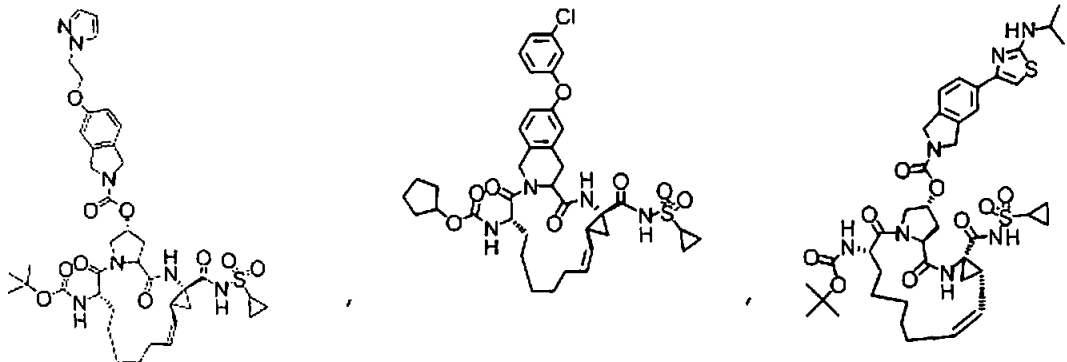
Una tercera modalidad proporciona un método para

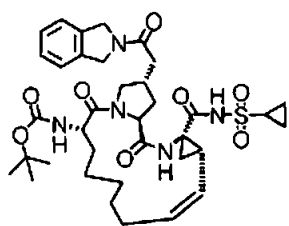
modular la actividad de un virus de hepatitis C, que comprende poner en contacto el virus con una cantidad efectiva del compuesto de la primera modalidad o de la composición farmacéutica de la segunda modalidad.

5 Una cuarta modalidad proporciona un método para tratar a un mamífero, que comprende identificar a un mamífero infectado con un virus de hepatitis C; y administrar una cantidad efectiva del compuesto de la primera modalidad o de la composición farmacéutica de la segunda modalidad al
10 mamífero.

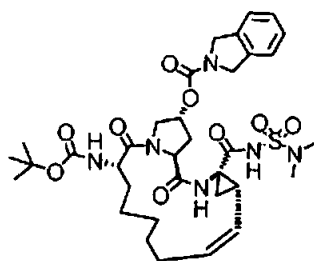
Una quinta modalidad proporciona un método para modular la actividad de un virus de hepatitis C, que comprende:

seleccionar un compuesto que tiene actividad tanto
15 de NS3 proteasa como de NS3 helicasa, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:





, Y



, Y

5

poner en contacto el compuesto con un virus de hepatitis C en una cantidad efectiva para modular tanto la actividad de NS3 proteasa como la actividad de NS3 helicasa.

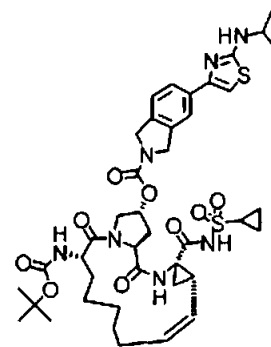
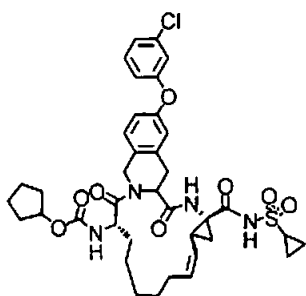
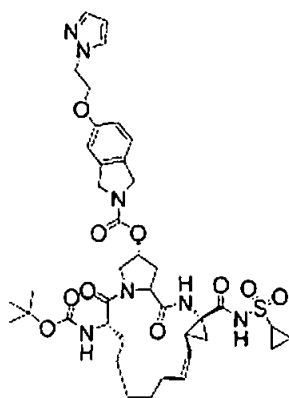
10

Una sexta modalidad proporciona un método para tratar a un mamífero, que comprende:

identificar a un mamífero infectado con un virus de hepatitis C;

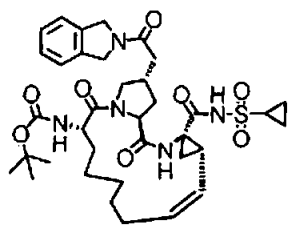
15

identificar un compuesto que tiene actividad tanto de NS3 proteasa como de NS3 helicasa, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:



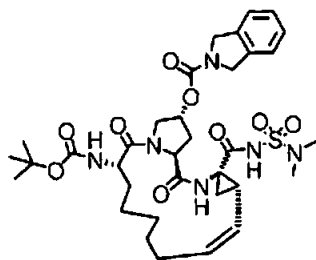
20

25



5

, y



, y

administrar una cantidad efectiva del compuesto al mamífero.

10 Estas y otras modalidades se describen en mayor detalle abajo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Definiciones

15 Como se utiliza en la presente, el término "fibrosis hepática", utilizado de manera intercambiable en la presente con "fibrosis de hígado", se refiere al crecimiento de tejido de cicatrización en el hígado que puede ocurrir en el contexto de una infección de hepatitis crónica.

20 Los términos "individuo", "huésped", "sujeto" y "paciente" se utilizan de manera intercambiable en la presente, y se refieren a un mamífero, incluyendo, pero sin limitarse a, primates, incluyendo simios y humanos.

25 Como se utiliza en la presente, el término "función hepática" se refiere a una función normal del hígado, incluyendo, pero sin limitarse a, una función sintética,

incluyendo, pero sin limitarse a, síntesis de proteínas tales como proteínas de suero (e.g., albúmina, factores de coagulación, alcalina fosfatasa, aminotransferasas (e.g., alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ -glutamiltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis del colesterol, y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica del hígado, incluyendo, pero sin limitarse a, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos y amonio, metabolismo de hormonas, y metabolismo de lípidos; desintoxicación de drogas exógenas; una función hemodinámica, incluyendo hemodinámica visceral y portal; y lo similar.

El término "respuesta viral sostenida" (SVR: referida también como "respuesta sostenida" o una "respuesta duradera"), como se utiliza en la presente, se refiere a la respuesta de un individuo a un régimen de tratamiento para la infección por VHC, en términos de titulación de VHC en suero. Generalmente, una "respuesta viral sostenida" se refiere a ARN de VHC no detectable (e.g., menos que aproximadamente 500, menos que aproximadamente 200, o menos que aproximadamente 100 copias del genoma por milímetro de suero) encontrado en el suero del paciente durante un período de al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente dos meses, al menos aproximadamente tres meses, al menos aproximadamente cuatro meses, al menos aproximadamente cinco

meses o al menos aproximadamente seis meses después de cesar el tratamiento.

"Pacientes que fallan al tratamiento" como se utiliza en la presente, se refiere generalmente a pacientes infectados con VHC que fallaron en su respuesta a la terapia previa para VHC (referidos como "que no responden") o que respondieron inicialmente a la terapia previa, pero en quienes no se mantuvo la respuesta terapéutica (referidos como "recurrentes"). La terapia previa generalmente puede incluir el tratamiento con monoterapia de IFN- α o terapia de combinación de IFN- α , en donde la terapia de combinación puede incluir la administración de IFN- α y un agente antiviral tal como ribavirina.

Como se utiliza en la presente, los términos "tratamiento", "tratar" y lo similar, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de evitar completa o parcialmente una enfermedad o un síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa para una enfermedad y/o un efecto adverso atribuible a la enfermedad. "Tratamiento", como se utiliza en la presente, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente un humano, e incluye: (a) evitar que se presente la enfermedad en un sujeto que puede encontrarse predispuesto a la enfermedad, pero que aún no se

ha diagnosticado que la tiene; (b) inhibir la enfermedad, i.e., evitar su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, i.e., ocasionar la regresión de la enfermedad.

Los términos "individuo", "huésped", "sujeto" y "paciente" se utilizan de manera intercambiable en la presente y se refieren a un mamífero, incluyendo, pero sin limitarse a, murinos, simios, humanos, animales mamíferos de granja, animales mamíferos para deportes, y mascotas mamíferos.

Como se utiliza en la presente, el término "agonista del receptor de interferón Tipo I" se refiere a cualquier ligando de origen natural o de origen no natural del receptor humano de interferón Tipo I, que se une a y ocasiona una transducción de señal a través de el receptor. Los agonistas del receptor de interferón Tipo I incluyen interferones, incluyendo interferones de origen natural, interferones modificados, interferones sintéticos, interferones pegilados, proteínas de fusión que comprenden un interferón y una proteína heteróloga, interferones de arrastre; anticuerpos específicos para un receptor de interferón; agonistas químicos no péptido; y lo similar.

Como se utiliza en la presente, el término "agonista del receptor de interferón Tipo II" se refiere a cualquier ligando de origen natural o de origen no natural del receptor humano de interferón Tipo II, que se une a y

ocasiona una transducción de señal a través de el receptor. Los agonistas del receptor de interferón Tipo II incluyen interferón- γ humano nativo, especies de IFN- γ recombinante, especies de IFN- γ glicosilado, especies de IFN- γ pegilado, 5 especies de IFN- γ modificadas o variantes, proteínas de fusión de IFN- γ , agonistas de anticuerpo específicos para el receptor, agonistas no péptido, y lo similar.

Como se utiliza en la presente, el término "un agonista del receptor de interferón Tipo III" se refiere a 10 cualquier ligando de origen natural o de origen no natural del receptor alfa de IL-28 humano ("IL-28R"), cuya secuencia de aminoácidos se describe por Sheppard et al., infra, que se une a y ocasiona una transducción de señal a través del receptor.

15 Como se utiliza en la presente, el término "agonista del receptor de interferón" se refiere a cualquier agonista del receptor de interferón Tipo I, agonista del receptor de interferón Tipo II o agonista del receptor de interferón Tipo III.

20 El término "evento de dosificación" como se utiliza en la presente, se refiere a la administración de un agente antiviral a un paciente que lo necesita, cuyo evento puede abarcar una o más liberaciones de un agente antiviral desde un dispositivo de suministro de drogas. Por tanto, el 25 término "evento de dosificación", como se utiliza en la

presente, incluye, pero no se limita a, la instalación de un dispositivo de suministro continuo (e.g., una bomba u otro sistema inyectable de liberación controlada); y una sola inyección subcutánea seguida por la instalación de un sistema
5 de suministro continuo.

"Suministro continuo" como se utiliza en la presente (e.g., en el contexto del "suministro continuo de una sustancia a un tejido") pretende referirse al movimiento de la droga hacia un sitio de suministro, e.g., dentro de un
10 tejido de una manera que proporciona el suministro de una cantidad deseada de la sustancia dentro del tejido durante un período de tiempo seleccionado, en donde se recibe aproximadamente la misma cantidad de la droga por el paciente a cada minuto durante el período de tiempo seleccionado.

15 "Liberación controlada" como se utiliza en la presente (e.g., en el contexto de "liberación controlada de la droga") pretende abarcar la liberación de la sustancia (e.g., agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III, e.g., IFN- α) a una tasa, intervalo y/o cantidad seleccionada
20 o de otra manera controlable, que no se encuentra sustancialmente influenciada por el entorno de uso. "Liberación controlada" abarca, por tanto, pero no se limita necesariamente a, el suministro sustancialmente continuo y al suministro por patrones (e.g., suministro intermitente
25 durante un período de tiempo que se interrumpe durante

intervalos de tiempo regulares o irregulares).

"Por patrones" o "temporal" como se utiliza en el contexto del suministro de drogas, significa el suministro de una droga en un patrón, generalmente un patrón
5 sustancialmente regular, durante un período de tiempo pre-seleccionado (e.g., diferente a un período asociado con por ejemplo, una inyección rápida). Suministro de drogas "por patrones" o "temporal" pretende abarcar el suministro de la droga en una tasa o rango de tasas incrementado, disminuido,
10 sustancialmente constante o pulsatorio (e.g., la cantidad de droga por unidad de tiempo o el volumen de la formulación de droga por unidad de tiempo) y abarca además el suministro que es continuo o sustancialmente continuo o crónico.

El término "dispositivo de suministro controlado de
15 droga" pretende abarcar cualquier dispositivo en donde la liberación (e.g., tasa, tiempo de liberación) de una droga u otra sustancia deseada contenida en la misma, se controla por o se determina mediante el dispositivo mismo y no se influencia sustancialmente por el entorno de uso, o la
20 liberación a una tasa que puede reproducirse dentro del entorno de uso.

Por "sustancialmente continuo" como se utiliza, por ejemplo, en el contexto de "infusión sustancialmente continua" o "suministro sustancialmente continuo" pretende
25 referirse al suministro de la droga de una manera que se

interrumpe sustancialmente durante un período pre-seleccionado de suministro de la droga, en donde la cantidad de droga recibida por el paciente durante cualquier intervalo de 8 horas en el período pre-seleccionado nunca cae a cero.

5 Además, suministro de droga "sustancialmente continuo" puede abarcar también el suministro de una droga a una tasa o rango de tasas pre-seleccionado sustancialmente constante (e.g., la cantidad de droga por unidad de tiempo o el volumen de la formulación de droga por unidad de tiempo) que se interrumpe
10 sustancialmente durante un período pre-seleccionado de suministro de droga.

Por "estado sustancialmente estable" como se utiliza en el contexto de un parámetro biológico que puede variar como una función de tiempo, se entiende que el
15 parámetro biológico exhibe un valor sustancialmente constante durante un curso de tiempo, de tal manera que el área bajo la curva definida por el valor del parámetro biológico como una función de tiempo durante cualquier período de 8 horas durante el curso de tiempo (AUC 8 horas) se encuentra no más
20 de aproximadamente 20% por arriba o de aproximadamente 20% por debajo, y preferentemente no más de aproximadamente 15% por arriba o de aproximadamente 15% por debajo, y más preferentemente no más de aproximadamente 10% por arriba o de aproximadamente 10% por debajo, del área promedio bajo la
25 curva del parámetro biológico durante un período de 8 horas

durante el curso de tiempo (AUC 8 horas promedio). El AUC 8 horas promedio se define como el cociente (q) del área bajo la curva del parámetro biológico durante la totalidad del curso de tiempo (AUC total) dividido entre el número de intervalos de 8 horas en el curso de tiempo (total/3 días), i.e., $q = (AUC \text{ total}) / (total/3 \text{ días})$. Por ejemplo, en el contexto de la concentración en suero de una droga, la concentración en suero de la droga se mantiene en un estado sustancialmente estable durante un curso de tiempo en el que el área bajo la curva de concentración en suero de la droga al paso del tiempo durante cualquier período de 8 horas durante el curso de tiempo (AUC 8 horas) es de no más de aproximadamente 20% por arriba o de aproximadamente 20% por debajo del área promedio bajo la curva de concentración en suero de la droga durante un período de 8 horas en el curso de tiempo (AUC 8 horas promedio), i.e., el AUC 8 horas es de no más de aproximadamente 20% por arriba o de aproximadamente 20% por debajo del AUC 8 horas promedio para la concentración en suero de la droga durante el curso de tiempo.

El término "alquilo" utilizado en la presente, se refiere a un radical monovalente de cadena recta o ramificada de desde uno hasta veinte átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitarse a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-hexilo y lo similar.

El término "halo" utilizado en la presente se

refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alcoxi" utilizado en la presente se refiere a un radical de alquilo de cadena recta o ramificada covalentemente unido a la molécula de origen a través de un
5 enlace -O--. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi y lo similar.

El término "alquenilo" utilizado en la presente se refiere a un radical monovalente de cadena recta o ramificada
10 de desde dos hasta veinte átomos de carbono que contiene una unión doble de carbono incluyendo, pero sin limitarse a, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y lo similar.

El término "alquinilo" utilizado en la presente se
15 refiere a un radical monovalente de cadena recta o ramificada de desde dos hasta veinte átomos de carbono que contiene una unión triple de carbono incluyendo, pero sin limitarse a, 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y lo similar.

El término "arilo" utilizado en la presente se
20 refiere a un radical homocíclico aromático ya sea fusionado o no fusionado. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftacenilo y lo similar.

El término "cicloalquilo" utilizado en la presente
25 se refiere a un radical de un sistema de anillo alifático

saturado que tiene de tres a veinte átomos de carbono incluyendo, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y lo similar.

El término "cicloalquenilo" utilizado en la presente se refiere a un radical de un sistema de anillo alifático que tiene de tres a veinte átomos de carbono que tienen al menos una unión doble de carbono-carbono en el anillo. Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y lo similar.

El término "policicloalquilo" utilizado en la presente se refiere a un radical de un sistema de anillo alifático saturado que tiene al menos dos anillos que se encuentran fusionados con o sin carbonos de punta de puente. Ejemplos de grupos de policicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, biciclo[4.4.0]decanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, adamantilo, norbornilo y lo similar.

El término "policicloalquenilo" utilizado en la presente se refiere a un radical de un sistema de anillo alifático que tiene al menos dos anillos que se encuentran fusionados con o sin carbonos de punta de puente en el cual al menos uno de los anillos tiene una unión doble de carbono-carbono. Ejemplos de grupos policicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, norbornilenilo, 1,1'-biciclopentenilo, y lo similar.

El término "hidrocarburo policíclico" utilizado en la presente, se refiere a un radical de un sistema de anillo en el cual todos los miembros de anillo son átomos de carbono. Los hidrocarburos policíclicos pueden ser aromáticos o pueden contener menos que el número máximo de uniones dobles no acumulativas. Ejemplos de hidrocarburo policíclico incluyen, pero no se limitan a, naftilo, dihidronaftilo, indenilo, fluorenilo y lo similar.

El término "heterocíclico" o "heterociclilo" utilizado en la presente se refiere a un radical de un sistema de anillo cíclico que tiene al menos un sistema de anillo en el cual uno o más átomos del anillo no son carbono, a saber heteroátomos. Los heterociclos pueden ser no aromáticos o aromáticos. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, pirolidinilo, oxazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo y lo similar.

El término "heteroarilo" utilizado en la presente se refiere a un grupo heterocíclico formalmente derivado de un areno mediante el reemplazo de uno o más grupos de metina y/o vinileno por heteroátomos trivalente o bivalentes, respectivamente, de tal manera que se mantiene el sistema aromático. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo y lo similar.

El término "arilalquilo" utilizado en la presente se refiere a uno o más grupos arilo anexos a un radical de alquilo. Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo, fenpropilo, fenbutilo y lo
5 similar.

El término "cicloalquilalquilo" utilizado en la presente se refiere a uno o más grupos cicloalquilo anexos a un radical de alquilo. Ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilmetilo,
10 ciclohexiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo y lo similar.

El término "heteroarilalquilo" utilizado en la presente se refiere a uno o más grupos heteroarilo anexos a un radical de alquilo. Ejemplos de heteroarilalquilo
15 incluyen, pero no se limitan a, piridilmetilo, furanilmetilo, tiofeniletilo y lo similar.

El término "heterociclilalquilo" utilizado en la presente se refiere a uno o más grupos heterociclilo anexos a un radical de alquilo. Ejemplos de heterociclilalquilo
20 incluyen, pero no se limitan a, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, tetrahidrofuranilmetilo, pirrolidinilpropilo y lo similar.

El término "ariloxi" utilizado en la presente se refiere a un radical de arilo covalentemente unido a la
25 molécula de origen a través de un enlace -O--.

El término "alquiltio" utilizado en la presente se refiere a un radical de alquilo de cadena recta o ramificada covalentemente unido a la molécula de origen a través de un enlace -S--. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi y lo similar.

El término "ariltio" utilizado en la presente se refiere a un radical de arilo covalentemente unido a la molécula de origen a través de un enlace -S--.

10 El término "alquilamino" utilizado en la presente se refiere a un radical de nitrógeno con uno o más grupos alquilo unidos al mismo. Por tanto, monoalquilamino se refiere a un radical de nitrógeno con un grupo alquilo unido al mismo y dialquilamino se refiere a un radical de nitrógeno
15 con dos grupos alquilo unidos al mismo.

El término "cianoamino" utilizado en la presente se refiere a un radical de nitrógeno con un grupo nitrilo unido al mismo.

El término "carbamilo" utilizado en la presente se
20 refiere a RNHCOO--.

El término "ceto" y "carbonilo" utilizados en la presente se refieren a $C = O$.

El término "carboxi" utilizado en la presente, se refiere a -COOH.

25 El término "sulfamilo" utilizado en la presente se

refiere a $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

El término "sulfonilo" utilizado en la presente se refiere a $-\text{SO}_2-$.

El término "sulfinilo" utilizado en la presente se
5 refiere a $-\text{SO}-$.

El término "tiocarbonilo" utilizado en la presente se refiere a $\text{C} = \text{S}$.

El término "tiocarboxi" utilizado en la presente se refiere a CSOH .

10 Como se utiliza en la presente, un radical indica especies con un solo electrón no formado en pares, de tal manera que las especies que contienen el radical pueden encontrarse covalentemente unidas a otras especies. De aquí que, en este contexto, un radical no es necesariamente un
15 radical libre. Por el contrario, un radical indica una porción específica de una molécula más grande. El término "radical" puede utilizarse de manera intercambiable con el término "grupo".

Como se utiliza en la presente, un grupo sustituido
20 se deriva de la estructura de origen no sustituida en la cual ha habido un intercambio de uno o más átomos de hidrógeno por otro átomo o grupo. Al sustituirse, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) uno o más grupos seleccionados individualmente e independientemente de alquilo C_1-C_6 ,
25 alquenilo C_1-C_6 , alquinilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 ,

heterocicloalquilo C_3-C_6 , (e.g., tetrahidrofurilo), arilo, heteroarilo, halo (e.g., cloro, bromo, yodo y fluoro), ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, sulfhidrilo (mercapto), alquiltio C_1-C_6 , ariltio, mono y di- (C_1-C_6) alquil amino, sales
5 de amonio cuaternario, amino (C_1-C_6) alcoxi, hidroxilo (C_1-C_6) alquilamino, amino (C_1-C_6) alquiltio, cianoamino, nitro, carbamilo, ceto (oxi), carbonilo, carboxi, glicolil, glicil, hidrazino, guanilo, sulfamilo, sulfonilo, sulfinilo, tiocarbonilo, tiocarboxi y combinaciones de los mismos. Los
10 grupos de protección que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores son conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en referencias tales como Greene y Wuts Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos protectores en la síntesis
15 orgánica); John Wiley and Sons; New York, 1999. Cuando se describe un sustituyente como "opcionalmente sustituido" ese sustituyente puede sustituirse con los sustituyentes anteriores.

Pueden encontrarse presentes átomos de carbono
20 asimétricos en los compuestos descritos. Todos tales isómeros, incluyendo diastereómeros y enantiómeros, así como sus mezclas pretenden encontrarse incluidos en el alcance del compuesto citado. En ciertos casos, los compuestos pueden existir en formas tautoméricas. Todas las formas
25 tautoméricas pretenden encontrarse incluidas en el alcance

del compuesto citado. De manera similar, cuando los compuestos contienen un grupo alquenilo o alquenileno, existe la posibilidad de las formas isoméricas cis y trans de los compuestos. Se contemplan los isómeros tanto cis como trans, así como las mezclas de isómeros cis y trans. Por tanto, la referencia en la presente a un compuesto incluye todas las formas isoméricas antes mencionadas a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Diversas formas se incluyen en las modalidades, incluyendo polimorfos, solvatos, hidratos, conformadores, sales, y derivados de prodroga. Un polimorfo es una composición que tiene la misma fórmula química, pero una estructura diferente. Un solvato es una composición formada mediante solvación (la combinación de moléculas de solvente con moléculas o iones de soluto). Un hidrato es un compuesto formado mediante la incorporación de agua. Un conformador es una estructura que es un isómero de conformación. El isomerismo de conformación es el fenómeno de moléculas con la misma fórmula estructural pero diferentes conformaciones (conformadores) de átomos alrededor de una unión giratoria. Las sales de compuestos pueden prepararse mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar la base o ácido apropiado con un equivalente estequiométrico equivalente del compuesto. Una prodroga es un compuesto que

AA

experimenta una biotransformación (conversión química) antes de exhibir sus efectos farmacológicos. Por ejemplo, una prodroga puede visualizarse por tanto como una droga que contiene grupos protectores especializados utilizados de
5 manera transitoria para alterar o para eliminar las propiedades indeseables en la molécula de origen. Por tanto, la referencia en la presente a un compuesto incluye todas las formas antes mencionadas a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera.

10 Cuando se proporciona un rango de valores, se entiende que cada valor que interviene, hasta la décima de la unidad del límite más bajo, a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera, entre el límite superior e inferior de ese rango y cualquier otro valor declarado o que
15 interviene en el rango declarado, se encuentra abarcado dentro de las modalidades. Los límites superior e inferior de estos rangos más pequeños que pueden incluirse independientemente en los rangos más pequeños se encuentran también abarcados dentro de la invención, sujetos a cualquier
20 límite específicamente excluido en el rango declarado. Cuando el rango declarado incluye uno o ambos límites, los rangos que excluyen ambos de estos límites incluidos se encuentran incluidos también en las modalidades.

A menos que se defina de otra manera, todos los
25 términos técnicos y científicos utilizados en la presente

tienen el mismo significado entendido comúnmente por el de experiencia ordinaria en la técnica a la cual pertenecen las modalidades. Aunque todos los métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente también
5 pueden utilizarse en la práctica o prueba de las modalidades, se describen ahora los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan en la presente mediante la referencia para detallar y describir los métodos y/o materiales en conexión
10 con los cuales se citan las publicaciones.

Debe notarse que, como se utilizan en la presente y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un", "Una" y "el/la", incluyen los referentes en plural a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera. Por
15 tanto, por ejemplo, la referencia a "un método" incluye una pluralidad de tales métodos y la referencia a "una dosis" incluye una referencia a una o más dosis y equivalentes de las mismas conocidos por los expertos en la técnica, etcétera.

20 El término "aproximadamente" se utiliza en la presente para dar a entender aproximadamente, en la región de, aproximadamente, o alrededor. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza en conjunción con un rango numérico, modifica ese rango extendiendo los límites por
25 arriba y por debajo de los valores numéricos establecidos.

En general, el término "aproximadamente" se utiliza en la presente para modificar un valor numérico por arriba y por debajo del valor establecido por una variación del 10%.

Como se utiliza en esta especificación, ya sea en
5 una frase de transición o en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende" y "que comprende" deben interpretarse con un significado de extremo abierto. Es decir, los términos deben interpretarse como sinónimos con las frases "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Al
10 utilizarse en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos las etapas citadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se utiliza en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, el término "que comprende" significa que el
15 compuesto, composición o dispositivo incluye al menos las características o componentes citados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

En la presente se hace referencia en detalle a las modalidades específicas de la invención. Aunque la invención
20 se describirá en conjunción con estas modalidades específicas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a tales modalidades específicas. Por el contrario, se pretende cubrir las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro de la esencia y
25 alcance de la invención. En la descripción proporcionada en

la presente, se establecen numerosos detalles específicos a fin de proporcionar un entendimiento completo de la presente invención. La presente invención puede practicarse sin algunos o con todos estos detalles específicos. En otros
5 ejemplos, las operaciones muy conocidas del proceso no se han descrito en detalle a fin de no oscurecer la presente invención.

Las modalidades presentes proporcionan los Compuestos 1-10 como se describen a continuación, así como
10 composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto de los Compuestos 1-10. Los compuestos 1-10 pueden referirse en la presente de diversas maneras, incluyendo "compuesto sujeto", "inhibidor de NS3", "compuesto inhibidor de NS3", "inhibidor de proteasa", "inhibidor de
15 helicasa" y otros términos similares que se entenderán fácilmente por los expertos en la técnica. un compuesto sujeto es útil para modular (e.g., inhibir) la actividad de NS3 proteasa y/o helicasa, in vivo y/o ex vivo. Por ejemplo, un compuesto sujeto es útil para tratar la infección por VHC
20 y otros trastornos, como se trata abajo.

Composiciones

Las modalidades presentes proporcionan los Compuestos 1-10 que tienen las estructuras químicas mostradas en las Tablas 1 y 2 abajo. Las modalidades preferidas
25 proporcionan un método para tratar una infección por virus de

hepatitis C en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto preferido, e.g., una composición que comprende al menos uno de los Compuestos 1-
5 10.

Las modalidades preferidas proporcionan un método para tratar fibrosis hepática en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto preferido.

10 Las modalidades preferidas proporcionan un método para incrementar la función hepática en un individuo que tiene una infección por virus de hepatitis C, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto preferido.

15 Las modalidades presentes proporcionan además composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, que comprenden los Compuestos 1-10, y sales, ésteres u otros derivados de los mismos. Una composición farmacéutica sujeto comprende un compuesto sujeto; y un excipiente
20 farmacéuticamente aceptable. Se conoce en la técnica una amplia variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables y no es necesario tratarlos en detalle en la presente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se han descrito ampliamente en una variedad de publicaciones, incluyendo, por
25 ejemplo, A Gennaro (2000) "Remington: The Science and

Practice of Pharmacy" (Remington: La ciencia y práctica de farmacia), 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Formas de dosis farmacéuticas y sistemas de suministro de drogas)
5 (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3ª ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales
10 como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, se encuentran fácilmente disponibles al público. Además, las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como los agentes de ajuste de pH y amortiguadores, agentes de ajuste de tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes y
15 lo similar, se encuentran fácilmente disponibles al público.

En muchas modalidades, un compuesto sujeto inhibe la actividad enzimática de una NS3 proteasa del virus de hepatitis C (VHC). Puede determinarse fácilmente si un compuesto sujeto inhibe la NS3 proteasa de VHC utilizando
20 cualquier método conocido. Los métodos típicos implican determinar si una poliproteína de VHC u otro polipéptido que comprende un sitio de reconocimiento de NS3 se desdobla mediante NS3 en presencia del agente. En muchas modalidades, un compuesto sujeto inhibe la actividad enzimática de NS3 por
25 al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%,

al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%,
al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%,
al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%,
al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o
5 al menos aproximadamente 90% o más, en comparación con la
actividad enzimática de NS3 en ausencia del compuesto.

En muchas modalidades, un compuesto sujeto inhibe
la actividad enzimática de NS3 proteasa de VHC con un IC_{50} de
menos de aproximadamente 50 μM , e.g., un compuesto sujeto
10 inhibe una NS3 proteasa de VHC con un IC_{50} de menos que
aproximadamente 40 μM , menos que aproximadamente 25 μM , menos
que aproximadamente 10 μM , menos que aproximadamente 1 μM ,
menos que aproximadamente 100 nM, menos que aproximadamente
80 nM, menos que aproximadamente 60 nM, menos que
15 aproximadamente 50 nM, menos que aproximadamente 25 nM, menos
que aproximadamente 10 nM, o menos que aproximadamente 1 nM,
o menos.

En muchas modalidades, un compuesto sujeto inhibe
la actividad enzimática de una NS3 helicasa del virus de
20 hepatitis C (VHC). Puede determinarse fácilmente si un
compuesto sujeto inhibe la NS3 helicasa de VHC utilizando
cualquier método conocido. En muchas modalidades, un
compuesto sujeto inhibe la actividad enzimática de NS3 por al
menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al
25 menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al

menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al
menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al
menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o al
menos aproximadamente 90% o más, en comparación con la
5 actividad enzimática de NS3 en ausencia del compuesto.

En muchas modalidades, un compuesto sujeto inhibe
la replicación viral de VHC. Por ejemplo, un compuesto
sujeto inhibe la replicación viral de VHC por al menos
aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos
10 aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos
aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos
aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos
aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o al menos
aproximadamente 90% o más, en comparación con la replicación
15 viral de VHC en ausencia del compuesto. Puede determinarse
si un compuesto sujeto inhibe la replicación viral de VHC
utilizando métodos conocidos en la técnica, incluyendo un
análisis de replicación viral in vitro.

En muchas modalidades, un compuesto sujeto inhibe
20 la actividad enzimática tanto de una NS3 proteasa de VHC como
de una NS3 helicasa de VHC. Puede determinarse fácilmente si
un compuesto sujeto inhibe tanto la NS3 proteasa de VHC como
la NS3 helicasa de VHC utilizando cualquier método conocido.
En muchas modalidades, un compuesto sujeto inhibe la
25 actividad enzimática tanto de NS3 proteasa de VHC como de NS3

helicasa de VHC, cada una independientemente, por al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos
5 aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 90% o más, en comparación con la actividad enzimática de NS3 proteasa de VHC y de NS3 helicasa de VHC en ausencia del compuesto.

10 Tratamiento de una infección por virus de hepatitis

Los métodos y composiciones descritos en la presente son generalmente útiles en el tratamiento de una infección por VHC.

Puede determinarse si un método sujeto es efectivo
15 en el tratamiento de una infección por VHC mediante una reducción en la carga viral, una reducción en el tiempo para seroconversión (virus no detectable en el suero del paciente), un incremento en la tasa de la respuesta viral sostenida a la terapia, una reducción de la morbilidad o
20 mortalidad en procedimientos clínicos, u otro indicador de respuesta a la enfermedad.

En general, una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, e.g., cualquiera o más de los Compuestos 1-10, y opcionalmente uno o más agentes
25 antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para

reducir la carga viral o para lograr una respuesta viral sostenida a la terapia.

Puede determinarse si un método sujeto es efectivo en el tratamiento de una infección por VHC midiendo la carga viral, o midiendo un parámetro asociado con la infección por VHC, incluyendo, pero sin limitarse a, fibrosis hepática, elevaciones en los niveles de transaminasa en suero, y actividad necroinflamatoria en el hígado. Los indicadores de fibrosis hepática se tratan en detalle abajo.

10 El método implica administrar una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, e.g., cualquiera o más de los Compuestos 1-10, opcionalmente en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agentes antivirales adicionales. En algunas modalidades, una cantidad efectiva
15 de un compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para reducir las titulaciones virales a niveles no detectables, e.g., de aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 5000, de aproximadamente 500 hasta
20 aproximadamente 1000, o de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 copias del genoma/ml de suero. En algunas modalidades, una cantidad de un compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para reducir la
25 carga viral a menos que 100 copias del genoma/ml de suero.

En algunas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para lograr una reducción de 1.5-log, 2.5-log, 3-log, 3.5-log, 4-log, 4.5-log, o 5-log en una titulación viral en el suero del individuo.

En muchas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para lograr una respuesta viral sostenida, e.g., un ARN de VHC no detectable o sustancialmente no detectable (e.g., menos que aproximadamente 500, menos que aproximadamente 400, menos que aproximadamente 200, o menos que aproximadamente 100 copias del genoma por mililitro de suero) se encuentra en el suero del paciente durante un período de al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente dos meses, al menos aproximadamente tres meses, al menos aproximadamente cuatro meses, al menos aproximadamente cinco meses, o al menos aproximadamente seis meses después de cesar la terapia.

Como se anotó anteriormente, puede determinarse si un método sujeto es efectivo para tratar una infección por VHC midiendo un parámetro asociado con la infección por VHC tal como fibrosis hepática. Los métodos para determinar el grado de fibrosis hepática se tratan en detalle abajo. En

algunas modalidades, el nivel de un marcador en suero de fibrosis hepática indica el grado de fibrosis hepática.

Como un ejemplo no limitante, los niveles de alanina aminotransferasa en suero (ALT) se miden utilizando análisis estándar. En general, un nivel ALT de menos de aproximadamente 45 unidades internacionales se considera normal. en algunas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad efectiva para reducir los niveles ALT a menos que aproximadamente 45 IU/ml de suero.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para reducir el nivel en suero de un marcador de fibrosis hepática por al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75% o al menos aproximadamente 80% o más en comparación con el nivel del marcador en un individuo no tratado o en un individuo tratado con placebo. Los métodos para medir marcadores en suero

incluyen métodos de base inmunológica, e.g., análisis inmunoabsorbentes enlazados a enzimas (ELISA), radioinmunoanálisis, y lo similar, utilizando un anticuerpo específico para un marcador en suero dado.

5 En muchas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente y un agente antiviral adicional es una cantidad sinérgica. Como se utiliza en la presente una "combinación sinérgica" o una "cantidad sinérgica" de un compuesto descrito en la presente y un
10 agente antiviral adicional, es una dosis combinada que es más efectiva en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección por VHC que la mejoría incrementada en el procedimiento del tratamiento que se predice o se espera de una combinación meramente aditiva de (i) el beneficio
15 terapéutico o profiláctico de un compuesto descrito en la presente cuando se administra en esa misma dosis como monoterapia y (ii) el beneficio terapéutico o profiláctico del agente antiviral adicional cuando se administra en la misma dosis que la monoterapia.

20 En algunas modalidades, una cantidad seleccionada de un compuesto descrito en la presente y una cantidad seleccionada de un agente antiviral adicional son efectivas cuando se utilizan en terapia de combinación para una enfermedad, pero la cantidad seleccionada del compuesto
25 descrito en la presente y/o la cantidad seleccionada del

agente antiviral adicional no es efectiva al utilizarse en monoterapia para la enfermedad. Por tanto, las modalidades abarcan (1) regímenes en los cuales una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional mejora el beneficio terapéutico de una cantidad seleccionada del compuesto descrito en la presente cuando se utiliza en terapia de combinación para una enfermedad, en donde la cantidad seleccionada del agente antiviral adicional no proporciona ningún beneficio terapéutico al utilizarse en monoterapia para la enfermedad, (2) regímenes en los cuales una cantidad seleccionada del compuesto descrito en la presente mejora el beneficio terapéutico de una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional cuando se utiliza en terapia de combinación para una enfermedad, en donde la cantidad seleccionada del compuesto descrito en la presente no proporciona ningún beneficio terapéutico al utilizarse en monoterapia para la enfermedad, (3) regímenes en los cuales una cantidad seleccionada del compuesto descrito en la presente y una cantidad seleccionada del agente antiviral adicional proporcionan un beneficio terapéutico cuando se utilizan en terapia de combinación para una enfermedad, en donde cada una de las cantidades seleccionadas del compuesto descrito en la presente y del agente antiviral adicional, respectivamente, no proporciona ningún beneficio terapéutico al utilizarse en monoterapia para la enfermedad. Como se

utiliza en la presente, debe entenderse que una "cantidad sinérgicamente efectiva" de un compuesto descrito en la presente y de un agente antiviral adicional, y sus equivalentes gramaticales, incluye cualquier régimen abarcado
5 por cualquiera de (1)-(3) anteriores.

Fibrosis

Las modalidades proporcionan métodos para tratar fibrosis hepática (incluyendo formas de fibrosis hepática resultantes de o asociadas con infección por VHC), que
10 implican generalmente administrar una cantidad terapéutica de un compuesto descrito en la presente y opcionalmente uno o más agentes antivirales. Las cantidades efectivas de cualquiera de los Compuestos 1-10 con y sin uno o más agentes antivirales adicionales, así como los regímenes de dosis, son
15 como se trata abajo.

Se determina si el tratamiento con un compuesto descrito en la presente y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es efectivo para reducir la fibrosis hepática mediante cualquiera de un número de técnicas muy
20 establecidas para medir la fibrosis hepática y la función hepática. La reducción de la fibrosis hepática se determina analizando una muestra de biopsia de hígado. Un análisis de una biopsia de hígado comprende la evaluación de dos componentes principales: necroinflamación evaluada por
25 "grado" como una medida de la severidad y de la actividad de

la enfermedad activa, y las lesiones de fibrosis y remodelado parenquimal o vascular evaluados por "etapa" siendo que reflejan el progreso de la enfermedad a largo plazo. Ver, e.g., Brunt (2000) Hepatol. 31:241-246; y METAVIR (1994) Hepatology 20:15-20. En base al análisis de la biopsia de hígado, se asigna una marca. Existe un número de sistemas de marcación estandarizados que proporcionan una evaluación cuantitativa del grado y severidad de la fibrosis. Estos incluyen los sistemas METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig, e Ishak.

El sistema de marcación METAVIR se basa en un análisis de varias características de una biopsia de hígado, incluyendo fibrosis (fibrosis portal, fibrosis centrolobular y cirrosis); necrosis (necrosis por tramos y lobular, retracción acidofílica, y degeneración englobada); inflamación (inflamación del tracto portal, agregados linfoides de portal, y distribución de la inflamación portal); cambios en el conducto biliar; e índice Knodell (marcaciones de necrosis periportal, necrosis lobular, inflamación portal, fibrosis y actividad total de la enfermedad). Las definiciones de cada etapa en el sistema METAVIR son como sigue: marcación: 0, sin fibrosis; marcación: 1, agrandamiento estrellado del tracto portal pero sin formación de tabique; marcación 2, agrandamiento del tracto portal con rara formación de tabique; marcación 3,

numerosos tabiques sin cirrosis; y marcación 4, cirrosis.

El sistema de marcación de Knodell, también llamado el índice de actividad de hepatitis, clasifica especímenes en base a las marcaciones en cuatro categorías de características histológicas: I. Necrosis periportal y/o de puente; II. Degeneración intralobular y necrosis focal; III. Inflamación portal; y IV. Fibrosis. En el sistema por etapas Knodell, las marcaciones son como sigue: marcación: 0, sin fibrosis; marcación: 1, fibrosis suave (expansión portal fibrosa); marcación: 2, fibrosis moderada; marcación 3, fibrosis severa (fibrosis de puente); y marcación: 4, cirrosis. Entre más alta sea la marcación, es más severo el daño del tejido hepático. Knodell (1981) Hepatol. 1:431.

En el sistema de marcación Scheuer las marcaciones son como sigue: marcación: 0, sin fibrosis; marcación: 1, tractos portales fibróticos agrandados; marcación :2, tabique periportal o portal-portal, pero arquitectura intacta; marcación: 3, fibrosis con distorsión arquitectónica, pero ninguna cirrosis obvia; marcación: 4, cirrosis probable o definida. Scheuer (1991) J. Hepatol. 13:372.

El sistema de marcación Ishak se describe en Ishak (1995) J. Hepatol. 22:696-699. Etapa 0, sin fibrosis, expansión fibrosa de algunas áreas portales con o sin tabique fibroso corto; etapa 2, expansión fibrosa de las áreas más portales con o sin tabique fibroso corto; etapa 3, expansión

fibrosa de las áreas más portales con puente ocasional de portal a portal (P-P); etapa 4, expansión fibrosa de las áreas portales con marcado puente (P-P) así como portal-central (P-C); etapa 5, marcado puente (P-P y/o P-C) con 5 nódulos ocasionales (cirrosis incompleta); etapa 6, cirrosis, probable o definida.

El beneficio de la terapia anti-fibrótica también puede medirse y evaluarse utilizando un sistema de marcación Child-Pugh que comprende un sistema de punto multicomponentes 10 en base a las anormalidades en el nivel de bilirrubina en suero, en el nivel de albúmina en suero, el tiempo de protrombina, la presencia y severidad de ascitis, y la presencia y severidad de encefalopatía. En base a la presencia y severidad de anormalidades de estos parámetros, 15 los pacientes pueden colocarse en una de tres categorías de incremento de severidad de enfermedad clínica: A, B o C.

En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula 1, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es 20 una cantidad que efectúa un cambio de una unidad o más en la etapa de fibrosis en base a las biopsias hepáticas pre y post-terapia. En modalidades particulares, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula 1, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, 25 reduce la fibrosis hepática por al menos una unidad en el

sistema METAVIR, el Knodell, el Scheuer, el Ludwig o el Ishak.

También pueden utilizarse índices secundarios o indirectos de la función hepática para evaluar la eficacia
5 del tratamiento con un compuesto descrito en la presente. También puede medirse la evaluación morfométrica computarizada semi-automatizada del grado cuantitativo de fibrosis hepática en base a la coloración específica de marcadores de colágeno y/o suero de fibrosis hepática, como
10 una indicación de la eficacia de un método de tratamiento sujeto. Los índices secundarios de la función hepática incluyen, pero no se limitan a, niveles de transaminasa en suero, tiempo de protrombina, bilirrubina, cuenta de plaquetas, presión portal, nivel de albúmina y evaluación de
15 la marcación Child-Pugh.

Una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para incrementar el índice de la función hepática por al menos aproximadamente
20 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente
25 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente

75% o al menos aproximadamente 80% o más en comparación con el índice de la función hepática en un individuo no tratado o en un individuo tratado con placebo. Los expertos en la técnica pueden medir fácilmente tales índices de función hepática, utilizando métodos de análisis estándar, de los cuales muchos se encuentran comercialmente disponibles y se utilizan rutinariamente en instalaciones clínicas.

Los marcadores en suero de fibrosis hepática también pueden medirse como una indicación de la eficacia de un método de tratamiento sujeto. Los marcadores en suero de fibrosis hepática incluyen, pero no se limitan a, hialuronato, péptido de procolágeno III de terminación N, dominio 7S de colágeno tipo IV, péptido de procolágeno I de terminación C, y laminina. Marcadores bioquímicos adicionales de fibrosis hepática incluyen, alfa-2-macroglobulina, haptoglobina, gama globulina, apolipoproteína A, y gamma glutamil transpeptidasa.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para reducir el nivel en suero de un marcador de fibrosis hepática por al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos

aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos
aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al menos
aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75% o al menos
aproximadamente 80% o más en comparación con el nivel del
5 marcador en un individuo no tratado o en un individuo tratado
con placebo. Los expertos en la técnica pueden medir
fácilmente tales marcadores en suero de fibrosis hepática,
utilizando métodos de análisis estándar, de los cuales muchos
se encuentran comercialmente disponibles y se utilizan
10 rutinariamente en instalaciones clínicas. Los métodos para
medir marcadores en suero incluyen métodos de base
inmunológica, e.g., análisis inmunoabsorbentes enlazados a
enzimas (ELISA), radioinmunoanálisis, y lo similar,
utilizando un anticuerpo específico para un marcador en suero
15 dado.

También pueden utilizarse pruebas cuantitativas de
reserva de hígado funcional para evaluar la eficacia del
tratamiento con un agonista del receptor de interferón y
pirfenidona (o un análogo de pirfenidona). Estas incluyen:
20 despeje con verde de indocianina (ICG), capacidad de
eliminación de galactosa (GEC), prueba de aliento de
aminopirina (ABT), despeje con antipirina, despeje con
monoetilglicina-xilidida (MEG-X), y despeje con cafeína.

Como se utiliza en la presente, una "complicación
25 asociada con la cirrosis del hígado" se refiere a un

trastorno que es una secuela de la enfermedad hepática descompensada, i.e., o se presenta subsecuentemente a y como resultado del desarrollo de la fibrosis hepática, e incluye, pero no se limita a, desarrollo de ascitis, sangrado
5 variceal, hipertensión portal, ictericia, insuficiencia hepática progresiva, encefalopatía, carcinoma hepatocelular, falla hepática que requiere trasplante de hígado, y mortalidad relacionada con el hígado.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un
10 compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad que es efectiva para reducir la incidencia (e.g., la probabilidad de que un individuo lo desarrolle) de un trastorno asociado con cirrosis del hígado por al menos aproximadamente 10%, al
15 menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 55%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 65%, al
20 menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75% o al menos aproximadamente 80% o más en comparación con un individuo no tratado o con un individuo tratado con placebo.

Puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica si el tratamiento con un compuesto descrito en la
25 presente y opcionalmente uno o más agentes antivirales

adicionales es efectivo para reducir la incidencia de un trastorno asociado con la cirrosis del hígado.

La reducción en la fibrosis hepática incrementa la función hepática. Por tanto, las modalidades proporcionan
5 métodos para incrementar la función hepática, que implican generalmente administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales. Las funciones hepáticas incluyen, pero no se limitan a, síntesis
10 de proteínas tales como proteínas de suero (e.g., albúmina, factores de coagulación, alcalina fosfatasa, aminotransferasas (e.g., alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ -glutaminiltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis del colesterol, y
15 síntesis de ácidos biliares; una función metabólica del hígado, incluyendo, pero sin limitarse a, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos y amonio, metabolismo de hormonas, y metabolismo de lípidos; desintoxicación de drogas exógenas; una función hemodinámica,
20 incluyendo hemodinámica visceral y portal; y lo similar.

Se averigua fácilmente si la función hepática se incrementa por los expertos en la técnica, utilizando pruebas muy establecidas de la función hepática. Por tanto, la síntesis de marcadores de la función hepática tales como
25 albúmina, alcalina fosfatasa, alanina transaminasa, aspartato

transaminasa, bilirrubina, y lo similar, puede evaluarse midiendo el nivel de estos marcadores en el suero, utilizando análisis inmunológicos y enzimáticos estándar. La circulación visceral y la hemodinámica portal pueden medirse
5 mediante presión y/o resistencia de cuña de portal utilizando métodos estándar. Las funciones metabólicas pueden medirse midiendo el nivel de amonio en el suero.

Puede determinarse si las proteínas en suero normalmente secretadas por el hígado se encuentran en el
10 rango normal midiendo los niveles de tales proteínas, utilizando análisis inmunológicos y enzimáticos estándar. Los expertos en la técnica conocen los rangos normales para tales proteínas en suero. Los siguientes son ejemplos no limitantes. El nivel normal de alanina transaminasa es de
15 aproximadamente 45 IU por milímetro de suero. El rango normal de aspartato transaminasa es de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 unidades por litro de suero. La bilirrubina se mide utilizando análisis estándar. Los niveles normales de bilirrubina son comúnmente menores que
20 aproximadamente 1.2 mg/dl. Los niveles de albúmina en suero se miden utilizando análisis estándar. Los niveles normales de albúmina en suero se encuentran en el rango de aproximadamente 35 a aproximadamente 55 g/l. La prolongación del tiempo de protrombina se mide utilizando análisis
25 estándar. Un tiempo de protrombina normal es menor que

aproximadamente 4 segundos más largo que el del control.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una que es efectiva para
5 incrementar la función hepática por al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o más. Por ejemplo, una
10 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es una cantidad efectiva para reducir un nivel elevado de un marcador en suero de la función hepática por al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al
15 menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80% o más, o para reducir el nivel del marcador en suero de la función hepática a dentro de un rango normal. Una cantidad
20 terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales, es también una cantidad efectiva para incrementar un nivel reducido de un marcador en suero de la función hepática por al menos aproximadamente 10%, al menos
25 aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos

aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos
aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos
aproximadamente 80% o más, o para incrementar el nivel del
marcador en suero de la función hepática a dentro de un rango
5 normal.

Dosis, Formulaciones y Vías de Administración

En los métodos sujeto, el(los) agente(s) activo(s)
(e.g., un compuesto o compuestos descritos en la presente y
opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales)
10 puede(n) administrarse al huésped utilizando cualquier medio
conveniente capaz de dar como resultado el efecto terapéutico
deseado. Por tanto, el agente puede incorporarse dentro de
una variedad de formulaciones para administración
terapéutica. Más particularmente, los agentes de las
15 modalidades pueden formularse dentro de formulaciones
farmacéuticas mediante la combinación con vehículos o
diluyentes farmacéuticamente aceptables, y pueden formularse
dentro de preparaciones en formas sólidas, semi-sólidas,
líquidas o gaseosas tales como, tabletas, cápsulas, polvos,
20 gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones,
inhaladores y aerosoles.

Formulaciones

El (los) agente(s) activo(s) antes tratado(s)
(e.g., los Compuestos 1-10 descritos en las Tablas 1-2 abajo)
25 puede(n) formularse utilizando reactivos y métodos muy

conocidos. Las composiciones se proporcionan en formulación con un excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s). se conoce en la técnica una amplia variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables y no es necesario tratarlos en
5 detalle en la presente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se han descrito ampliamente en una variedad de publicaciones incluyendo, por ejemplo, A Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (Remington: La ciencia y práctica de farmacia), 20ª edición, Lippincott,
10 Williams & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Formas de dosis farmacéuticas y sistemas de suministro de drogas) (1999) H.C. Ansel et al., eds., 7ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3ª
15 ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, se encuentran fácilmente disponibles al público. Además, las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales
20 como los agentes de ajuste de pH y amortiguadores, agentes de ajuste de tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes y lo similar, se encuentran fácilmente disponibles al público.

En algunas modalidades, un agente se formula en un amortiguador acuoso. Los amortiguadores acuosos adecuados
25 incluyen, pero no se limitan a, amortiguadores de acetato,

succinato, citrato, y fosfato variando en resistencia de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 100 mM. En algunas modalidades, el amortiguador acuoso incluye reactivos que proporcionan una solución isotónica. Tales reactivos
5 incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio; y azúcares, e.g., manitol, dextrosa, sucrosa y lo similar. En algunas modalidades, el amortiguador acuoso incluye además un surfactante no iónico tal como polisorbato 20 u 80. Opcionalmente, las formulaciones pueden incluir además un
10 preservativo. Los preservativos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol bencílico, fenol, clorobutanol, cloruro de benzalconio, y lo similar. En muchos casos, la formulación se almacena a aproximadamente 4°C. Las formulaciones también pueden liofilizarse, en cuyo caso
15 incluyen generalmente crioprotectores tales como sucrosa, trehalosa, lactosa, maltosa, manitol, y lo similar. Las formulaciones liofilizadas pueden almacenarse durante extensos períodos de tiempo, incluso a temperaturas ambiente.

Como tal, la administración de los agentes puede
20 lograrse de varias maneras, incluyendo administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea, intramuscular, transdérmica, intratecal, etc. En muchas modalidades, la administración es mediante inyección rápida, e.g., inyección rápida subcutánea, inyección rápida
25 intramuscular, y lo similar.

Las composiciones farmacéuticas de las modalidades pueden administrarse oralmente, parenteralmente o mediante un depósito implantado. Se prefiere la administración oral o la administración mediante inyección.

5 La administración subcutánea de una composición farmacéutica de las modalidades se logra utilizando métodos y dispositivos estándar, e.g., aguja y jeringa, un sistema de suministro de puerto de inyección subcutánea y lo similar. Ver, e.g., Patentes de E.U. Nos. 3,547,119; 4,755,173;
10 4,531,937; 4,311,137 y 6,017,328. Una combinación de un puerto de inyección subcutánea y un dispositivo para la administración de una composición farmacéutica de las modalidades a un paciente a través del puerto, se refiere en la presente como un "sistema de suministro de puerto de
15 inyección subcutánea". En muchas modalidades, la administración subcutánea se logra mediante suministro rápido mediante aguja y jeringa.

En formas de dosis farmacéutica, los agentes pueden administrarse en la forma de sus sales farmacéuticamente
20 aceptables, o también pueden utilizarse solos o en la asociación apropiada, así como en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los siguientes métodos y excipientes son meramente ejemplares y de ninguna manera limitantes.

25 Para preparaciones orales, los agentes pueden

utilizarse solos o en combinación con aditivos apropiados para producir tabletas, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con unidores, 5 tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegradores, tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio; y si se desea, con diluyentes, 10 agentes de amortiguador, agentes humectantes, preservativos y agentes saborizantes.

Los agentes pueden formularse dentro de preparaciones para inyección disolviéndolos, suspendiéndolos o emulsificándolos en un solvente acuoso o no acuoso, tal 15 como aceites vegetales u otros similares, glicéridos sintéticos de ácido alifático, ésteres de ácidos alifáticos mayores o glicol propileno; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizadores, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsificantes, 20 estabilizadores y preservativos.

Además, los agentes pueden prepararse en supositorios mezclando con una variedad de bases tales como bases emulsificantes o bases solubles en agua. Los compuestos de las modalidades pueden administrarse 25 rectalmente a través de un supositorio. El supositorio puede

incluir vehículos tales como manteca de cacao, carboceras y glicoles de polietileno, que se funden a la temperatura corporal, y sin embargo, se solidifican a temperatura ambiente.

5 Pueden proporcionarse formas de dosis unitaria para administración oral o rectal tales como jarabes, elixires, y suspensiones, en donde cada dosis unitaria, por ejemplo, una cucharada pequeña, una cucharada sopera, tableta o supositorio, contiene una cantidad predeterminada de la
10 composición que contiene uno o más inhibidores. De manera similar, las formas de dosis unitaria para inyección o administración intravenosa pueden comprender el(los) inhibidor(es) en una composición como una solución en agua estéril, salina normal u otro vehículo farmacéuticamente
15 aceptable.

 El término "forma de dosis unitaria" como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad una cantidad
20 predeterminada de los compuestos de las modalidades calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para las nuevas formas de dosis unitaria de las modalidades dependen
25 del compuesto particular empleado y del efecto que va a

lograrse, y de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el huésped.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes, se encuentran fácilmente disponibles al público. Además, las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de ajuste de pH y agentes de amortiguador, agentes de ajuste de tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes y lo similar, se encuentran fácilmente disponibles al público.

Otros agentes antivirales o antifibróticos

Como se trató anteriormente, un método sujeto, en algunas modalidades, se llevará a cabo administrando un inhibidor de NS3 que es un compuesto descrito en la presente, y opcionalmente uno o más agentes antivirales adicionales.

En algunas modalidades, el método incluye además la administración de uno o más agonistas del receptor de interferón. Los agonistas del receptor de interferón se describieron anteriormente.

En otras modalidades, el método incluye además la administración de pirfenidona o un análogo de pirfenidona. La pirfenidona y los análogos de pirfenidona se describieron anteriormente.

Los agentes antivirales adicionales que son adecuados para su uso en terapia de combinación incluyen,

pero no se limitan a, análogos de nucleótido y nucleósido. Los ejemplos no limitantes incluyen azidotimidina (AZT) (zidovudina) y análogos y derivados de la misma; 2',3'-dideoxiinosina (DDI) (didanosina) y análogos y derivados de la misma; 2',3'-dideoxicitidina (DDC) (dideoxicitidina), y análogos y derivados de la misma; 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxitimidina (D4T) (estavudina), y análogos y derivados de la misma; combivir; abacavir; adefovir dipoxil; cidofovir; ribavirina; análogos de ribavirina; y lo similar.

10 En algunas modalidades, el método incluye además la administración de ribavirina. La ribavirina, 1-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, disponible de ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, California, se describe en el índice Merck, compuesto No 8199, Undécima Edición. Su manufactura y formulación se describen en la 15 Patente de E.U. No. 4,211,711. Algunas modalidades también implican el uso de derivados de ribavirina (ver, e.g., la Patente de E.U. No. 6,277,830). La ribavirina puede administrarse oralmente en forma de cápsula o tableta, o en 20 la misma o diferente forma de administración y en la misma o diferente vía que el agonista del receptor de interferón. Por supuesto, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos a medida que se hacen disponibles, tales como rocío nasal, transdérmicamente, intravenosamente, 25 mediante supositorio, mediante forma de dosis de liberación

sostenida, etc. cualquier forma de administración funcionará siempre que se suministren las dosis apropiadas sin destruir el ingrediente activo.

En algunas modalidades, se administra un agente
5 antiviral adicional durante el curso completo del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3. En otras modalidades, se administra un agente antiviral adicional durante un período de tiempo que se sobrepone con el del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3, e.g., el tratamiento con agente
10 antiviral adicional puede iniciarse antes de comenzar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y terminar antes de finalizar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con agente antiviral adicional puede iniciarse después de comenzar el tratamiento con el compuesto
15 inhibidor de NS3 y terminar después de finalizar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con agente antiviral adicional puede iniciarse después de comenzar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y terminar antes de finalizar el tratamiento con el compuesto
20 inhibidor de NS3; o el tratamiento con agente antiviral adicional puede iniciarse antes de comenzar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y terminar después de finalizar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Métodos de Tratamiento

25 Monoterapias

Los compuestos inhibidores de NS3 descritos en la presente pueden utilizarse en terapia aguda o crónica para la enfermedad por VHC. En muchas modalidades, el compuesto inhibidor de NS3 se administra durante un período de

5 aproximadamente 1 día a aproximadamente 7 días, o de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 2 semanas, o de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 3 semanas, o de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 4 semanas, o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 meses, o de

10 aproximadamente 3 meses a aproximadamente 4 meses, o de aproximadamente 4 meses a aproximadamente 6 meses, o de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 8 meses, o de aproximadamente 8 meses a aproximadamente 12 meses, o al menos un año, y pueden administrarse durante períodos de

15 tiempo más largos. El compuesto inhibidor de NS3 puede administrarse 5 veces al día, 4 veces al día, tid, bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, tres veces al mes, o una vez al mes. En otras modalidades, el compuesto inhibidor de NS3 se administra como una infusión continua.

20 En muchas modalidades, un compuesto inhibidor de NS3 de las modalidades se administra oralmente.

En conexión con los métodos antes descritos para el tratamiento de enfermedad por VHC en un paciente, un compuesto inhibidor de NS3 como se describe en la presente

25 puede administrarse a un paciente a un dosis de

aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal del paciente por día, en de 1 a 5 dosis divididas por día. En algunas modalidades, el compuesto inhibidor de NS3 se administra a una dosis de aproximadamente 0.5 mg a
5 aproximadamente 75 mg/kg del peso corporal del paciente por día, en de 1 a 5 dosis divididas por día.

La cantidad del ingrediente activo que puede combinarse con materiales de vehículo para producir una forma de dosis puede variar dependiendo del huésped que se trata y
10 del modo particular de administración. Una típica preparación farmacéutica puede contener de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% del ingrediente activo (peso/peso). En otras modalidades, la preparación farmacéutica puede contener de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% del ingrediente
15 activo.

Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar como una función del compuesto inhibidor de NS3 específico, la severidad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos
20 secundarios. Las dosis preferidas para un compuesto inhibidor de NS3 dado se determinan fácilmente por los expertos en la técnica mediante una variedad de medios. Un medio preferido es medir la potencia fisiológica de un agonista del receptor de interferón dado.

25 En muchas modalidades, se administran dosis

múltiples del compuesto inhibidor de NS3. Por ejemplo, un compuesto inhibidor de NS3 se administra una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, cada tres semanas (qow), una vez a la semana (qw), dos veces por semana (biw), tres veces por semana (tiw), cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana, cada tercer día (qod), diariamente (qd), dos veces al día (qid), o tres veces al día (tid), durante un período de tiempo que varía de aproximadamente un día a aproximadamente una semana, de aproximadamente dos semanas a aproximadamente cuatro semanas, de aproximadamente un mes a aproximadamente dos meses, de aproximadamente dos meses a aproximadamente cuatro meses, de aproximadamente cuatro meses a aproximadamente seis meses, de aproximadamente seis meses a aproximadamente ocho meses, de aproximadamente ocho meses a aproximadamente 1 año, de aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años o de aproximadamente 2 años a aproximadamente 4 años, o más.

Terapias de combinación con ribavirina

En algunas modalidades, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió anteriormente y una cantidad efectiva de ribavirina. La ribavirina puede administrarse en dosis de aproximadamente 400 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 1200 mg por día.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para incluir la co-administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de ribavirina por la duración del curso deseado del tratamiento
5 con compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para incluir la co-administración al paciente de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina oralmente al día, por
10 la duración del curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3. En otra modalidad, cualquiera de los métodos antes descritos puede modificarse para incluir la co-administración al paciente de (a) 1000 mg de ribavirina oralmente por día, si el paciente tiene un peso corporal
15 menor que 75 kg o (b) 1200 mg de ribavirina oralmente por día, si el paciente tiene un peso corporal mayor que o igual a 75 kg, en donde la dosis diaria de ribavirina se divide opcionalmente en 2 dosis por la duración del curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

20 Terapias de combinación con levovirina

En algunas modalidades, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió anteriormente y una cantidad efectiva de levovirina. La levovirina se
25 administra generalmente en una cantidad que varía de

aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg, de
aproximadamente 60 mg a aproximadamente 125 mg, de
aproximadamente 125 mg a aproximadamente 200 mg, de
aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 g, de
5 aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, de
aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1200 mg, de
aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1000 mg, o de
aproximadamente 700 a aproximadamente 900 mg por día, o de
aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. En
10 algunas modalidades la levovirina se administra oralmente en
dosis de aproximadamente 400, aproximadamente 800,
aproximadamente 1000, o aproximadamente 1200 mg por día
durante el curso deseado del tratamiento con el compuesto
inhibidor de NS3.

15 Terapias de combinación con viramidina

En algunas modalidades, los métodos proporcionan
una terapia de combinación que comprende administrar un
compuesto inhibidor de NS3 como se describió anteriormente y
una cantidad efectiva de viramidina. La viramidina se
20 administra generalmente en una cantidad que varía de
aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg, de
aproximadamente 60 mg a aproximadamente 125 mg, de
aproximadamente 125 mg a aproximadamente 200 mg, de
aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 g, de
25 aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, de

aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 700 a aproximadamente 900 mg por día, o de aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades la viramidina se administra oralmente en dosis de aproximadamente 800, o de aproximadamente 1600 mg por día durante el curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con inhibidores de alfa-glucosidasa

Los inhibidores de alfa-glucosidasa adecuados incluyen cualquiera de los imino-azúcares antes descritos, incluyendo derivados de alquilo de cadena larga de imino azúcares como se describe en la Publicación de Patente de E.U. No. 2004/0110795; inhibidores de alfa-glucosidasas asociadas al retículo endoplásmico; inhibidores de alfa-glucosidasa unidos a membrana; miglitol (Glyset®), y derivados activos, y análogos de los mismos; y acarbosa (Precose®) y derivados activos y análogos de la misma.

En muchas modalidades, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió anteriormente y una cantidad efectiva de un inhibidor de alfa-glucosidasa administrados durante un período de aproximadamente 1 día a aproximadamente 7 días, o de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 2 semanas, o de aproximadamente 2 semanas a

aproximadamente 3 semanas, o de aproximadamente 3 semanas a
aproximadamente 4 semanas, o de aproximadamente 1 mes a
aproximadamente 2 meses, o de aproximadamente 3 meses a
aproximadamente 4 meses, o de aproximadamente 4 meses a
5 aproximadamente 6 meses, o de aproximadamente 6 meses a
aproximadamente 8 meses, o de aproximadamente 8 meses a
aproximadamente 12 meses o al menos un año, y pueden
administrarse durante períodos de tiempo más largos.

Un inhibidor de alfa-glucosidasa puede
10 administrarse 5 veces por día, 4 veces por día, tid (tres
veces diarias), bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, tres veces
por mes, o una vez al mes. En otras modalidades, un
inhibidor de alfa-glucosidasa se administra como una infusión
continua.

15 En muchas modalidades, un inhibidor de alfa-
glucosidasa se administra oralmente.

En conexión con los métodos antes descritos para el
tratamiento de una infección por flavivirus, tratamiento de
infección por VHC, y tratamiento de fibrosis hepática que se
20 presenta como resultado de una infección por VHC, los métodos
proporcionan una terapia de combinación que comprende
administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió
anteriormente y una cantidad efectiva de un inhibidor de
alfa-glucosidasa administrados al paciente en una dosis de
25 aproximadamente 10 mg al día a aproximadamente 600 mg al día

en dosis divididas, e.g., de aproximadamente 10 mg al día a
aproximadamente 30 mg al día, de aproximadamente 30 mg al día
a aproximadamente 60 mg al día, de aproximadamente 60 mg al
día a aproximadamente 75 mg al día, de aproximadamente 75 mg
5 al día a aproximadamente 90 mg al día, de aproximadamente 90
mg al día a aproximadamente 120 mg al día, de aproximadamente
120 mg al día a aproximadamente 150 mg al día, de
aproximadamente 150 mg al día a aproximadamente 180 mg al
día, de aproximadamente 180 mg al día a aproximadamente 210
10 mg al día, de aproximadamente 210 mg al día a aproximadamente
240 mg al día, de aproximadamente 240 mg al día a
aproximadamente 270 mg al día, de aproximadamente 270 mg al
día a aproximadamente 300 mg al día, de aproximadamente 300
mg al día a aproximadamente 360 mg al día, de aproximadamente
15 360 mg al día a aproximadamente 420 mg al día, de
aproximadamente 420 mg al día a aproximadamente 480 mg al día
o de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 600 mg al día.

En algunas modalidades, los métodos proporcionan
una terapia de combinación que comprende administrar un
20 compuesto inhibidor de NS3 como se describió anteriormente y
una cantidad efectiva de un inhibidor de alfa-glucosidasa
administrados en una dosis de aproximadamente 10 mg tres
veces diarias. En algunas modalidades, un inhibidor de alfa-
glucosidasa se administra en una dosis de aproximadamente 15
25 mg tres veces diarias. En algunas modalidades, un inhibidor

de alfa-glucosidasa se administra en una dosis de aproximadamente 20 mg tres veces diarias. En algunas modalidades, un inhibidor de alfa-glucosidasa se administra en una dosis de aproximadamente 25 mg tres veces al día. En 5 algunas modalidades, un inhibidor de alfa-glucosidasa se administra en una dosis de aproximadamente 30 mg tres veces al día. En algunas modalidades, un inhibidor de alfa-glucosidasa se administra en una dosis de aproximadamente 40 mg tres veces al día. En algunas modalidades, un inhibidor 10 de alfa-glucosidasa se administra en una dosis de aproximadamente 50 mg tres veces al día. En algunas modalidades, un inhibidor de alfa-glucosidasa se administra en una dosis de aproximadamente 100 mg tres veces al día. En algunas modalidades, un inhibidor de alfa-glucosidasa se 15 administra en una dosis de aproximadamente 75 mg al día a aproximadamente 150 mg al día en dos o tres dosis divididas, en donde el individuo pesa 60 kg o menos. En algunas modalidades, un inhibidor de alfa-glucosidasa se administra en una dosis de aproximadamente 75 mg al día a 20 aproximadamente 300 mg al día en dos o tres dosis divididas, en donde el individuo pesa 60 kg o más.

La cantidad del ingrediente activo (e.g., inhibidor de alfa-glucosidasa) que puede combinarse con materiales de vehículo para producir una forma de dosis puede variar 25 dependiendo del huésped que va a tratarse y del modo

particular de administración. Una típica preparación farmacéutica puede contener de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% del ingrediente activo (peso/peso). En otras modalidades, la preparación farmacéutica puede contener de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% del ingrediente activo.

Los expertos apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar como una función del inhibidor de alfa-glucosidasa específico, de la severidad de los síntomas y de la susceptibilidad del sujeto a los efectos secundarios. Las dosis preferidas para un inhibidor de alfa-glucosidasa dado se determinan fácilmente por los expertos en la técnica mediante una variedad de medios. Un medio típico es medir la potencia fisiológica de un agente activo dado.

En muchas modalidades, se administran dosis múltiples de un inhibidor de alfa-glucosidasa. Por ejemplo, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió anteriormente y una cantidad efectiva de un inhibidor de alfa-glucosidasa administrados una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes, cada tres semanas (qow), una vez a la semana (qw), dos veces por semana (biw), tres veces por semana (tiw), cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana, cada tercer día (qod), diariamente (qd), dos veces al día (qid), o tres veces al día

(tid), durante un período de tiempo que varía de aproximadamente un día a aproximadamente una semana, de aproximadamente dos semanas a aproximadamente cuatro semanas, de aproximadamente un mes a aproximadamente dos meses, de
5 aproximadamente dos meses a aproximadamente cuatro meses, de aproximadamente cuatro meses a aproximadamente seis meses, de aproximadamente seis meses a aproximadamente ocho meses, de aproximadamente ocho meses a aproximadamente 1 año, de aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años o de
10 aproximadamente 2 años a aproximadamente 4 años, o más.

Terapias de combinación con timosin- α

En algunas modalidades, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió anteriormente y
15 una cantidad efectiva de timosin- α . Timosin- α (ZadaxinTM) se administra generalmente mediante inyección subcutánea. La timosin- α puede administrarse tid, bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes, sustancialmente de manera continua o continuamente durante el curso deseado
20 del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3. En muchas modalidades, timosin- α se administra dos veces a la semana durante el curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3. Las dosis efectivas de timosin- α varían de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5 mg, e.g., de
25 aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1.0 mg, de

aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 1.5 mg, de
aproximadamente 1.5 mg a aproximadamente 2.0 mg, de
aproximadamente 2.0 mg a aproximadamente 2.5 mg, de
aproximadamente 2.5 mg a aproximadamente 3.0 mg, de
5 aproximadamente 3.0 mg a aproximadamente 3.5 mg, de
aproximadamente 3.5 mg a aproximadamente 4.0 mg, de
aproximadamente 4.0 mg a aproximadamente 4.5 mg, o de
aproximadamente 4.5 mg a aproximadamente 5.0 mg. En
modalidades particulares, timosin- α se administra en dosis
10 que contienen una cantidad de 1.0 mg o 1.6 mg.

Timosin- α puede administrarse durante un período de
tiempo que varía de aproximadamente un día a aproximadamente
una semana, de aproximadamente dos semanas a aproximadamente
cuatro semanas, de aproximadamente un mes a aproximadamente
15 cuatro meses, de aproximadamente dos meses a aproximadamente
cuatro meses, de aproximadamente cuatro meses a
aproximadamente seis meses, de aproximadamente seis meses a
aproximadamente ocho meses, de aproximadamente ocho meses a
aproximadamente 1 año, de aproximadamente 1 año a
20 aproximadamente 2 años, o de aproximadamente 2 años a
aproximadamente 4 años o más. En una modalidad, timosin- α se
administra durante el curso deseado del tratamiento con el
compuesto inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con interferón(es)

25 En muchas modalidades, los métodos proporcionan una

terapia de combinación que comprende administrar un compuesto inhibidor de NS3 como se describió anteriormente, y una cantidad efectiva de un agonista del receptor de interferón. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente y un agonista del receptor de interferón Tipo I o III se co-administran en los métodos de tratamientos descritos en la presente. Los agonistas del receptor de interferón Tipo I adecuados para su uso en la presente incluyen cualquier interferón- α (IFN- α). En ciertas modalidades el interferón- α es un interferón α pegilado. En ciertas otras modalidades, el interferón α es un interferón de consenso, tal como interferón alfacon-1 INFERGEN®. Aún en otras modalidades, el interferón α es un inteferón de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado.

Las dosis efectivas de un IFN- α varían de aproximadamente 3 μ g a aproximadamente 27 μ g, de aproximadamente 3 MU a aproximadamente 10 MU, de aproximadamente 90 μ g a aproximadamente 180 μ g, o de aproximadamente 18 μ g a aproximadamente 90 μ g. Las dosis efectivas del IFN- α de consenso Infergen® incluyen aproximadamente 3 μ g, aproximadamente 6 μ g, aproximadamente 9 μ g, aproximadamente 12 μ g, aproximadamente 15 μ g, aproximadamente 18 μ g, aproximadamente 21 μ g, aproximadamente 24 μ g, aproximadamente 27 μ g, o aproximadamente 30 μ g, de la droga por dosis. Las dosis efectivas de IFN- α 2a e IFN- α 2b

varían de 3 millones de unidades (MU) a 10 MU por dosis. Las dosis efectivas de IFN- α 2a PEGASYS® pegilado contienen una cantidad de aproximadamente 90 μ g a aproximadamente 270 μ g, o de aproximadamente 180 μ g, de la droga por dosis. Las dosis
5 efectivas de IFN- α 2b PEG-INTRON® pegilado contienen una cantidad de aproximadamente 0.5 μ g a 3.0 μ g de la droga por kg del peso corporal por dosis. Las dosis efectivas de interferón de consenso pegilado (PEG-CIFN) contienen una cantidad de aproximadamente 18 μ g a aproximadamente 90 μ g, o
10 de aproximadamente 27 μ g a aproximadamente 600 μ g, o de aproximadamente 45 μ g, de aminoácido CIFN de peso por dosis de PEG-CIFN. Las dosis efectivas de CIFN monoPEG (30 kD, lineal)-ilado contienen una cantidad de aproximadamente 45 μ g a aproximadamente 270 μ g, o de aproximadamente 60 μ g a
15 aproximadamente 180 μ g, o de aproximadamente 90 μ g a aproximadamente 120 μ g de la droga por dosis. El IFN- α puede administrarse diariamente, cada tercer día, una vez a la semana, tres veces a la semana, una vez a la semana, tres veces por mes, una vez al mes, sustancialmente de manera continua o
20 continuamente.

En muchas modalidades, el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III y/o el agonista del receptor de interferón Tipo II se administra durante un período de aproximadamente 1 día a aproximadamente 7 días, o de
25 aproximadamente 1 semana a aproximadamente 2 semanas, o de

aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 3 semanas, o de
aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 4 semanas, o de
aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 meses, o de
aproximadamente 3 meses a aproximadamente 4 meses, o de
5 aproximadamente 4 meses a aproximadamente 6 meses, o de
aproximadamente 6 meses a aproximadamente 8 meses, o de
aproximadamente 8 meses a aproximadamente 12 meses, o al
menos un año, y puede administrarse durante períodos de
tiempo más largos. Los regímenes de dosis pueden incluir
10 tid, bid, qd, qod, biw, tiw, qw, qow, tres veces al mes o
administraciones mensuales. Algunas modalidades proporcionan
cualquiera de los métodos antes descritos en los cuales la
dosis deseada de un IFN- α se administra de manera subcutánea
al paciente mediante suministro rápido qd, qod, tiw, biw, qw,
15 qow, tres veces al mes, o mensualmente, o se administra de
manera subcutánea al paciente por día mediante suministro
sustancialmente continuo o continuo durante la duración
deseada del tratamiento. En otras modalidades, puede
practicarse cualquiera de los métodos antes descritos en los
20 cuales la dosis deseada de IFN- α pegilado (PEG- IFN- α) se
administra de manera subcutánea al paciente mediante
suministro rápido qw, qow, tres veces al mes, o mensualmente
por la duración deseada del tratamiento.

En otras modalidades, un compuesto inhibidor de NS3
25 y un agonista del receptor de interferón Tipo II se co-

administran en los métodos de tratamiento de las modalidades. Los agonistas del receptor de interferón Tipo II adecuados para su uso en la presente incluyen cualquier interferón- γ (IFN- γ).

5 Las dosis efectivas de IFN- γ pueden variar de aproximadamente $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$, comúnmente de aproximadamente $1.5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ a $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ dependiendo de la talla del paciente. Esta actividad se basa en 10^6 unidades internacionales (U) por $50 \mu\text{g}$ de la proteína.
10 el IFN- γ puede administrarse diariamente, cada tercer día, tres veces por semana, o sustancialmente de manera continua o continuamente.

En modalidades específicas de interés, el IFN- γ se administra a un individuo en una forma de dosis unitaria de
15 desde aproximadamente $25 \mu\text{g}$ a aproximadamente $500 \mu\text{g}$, de aproximadamente $50 \mu\text{g}$ a aproximadamente $400 \mu\text{g}$, o de aproximadamente $100 \mu\text{g}$ a aproximadamente $300 \mu\text{g}$. En modalidades particulares de interés, la dosis es de aproximadamente $200 \mu\text{g}$ de IFN- γ . En muchas modalidades de
20 interés, se administra el IFN- γ lb.

Cuando la dosis es de $200 \mu\text{g}$ de IFN- γ por dosis, la cantidad de IFN- γ por peso corporal (asumiendo un rango de pesos corporales de aproximadamente 45 kg a aproximadamente 135 kg) se encuentra en el rango de aproximadamente $4.4 \mu\text{g}$ de
25 IFN- γ por kg de peso corporal a aproximadamente $1.48 \mu\text{g}$ de

IFN- γ por kg de peso corporal.

El área de superficie corporal de los individuos sujeto generalmente varía de aproximadamente 1.33 m² a aproximadamente 2.50 m². Por tanto, en muchas modalidades, una dosis de IFN- γ varía de aproximadamente 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Por ejemplo, una dosis de IFN- γ varía de aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, de aproximadamente 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, de aproximadamente 40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, de aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, de aproximadamente 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 70 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, de aproximadamente 70 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, de aproximadamente 80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, de aproximadamente 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, de aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 110 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, de aproximadamente 110 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, de aproximadamente 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 130 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, de aproximadamente 130 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, o de aproximadamente 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. En algunas modalidades, los grupos de dosis varían de aproximadamente 25 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. En otras modalidades, los grupos de dosis varían de aproximadamente 25 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$.

En algunas modalidades, se administra un agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III en un primer

régimen de dosificación, seguido por un segundo régimen de dosificación. El primer régimen de dosificación del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III (también referido como "el régimen de inducción") generalmente implica
5 la administración de una dosis más alta del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. Por ejemplo, en el caso del IFN- α de consenso Infergen® (CIFN), el primer régimen de dosificación comprende administrar el CIFN a aproximadamente 9 μ g, aproximadamente 15 μ g, aproximadamente
10 18 μ g o aproximadamente 27 μ g. El primer régimen de dosificación puede abarcar un solo evento de dosificación, o al menos dos o más eventos de dosificación. El primer régimen de dosificación del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III puede administrarse diariamente,
15 cada tercer día, tres veces a la semana, cada tres semanas, tres veces por mes, una vez al mes, sustancialmente de manera continua o continuamente.

El primer régimen de dosificación del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III se administra
20 durante un primer período de tiempo, cuyo período de tiempo puede ser de al menos aproximadamente 4 semanas, al menos aproximadamente 8 semanas o al menos aproximadamente 12 semanas.

El segundo régimen de dosificación del agonista del
25 receptor de interferón Tipo I o Tipo III (también referido

cómo "la dosis de mantenimiento") generalmente implica la administración de una menor cantidad del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. Por ejemplo, en el caso del CIFN, el segundo régimen de dosificación comprende
5 la administración del CIFN a una dosis de al menos aproximadamente 3 µg, al menos aproximadamente 9 µg, al menos aproximadamente 15 µg o al menos aproximadamente 18 µg. El segundo régimen de dosificación puede abarcar un solo evento de dosificación, o al menos dos o más eventos de
10 dosificación.

El segundo régimen de dosificación del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III puede administrarse diariamente, cada tercer día, tres veces a la semana, cada tres semanas, tres veces por mes, una vez al mes,
15 sustancialmente de manera continua o continuamente.

En algunas modalidades, en donde se administra un régimen de dosificación de "inducción"/"mantenimiento" de un agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III, se incluye una dosis de "estimulación previa" de un agonista del
20 receptor de interferón Tipo II (e.g., IFN-γ). En estas modalidades, el IFN-γ se administra durante un período de tiempo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 14 días, de aproximadamente 2 días a aproximadamente 10 días, o de aproximadamente 3 días a aproximadamente 7 días, antes del
25 inicio del tratamiento con el agonista del receptor de

interferón Tipo III. Este período de tiempo se refiere como la fase de "estimulación previa".

En algunas de estas modalidades, el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II continúa a través de todo el período completo de tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. En otras modalidades, el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II se discontinúa antes de finalizar el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. En estas modalidades, el tiempo total de tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo II (incluyendo la fase de "estimulación previa") es de aproximadamente 2 días a aproximadamente 30 días, de aproximadamente 4 días a aproximadamente 25 días, de aproximadamente 8 días a aproximadamente 20 días, de aproximadamente 10 días a aproximadamente 18 días o de aproximadamente 12 días a aproximadamente 16 días. Aún en otras modalidades, el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II se discontinúa una vez que inicia el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III.

En otras modalidades el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III se administra en un régimen de dosificación única. Por ejemplo, en el caso del CIFN, la dosis del CIFN se encuentra generalmente en un rango de

aproximadamente 3 μ g a aproximadamente 15 μ g, o de aproximadamente 9 μ g a aproximadamente 15 μ g. La dosis del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III se administra generalmente diariamente, cada tercer día, tres
5 veces a la semana, cada tres semanas, tres veces al mes, una vez al mes, o sustancialmente de manera continua. La dosis del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III se administra durante un período de tiempo, cuyo período puede ser, por ejemplo, de al menos aproximadamente 24 semanas a al
10 menos aproximadamente 48 semanas o mayor.

En algunas modalidades, en donde se administra un régimen de dosificación única de un agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III, se incluye una dosis de "estimulación previa" de un agonista del receptor de
15 interferón Tipo II (e.g., IFN- γ). En estas modalidades, el IFN- γ se administra durante un período de tiempo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 14 días, de aproximadamente 2 días a aproximadamente 10 días, o de aproximadamente 3 días a aproximadamente 7 días, antes del
20 inicio del tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. Este período de tiempo se refiere como la fase de "estimulación previa". En algunas de estas modalidades, el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II continúa a través de todo el período
25 completo de tratamiento con el agonista del receptor de

interferón Tipo I o Tipo III. En otras modalidades, el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II se discontinúa antes de finalizar el tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III. En 5 estas modalidades, el tiempo total de tratamiento con el agonista del receptor de interferón Tipo II (incluyendo la fase de "estimulación previa") es de aproximadamente 2 días a aproximadamente 30 días, de aproximadamente 4 días a aproximadamente 25 días, de aproximadamente 8 días a 10 aproximadamente 20 días, de aproximadamente 10 días a aproximadamente 18 días o de aproximadamente 12 días a aproximadamente 16 días. Aún en otras modalidades, el tratamiento con agonista del receptor de interferón Tipo II de discontinúa una vez que inicia el tratamiento con el 15 agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo III.

En modalidades adicionales, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, un agonista del receptor de interferón Tipo I o III, y un agonista del receptor de interferón Tipo II durante la duración deseada del 20 tratamiento en los métodos descritos en la presente. En algunas modalidades, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3, un interferón-alfa y un interferón-gamma durante la duración deseada del tratamiento en los métodos descritos en la presente.

25 En algunas modalidades, la invención proporciona

métodos que utilizan una cantidad del agonista del receptor de interferón Tipo I o Tipo II, un agonista del receptor de interferón Tipo II y un compuesto inhibidor de NS3, efectiva para el tratamiento de la infección por VHC en un paciente.

5 Algunas modalidades proporcionan métodos que utilizan una cantidad efectiva de un IFN- α , IFN- γ y un compuesto inhibidor de NS3 en el tratamiento de la infección por VHC en un paciente. Una modalidad proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de un IFN- α de consenso, IFN- γ y un
10 compuesto inhibidor de NS3 en el tratamiento de la infección por VHC en un paciente.

En general, una cantidad efectiva de un interferón de consenso (CIFN) y un IFN- γ adecuada para su uso en los métodos de las modalidades, se proporciona mediante una
15 relación de dosificación de 1 μ g de CIFN: 10 μ g de IFN- γ , en donde tanto el CIFN como el IFN- γ son especies no pegiladas y no glicosiladas.

En una modalidad, la invención proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para
20 utilizar una cantidad efectiva de IFN- α de consenso INFERGEN®, e IFN- γ en el tratamiento de la infección por VHC en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de aproximadamente 1 μ g a aproximadamente 30 μ g de la droga por
25 dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw,

qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o por día
sustancialmente de manera continua o continuamente, en
combinación con una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad
de aproximadamente 1 μg a aproximadamente 300 μg de la droga
5 por dosis de IFN- γ de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw,
qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o por día
sustancialmente de manera continua o continuamente, durante
la duración deseada del tratamiento con un compuesto
inhibidor de NS3.

10 Otra modalidad proporciona cualquiera de los
métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad
efectiva de IFN- α de consenso INFERGEN®, e IFN- γ en el
tratamiento de una infección por virus en un paciente, que
comprende la administración al paciente de una dosis de
15 INFERGEN® que contiene una cantidad de aproximadamente 1 μg a
aproximadamente 9 μg de la droga por dosis de INFERGEN®, de
manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por
mes, una vez al mes, o por día sustancialmente de manera
continua o continuamente, en combinación con una dosis de
20 IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 10 μg a
aproximadamente 100 μg de la droga por dosis de IFN- γ de
manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por
mes, una vez al mes, o por día sustancialmente de manera
continua o continuamente, durante la duración deseada del
25 tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α de consenso INFERGEN®, e IFN- γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que
5 comprende la administración al paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de aproximadamente 1 μ g de la droga por dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente,
10 en combinación con una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 50 μ g de la droga por dosis de IFN- γ de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente,
15 durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α de consenso INFERGEN®, e IFN- γ en el
20 tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de aproximadamente 9 μ g de la droga por dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o
25 por día sustancialmente de manera continua o continuamente,

en combinación con una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 90 μ g a aproximadamente 100 μ g de la droga por dosis de IFN- γ de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o por
5 día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad
10 efectiva de IFN- α de consenso INFERGEN®, e IFN- γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de aproximadamente 30 μ g de la droga por dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea, qd,
15 qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 200 μ g a aproximadamente 300 μ g de la droga por dosis de IFN- γ de manera subcutánea, qd, qod,
20 tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los
25 métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad

efectiva de IFN- α de consenso pegilado, e IFN- γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de IFN- α de consenso pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de
5 aproximadamente 4 μ g a aproximadamente 60 μ g de aminoácido CIFN por peso por dosis de PEG-CIFN, de manera subcutánea, qw, qow, tres veces por mes, o una vez al mes, en combinación con una dosis total semanal de IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 30 μ g a aproximadamente 100 μ g de
10 la droga por semana en dosis divididas administradas de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o administradas sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

15 Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α de consenso pegilado, e IFN- γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de IFN- α
20 de consenso pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de aproximadamente 18 μ g a aproximadamente 24 μ g de aminoácido CIFN por peso por dosis de PEG-CIFN, de manera subcutánea, qw, qow, tres veces por mes, o una vez al mes, en combinación con una dosis total semanal de IFN- γ que contiene una
25 cantidad de aproximadamente 100 μ g a aproximadamente 300 μ g

de la droga por semana en dosis divididas administradas de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o administradas sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto
5 inhibidor de NS3.

En general, una cantidad efectiva de un IFN- α 2a, 2b o 2c y un IFN- γ adecuada para su uso en los métodos de las modalidades, se proporciona mediante una relación de dosificación de 1 millón de unidades (MU) de IFN- α 2a, 2b o
10 2c : 30 μ g de IFN- γ , en donde tanto el IFN- α 2a, 2b o 2c como el IFN- γ son especies no pegiladas y no glicosiladas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a, 2b o 2c e IFN- γ en el tratamiento de
15 una infección por virus en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de IFN- α 2a, 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 1 MU a aproximadamente 20 MU de la droga por dosis del IFN- α 2a, 2b o 2c, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, o por día
20 sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis del IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 30 μ g a aproximadamente 600 μ g de la droga por dosis del IFN- γ de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw o por día sustancialmente de manera continua o continuamente
25 durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto

inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a, 2b o 2c e IFN- γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende 5 administrar al paciente una dosis de IFN- α 2a, 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 3 MU de la droga por dosis del IFN- α 2a, 2b o 2c, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, o por día sustancialmente de manera continua o 10 continuamente, en combinación con una dosis del IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 100 μ g de la droga por dosis del IFN- γ de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw o por día sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto 15 inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a, 2b o 2c e IFN- γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende 20 administrar al paciente una dosis de IFN- α 2a, 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 10 MU de la droga por dosis del IFN- α 2a, 2b o 2c, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis del IFN- γ que 25 contiene una cantidad de aproximadamente 300 μ g de la droga

por dosis del IFN- γ de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw o por día sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

5 Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a, pegilado PEGASYS® e IFN- γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de PEGASYS® que
10 contiene una cantidad de aproximadamente 90 μ g a aproximadamente 360 μ g de la droga por dosis de PEGASYS®, de manera subcutánea qw, qow, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosis semanal total del IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 30 μ g a
15 aproximadamente 1,000 μ g de la droga por semana administrada en dosis divididas de manera subcutánea qd, qod, tiw, o biw o administrada sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

20 Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a, pegilado PEGASYS® e IFN- γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de PEGASYS® que
25 contiene una cantidad de aproximadamente 180 μ g de la droga

por dosis de PEGASYS®, de manera subcutánea qw, qow, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosis semanal total del IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 300 µg de la droga por semana administrada en dosis divididas de manera subcutánea qd, qod, tiw, o biw o administrada sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN-α2b, pegilado PEG-INTRON® e IFN-γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de PEG-INTRON® que contiene una cantidad de aproximadamente 0.75 µg a aproximadamente 3.0 µg de la droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON®, de manera subcutánea qw, qow, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosis semanal total del IFN-γ que contiene una cantidad de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 1,000 µg de la droga por semana administrada en dosis divididas de manera subcutánea qd, qod, tiw, o biw o administrada sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad

efectiva de IFN- α 2b, pegilado PEG-INTRON® e IFN- γ en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de PEG-INTRON® que contiene una cantidad de aproximadamente 1.5 μ g de la
5 droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON®, de manera subcutánea qw, qow, tres veces al mes, o mensualmente, en combinación con una dosis semanal total del IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 100 μ g a aproximadamente 300 μ g de la droga por semana administrada en
10 dosis divididas de manera subcutánea qd, qod, tiw, o biw o administrada sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos
15 antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μ g del IFN- α de consenso INFERGEN® administrado de manera subcutánea qd o tiw, y ribavirina administrada oralmente qd,
20 en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos
25 antes descritos modificado para comprender la administración,

a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 µg del IFN-α de consenso INFERGEN® administrado de manera subcutánea qd o tiw; 50 µg del IFN-γlb humano Actimmune®
5 administrado de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200 mg para individuos que pesan
10 75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9
15 µg del IFN-α de consenso INFERGEN® administrado de manera subcutánea qd o tiw; 100 µg del IFN-γlb humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, la ribavirina se
20 administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración,
25 a un individuo que tiene una infección por VHC, de una

cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μ g del IFN- α de consenso INFERGEN® administrado de manera subcutánea qd o tiw; 50 μ g del IFN- γ 1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw; y ribavirina
5 administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una
10 cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μ g del IFN- α de consenso INFERGEN® administrado de manera subcutánea qd o tiw; y 100 μ g del IFN- γ 1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

15 Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μ g del IFN- α de consenso INFERGEN® administrado de manera
20 subcutánea qd o tiw; 25 μ g del IFN- γ 1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que
25 pesan menos que 75 kg, y de 1200 mg para individuos que pesan

75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μ g del IFN- α de consenso INFERGEN® administrado de manera subcutánea qd o tiw; 200 μ g del IFN- γ 1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9 μ g del IFN- α de consenso INFERGEN® administrado de manera subcutánea qd o tiw; y 25 μ g del IFN- γ 1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 9

μg del IFN- α de consenso INFERGEN® administrado de manera subcutánea qd o tiw; y 200 μg del IFN- γ1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

5 Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 μg del IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado
10 administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200 mg para
15 individuos que pesan 75 kg o más.

 Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100
20 μg del IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; y 50 μg del IFN- γ1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta
25 modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de

1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg del IFN-α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; 100 µg del IFN-γ1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg del IFN-α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; y 50 µg del IFN-γ1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración,

a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 100 µg del IFN-α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; y 100 µg
5 del IFN-γ1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración,
10 a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 µg del IFN-α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de
15 la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos
20 antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 µg del IFN-α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; 50 µg
25 del IFN-γ1b humano Actimmune® administrado de manera

subcutánea tiw, y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200
5 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150
10 µg del IFN-α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; 100 µg del IFN-γ1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta
15 modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una
20 cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 µg del IFN-α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; y 50 µg del IFN-γ1b humano Actimmune® administrado de manera
25 subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48

semanas.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una
5 cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 150 μ g del IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; y 100 μ g del IFN- γ 1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48
10 semanas.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200
15 μ g del IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw, y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para
20 individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una
25 cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200

μg del IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; 50 μg del IFN- γ1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, y ribavirina administrada oralmente qd, en
5 donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos
10 antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 μg del IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; 100 μg
15 del IFN- γ1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, y ribavirina administrada oralmente qd, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas. En esta modalidad, la ribavirina se administra en una cantidad de 1000 mg para individuos que pesan menos que 75 kg, y de 1200
20 mg para individuos que pesan 75 kg o más.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200
25 μg del IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado

administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; y 50 µg del IFN-γ1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

5 Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para comprender la administración, a un individuo que tiene una infección por VHC, de una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3; y un régimen de 200 µg del IFN-α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado
10 administrado de manera subcutánea cada 10 días o qw; y 100 µg del IFN-γ1b humano Actimmune® administrado de manera subcutánea tiw, en donde la duración de la terapia es de 48 semanas.

 Cualquiera de los métodos antes descritos que
15 implican la administración de un inhibidor de NS3, el agonista del receptor de interferón Tipo I (e.g., un IFN-α), y un agonista del receptor de interferón Tipo II (e.g., IFN-γ), pueden aumentarse mediante la administración de una cantidad efectiva de un antagonista de TNF-α (e.g., un
20 antagonista de TNF-α diferente a pirfenidona o un análogo de pirfenidona). Los antagonistas de TNF-α ejemplares no limitantes que son adecuados para su uso en tales terapias de combinación incluyen ENBREL®, REMICADE® y HUMIRA™.

 Una modalidad proporciona un método que utiliza una
25 cantidad efectiva de ENBREL®; una cantidad efectiva de IFN-α;

una cantidad efectiva de IFN- γ ; y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de ENBREL[®] que contiene una cantidad de desde
5 aproximadamente 0.1 μ g hasta aproximadamente 23 mg por dosis, de aproximadamente 0.1 μ g hasta aproximadamente 1 μ g, de aproximadamente 1 μ g hasta aproximadamente 10 μ g, de aproximadamente 10 μ g hasta aproximadamente 100 μ g, de aproximadamente 100 μ g hasta aproximadamente 1 mg, de
10 aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 20 mg, o de aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 23 mg de ENBREL[®],
15 de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o una vez cada tres meses, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento.

Una modalidad proporciona un método que utiliza una
20 cantidad efectiva de REMICADE[®]; una cantidad efectiva de IFN- α ; una cantidad efectiva de IFN- γ ; y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de REMICADE[®] que contiene una cantidad de desde
25 aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 4.5 mg/kg, de

aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 0.5 mg/kg, de
aproximadamente 0.5 mg/kg hasta aproximadamente 1.0 mg/kg, de
aproximadamente 1.0 mg/kg hasta aproximadamente 1.5 mg/kg, de
aproximadamente 1.5 mg/kg hasta aproximadamente 2.0 mg/kg, de
5 aproximadamente 2.0 mg/kg hasta aproximadamente 2.5 mg/kg, de
aproximadamente 2.5 mg/kg hasta aproximadamente 3.0 mg/kg, de
aproximadamente 3.0 mg/kg hasta aproximadamente 3.5 mg/kg, de
aproximadamente 3.5 mg/kg hasta aproximadamente 4.0 mg/kg, o
de aproximadamente 4.0 mg/kg hasta aproximadamente 4.5 mg/kg
10 por dosis de REMICADE®, de manera intravenosa qd, qod, tiw,
biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o una vez
cada tres meses, o por día sustancialmente de manera continua
o continuamente durante la duración deseada del tratamiento.

Una modalidad proporciona un método que utiliza una
15 cantidad efectiva de HUMIRA™, una cantidad efectiva de IFN-α;
una cantidad efectiva de IFN-γ; y una cantidad efectiva de un
inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección por VHC
en un paciente, que comprende administrar al paciente una
dosis de HUMIRA™ que contiene una cantidad de desde
20 aproximadamente 0.1 μg hasta aproximadamente 35 mg, de
aproximadamente 0.1 μg hasta aproximadamente 1 μg, de
aproximadamente 1 μg hasta aproximadamente 10 μg, de
aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 100 μg, de
aproximadamente 100 μg hasta aproximadamente 1 mg, de
25 aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg, de

aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 10 mg, de
aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 15 mg, de
aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 20 mg, de
aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 25 mg, de
5 aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 30 mg o de
aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 35 mg por dosis
de HUMIRA®, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow,
tres veces por mes, una vez al mes, o una vez cada tres
meses, o por día sustancialmente de manera continua o
10 continuamente, durante la duración deseada del tratamiento.

Terapias de combinación con pirfenidona

En muchas modalidades, los métodos proporcionan una
terapia de combinación que comprende administrar un compuesto
inhibidor de NS3 como se describió anteriormente y una
15 cantidad efectiva de pirfenidona o un análogo de pirfenidona.
En algunas modalidades, se co-administra un compuesto
inhibidor de NS3, uno o más agonistas del receptor de
interferón y pirfenidona o análogo de pirfenidona en los
métodos de tratamiento de las modalidades. En ciertas
20 modalidades, se co-administra un compuesto inhibidor de NS3,
un agonista del receptor de interferón Tipo I y pirfenidona
(o un análogo de pirfenidona). En otras modalidades, se co-
administra un compuesto inhibidor de NS3, un agonista del
receptor de interferón Tipo I, un agonista del receptor de
25 interferón Tipo II, y pirfenidona (o un análogo de

pirfenidona). Los agonistas del receptor de interferón Tipo I adecuados para su uso en la presente incluyen cualquier IFN- α , tal como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfacon-1 e IFN- α s pegilados tales como
5 peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b e interferones de consenso pegilados, tales como el interferón de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado. Los agonistas del receptor de interferón Tipo II adecuados para su uso en la presente incluyen cualquier interferón γ .

10 La pirfenidona o análogo de pirfenidona puede administrarse una vez por mes, dos veces por mes, tres meses por mes, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, diariamente, o en dosis
15 diarias divididas que varían de una vez diaria a cinco veces diarias durante un período de tiempo que varía de aproximadamente un día a aproximadamente una semana, de aproximadamente dos semanas a aproximadamente cuatro semanas, de aproximadamente un mes a aproximadamente dos meses, de
20 aproximadamente dos meses a aproximadamente cuatro meses, de aproximadamente cuatro meses a aproximadamente seis meses, de aproximadamente seis meses a aproximadamente ocho meses, de aproximadamente ocho meses a aproximadamente 1 año, de aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años, o de
25 aproximadamente 2 años a aproximadamente 4 años o más.

Las dosis efectivas de pirfenidona o un análogo de pirfenidona específico incluyen una dosis en base al peso en el rango de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 125 mg/kg/día, o una dosis fija de aproximadamente 400 mg a 5 aproximadamente 3600 mg por día, o de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 2400 mg por día, o de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1800 mg por día, o de aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 1600 mg por día, administrada oralmente en de una a cinco dosis divididas por día. Otras 10 dosis y formulaciones de pirfenidona y análogos de pirfenidona específicos adecuadas para su uso en el tratamiento de enfermedades fibróticas se describen en las Patentes de E.U. Nos. 5,310,562; 5,518,729; 5,716,632; y 6,090,822.

15 Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para incluir la co-administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona o un análogo de pirfenidona durante la duración del curso deseado del tratamiento con el compuesto inhibidor 20 de NS3.

Terapias de combinación con antagonistas de TNF- α

En muchas modalidades, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto inhibidor de NS3 como se describió 25 anteriormente y una cantidad efectiva de un antagonista de

TNF- α , en una terapia de combinación para el tratamiento de una infección por VHC.

Las dosis efectivas de un antagonista de TNF- α varían de 0.1 μ g a 40 mg por dosis, e.g., de aproximadamente 0.1 μ g hasta aproximadamente 0.5 μ g por dosis, de aproximadamente 0.5 μ g hasta aproximadamente 1.0 μ g por dosis, de aproximadamente 1.0 μ g hasta aproximadamente 5.0 μ g por dosis, de aproximadamente 5.0 μ g hasta aproximadamente 10 μ g por dosis, de aproximadamente 10 μ g hasta aproximadamente 20 μ g por dosis, de aproximadamente 20 μ g hasta aproximadamente 30 μ g por dosis, de aproximadamente 30 μ g hasta aproximadamente 40 μ g por dosis, de aproximadamente 40 μ g hasta aproximadamente 50 μ g por dosis, de aproximadamente 50 μ g hasta aproximadamente 60 μ g por dosis, de aproximadamente 60 μ g hasta aproximadamente 70 μ g por dosis, de aproximadamente 70 μ g hasta aproximadamente 80 μ g por dosis, de aproximadamente 80 μ g hasta aproximadamente 100 μ g por dosis, de aproximadamente 100 μ g hasta aproximadamente 150 μ g por dosis, de aproximadamente 150 μ g hasta aproximadamente 200 μ g por dosis, de aproximadamente 200 μ g hasta aproximadamente 250 μ g por dosis, de aproximadamente 250 μ g hasta aproximadamente 300 μ g por dosis, de aproximadamente 300 μ g hasta aproximadamente 400 μ g por dosis, de aproximadamente 400 μ g hasta aproximadamente 500 μ g por dosis, de aproximadamente 500 μ g hasta aproximadamente

600 μg por dosis, de aproximadamente 600 μg hasta
aproximadamente 700 μg por dosis, de aproximadamente 700 μg
hasta aproximadamente 800 μg por dosis, de aproximadamente
800 μg hasta aproximadamente 900 μg por dosis, de
5 aproximadamente 900 μg hasta aproximadamente 1000 μg por
dosis, de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 10 mg
por dosis, de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 15
mg por dosis, de aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente
20 mg por dosis, de aproximadamente 20 mg hasta
10 aproximadamente 25 mg por dosis, de aproximadamente 25 mg
hasta aproximadamente 30 mg por dosis, de aproximadamente 30
mg hasta aproximadamente 35 mg por dosis, o de
aproximadamente 35 mg hasta aproximadamente 40 mg por dosis.

En algunas modalidades, las dosis efectivas de un
15 antagonista de $\text{TNF-}\alpha$ se expresan como mg/kg de peso corporal.
En estas modalidades, las dosis efectivas de un antagonista
de $\text{TNF-}\alpha$ son de aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal
hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, e.g., de
aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal hasta
20 aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal, de
aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal hasta
aproximadamente 1.0 mg/kg de peso corporal, de
aproximadamente 1.0 mg/kg de peso corporal hasta
aproximadamente 2.5 mg/kg de peso corporal, de
25 aproximadamente 2.5 mg/kg de peso corporal hasta

aproximadamente 5.0 mg/kg de peso corporal, de
aproximadamente 5.0 mg/kg de peso corporal hasta
aproximadamente 7.5 mg/kg de peso corporal o de
aproximadamente 7.5 mg/kg de peso corporal hasta
5 aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal.

En muchas modalidades, un antagonista de TNF- α se
administra durante un período de aproximadamente 1 día hasta
aproximadamente 7 días, o de aproximadamente 1 semana a
aproximadamente 2 semanas, o de aproximadamente 2 semanas a
10 aproximadamente 3 semanas, o de aproximadamente 3 semanas a
aproximadamente 4 semanas, o de aproximadamente 1 mes a
aproximadamente 2 meses, o de aproximadamente 3 meses a
aproximadamente 4 meses, o de aproximadamente 4 meses a
aproximadamente 6 meses, o de aproximadamente 6 meses a
15 aproximadamente 8 meses, o de aproximadamente 8 meses a
aproximadamente 12 meses, o al menos un año, y puede
administrarse durante períodos de tiempo más largos. Un
antagonista de TNF- α puede administrarse tid, bid, qd, qod,
biw, tiw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes,
20 sustancialmente de manera continua o continuamente.

En muchas modalidades, se administran dosis
múltiples de un antagonista de TNF- α . Por ejemplo, un
antagonista de TNF- α se administra una vez al mes, dos veces
al mes, tres veces al mes, cada tres semanas (qow), una vez a
25 la semana (qw), dos veces por semana (biw), tres veces por

semana (tiw), cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana, cada tercer día (qod), diariamente (qd), dos veces al día (qid), o tres veces al día (tid), sustancialmente de manera continua o continuamente
5 durante un período de tiempo que varía de aproximadamente un día a aproximadamente una semana, de aproximadamente dos semanas a aproximadamente cuatro semanas, de aproximadamente un mes a aproximadamente dos meses, de aproximadamente dos meses a aproximadamente cuatro meses, de aproximadamente
10 cuatro meses a aproximadamente seis meses, de aproximadamente seis meses a aproximadamente ocho meses, de aproximadamente ocho meses a aproximadamente 1 año, de aproximadamente 1 año a aproximadamente 2 años o de aproximadamente 2 años a aproximadamente 4 años, o más.

15 Un antagonista de TNF- α y un inhibidor de NS3 se administran generalmente en formulaciones separadas. Un antagonista de TNF- α y un inhibidor de NS3 pueden administrarse sustancialmente de manera simultánea o dentro de aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora,
20 aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 4 días, aproximadamente 7 días o aproximadamente 2 semanas uno del
25 otro.

Una modalidad proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar
5 al paciente una dosis de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 μ g hasta aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , de manera subcutánea qd, qod, tiw o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante
10 la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Una modalidad proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de ENBREL[®] y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección por VHC
15 en un paciente, que comprende administrar a un paciente una dosis de ENBREL[®] que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 μ g hasta aproximadamente 23 mg por dosis, de aproximadamente 0.1 μ g hasta aproximadamente 1 μ g, de aproximadamente 1 μ g hasta aproximadamente 10 μ g, de
20 aproximadamente 10 μ g hasta aproximadamente 100 μ g, de aproximadamente 100 μ g hasta aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 15 mg, de
25 aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 20 mg, o de

aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 23 mg de ENBREL®, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o una vez cada tres meses, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante
5 la duración deseada del tratamiento.

Una modalidad proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de REMICADE® y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una
10 dosis de REMICADE® que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 4.5 mg/kg, de aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 0.5 mg/kg, de aproximadamente 0.5 mg/kg hasta aproximadamente 1.0 mg/kg, de aproximadamente 1.0 mg/kg hasta aproximadamente 1.5 mg/kg, de
15 aproximadamente 1.5 mg/kg hasta aproximadamente 2.0 mg/kg, de aproximadamente 2.0 mg/kg hasta aproximadamente 2.5 mg/kg, de aproximadamente 2.5 mg/kg hasta aproximadamente 3.0 mg/kg, de aproximadamente 3.0 mg/kg hasta aproximadamente 3.5 mg/kg, de aproximadamente 3.5 mg/kg hasta aproximadamente 4.0 mg/kg, o
20 de aproximadamente 4.0 mg/kg hasta aproximadamente 4.5 mg/kg por dosis de REMICADE®, de manera intravenosa qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o una vez cada tres meses, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente durante la duración deseada del tratamiento.

25 Una modalidad proporciona un método que utiliza una

cantidad efectiva de HUMIRATM, y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de HUMIRATM que contiene una cantidad de desde

5 aproximadamente 0.1 µg hasta aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 0.1 µg hasta aproximadamente 1 µg, de aproximadamente 1 µg hasta aproximadamente 10 µg, de aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 100 µg, de aproximadamente 100 µg hasta aproximadamente 1 mg, de

10 aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 mg hasta aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 25 mg, de

15 aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 35 mg por dosis de HUMIRA®, de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o una vez cada tres meses, o por día sustancialmente de manera continua o

20 continuamente, durante la duración deseada del tratamiento.

Terapias de combinación con timosin-α

En muchas modalidades, los métodos proporcionan una terapia de combinación que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto inhibidor de NS3 como se describió

25 anteriormente y una cantidad efectiva de timosin-α, en una

terapia de combinación para el tratamiento de una infección por VHC.

Las dosis efectivas de timosin- α varían de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5 mg, e.g., de
5 aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1.0 mg, de
aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 1.5 mg, de
aproximadamente 1.5 mg a aproximadamente 2.0 mg, de
aproximadamente 2.0 mg a aproximadamente 2.5 mg, de
aproximadamente 2.5 mg a aproximadamente 3.0 mg, de
10 aproximadamente 3.0 mg a aproximadamente 3.5 mg, de
aproximadamente 3.5 mg a aproximadamente 4.0 mg, de
aproximadamente 4.0 mg a aproximadamente 4.5 mg, o de
aproximadamente 4.5 mg a aproximadamente 5.0 mg. En
modalidades particulares, timosin- α se administra en dosis
15 que contienen una cantidad de 1.0 mg o 1.6 mg.

Una modalidad proporciona un método que utiliza una cantidad efectiva de timosin- α ZADAXINTM y una cantidad efectiva de un inhibidor de NS3 en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar
20 al paciente una dosis de ZADAXINTM que contiene una cantidad de desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1.6 mg por dosis, de manera subcutánea dos veces por semana durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

25 Terapias de combinación con un antagonista de TNF- α y un

interferón

Algunas modalidades proporcionan un método para tratar una infección por VHC en un individuo que tiene una infección por VHC, comprendiendo el método administrar una
5 cantidad efectiva de un inhibidor de NS3, y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α y una cantidad efectiva de uno o más interferones.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificados para utilizar una cantidad
10 efectiva de un IFN- γ y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis de un IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 10 μ g hasta aproximadamente 300 μ g de la
15 droga por dosis de IFN- γ , de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 μ g hasta
20 aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , de manera subcutánea qd, qod, tiw o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

25 Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos

antes descritos modificados para utilizar una cantidad efectiva de un IFN- γ y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección por VHC en un paciente, que comprende administrar al paciente una

5 dosis de un IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 10 μ g hasta aproximadamente 100 μ g de la droga por dosis de IFN- γ , de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces al mes, una vez al mes o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, en

10 combinación con una dosis de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 μ g hasta aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , de manera subcutánea qd, qod, tiw o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante

15 la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificados para utilizar una cantidad efectiva de un IFN- γ y una cantidad efectiva de un

20 antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis semanal total de IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 30 μ g hasta aproximadamente 1,000 μ g de la droga por semana en dosis divididas administradas de manera

25 subcutánea qd, qod, tiw, biw, o administrada sustancialmente

de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 μ g hasta aproximadamente 40 mg por dosis de un antagonista de TNF- α , de manera subcutánea qd, 5 qod, tiw o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificados para utilizar una 10 cantidad efectiva de un IFN- γ y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de una infección por virus en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis semanal total de IFN- γ que contiene una cantidad de aproximadamente 100 μ g hasta aproximadamente 300 μ g de la 15 droga por semana en dosis divididas administradas de manera subcutánea qd, qod, tiw, biw, o administrada sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis de un antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de desde aproximadamente 0.1 μ g hasta aproximadamente 40 mg por 20 dosis de un antagonista de TNF- α , de manera subcutánea qd, qod, tiw o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos 25 antes descritos modificado para utilizar una cantidad

efectiva de IFN- α de consenso INFERGEN®, y un antagonista de TNF- α en el tratamiento de la infección por VHC en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de
5 aproximadamente 1 μ g a aproximadamente 30 μ g de la droga por dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis del antagonista de TNF- α que
10 contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 40 mg por dosis del antagonista de TNF- α , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto
15 inhibidor de NS3.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α de consenso INFERGEN®, y un antagonista de TNF- α en el tratamiento de la infección por VHC en un
20 paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de INFERGEN® que contiene una cantidad de aproximadamente 1 μ g a aproximadamente 9 μ g de la droga por dosis de INFERGEN®, de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, o por día
25 sustancialmente de manera continua o continuamente, en

combinación con una dosis del antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 40 mg por dosis del antagonista de TNF- α , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o por día
5 sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad
10 efectiva de IFN- α de consenso pegilado, y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de la infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de IFN- α de consenso pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de
15 aproximadamente 4 μ g a aproximadamente 60 μ g de aminoácido de CIFN por peso por dosis de PEG-CIFN, de manera subcutánea, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, en combinación con una dosis del antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 40 mg
20 por dosis del antagonista de TNF- α , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los
25 métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad

efectiva de IFN- α de consenso pegilado, y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de la infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de IFN- α de consenso
5 pegilado (PEG-CIFN) que contiene una cantidad de aproximadamente 18 μ g a aproximadamente 24 μ g de aminoácido de CIFN por peso por dosis de PEG-CIFN, de manera subcutánea, qw, qow, tres veces por mes, una vez al mes, en combinación con una dosis del antagonista de TNF- α que contiene una
10 cantidad de aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 40 mg por dosis del antagonista de TNF- α , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

15 Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a, o 2b o 2c, y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de la infección por virus en un paciente, que comprende la administración al
20 paciente de una dosis de IFN- α 2a, o 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 1 MU a aproximadamente 20 MU de la droga por dosis de IFN- α 2a, o 2b o 2c de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis
25 del antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de

aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 40 mg por dosis del antagonista de TNF- α , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento
5 con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a, o 2b o 2c, y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de la infección por
10 virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de IFN- α 2a, o 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 3 MU de la droga por dosis de IFN- α 2a, o 2b o 2c de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente,
15 en combinación con una dosis del antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 40 mg por dosis del antagonista de TNF- α , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante
20 la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a, o 2b o 2c, y una cantidad efectiva de
25 un antagonista de TNF- α en el tratamiento de la infección por

virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de IFN- α 2a, o 2b o 2c que contiene una cantidad de aproximadamente 10 MU de la droga por dosis de IFN- α 2a, o 2b o 2c de manera subcutánea, qd, qod, tiw, biw, 5 o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, en combinación con una dosis del antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 40 mg por dosis del antagonista de TNF- α , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o por día 10 sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad 15 efectiva de IFN- α 2a, pegilado PEGASYS® y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de la infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de PEGASYS® que contiene una cantidad de aproximadamente 90 μ g a 20 aproximadamente 360 μ g de la droga por dosis de PEGASYS® de manera subcutánea, qw, qow, tres veces al mes, o mensualmente en combinación con una dosis del antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 40 mg por dosis del antagonista de TNF- α , de 25 manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o por día

sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los
5 métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2a, pegilado PEGASYS® y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de la infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de PEGASYS® que
10 contiene una cantidad de aproximadamente 180 μ g de la droga por dosis de PEGASYS® de manera subcutánea, qw, qow, tres veces al mes, o mensualmente en combinación con una dosis del antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 40 mg por dosis del
15 antagonista de TNF- α , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los
20 métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2b, pegilado PEG-INTRON® y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de la infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de PEG-INTRON® que
25 contiene una cantidad de aproximadamente 0.75 μ g a

aproximadamente 3.0 μg de la droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON® de manera subcutánea, qw, qow, tres veces al mes, o mensualmente en combinación con una dosis del antagonista de TNF- α que contiene una cantidad de
5 aproximadamente 0.1 μg a aproximadamente 40 mg por dosis del antagonista de TNF- α , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

10 Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos modificado para utilizar una cantidad efectiva de IFN- α 2b, pegilado PEG-INTRON® y una cantidad efectiva de un antagonista de TNF- α en el tratamiento de la
15 infección por virus en un paciente, que comprende la administración al paciente de una dosis de PEG-INTRON® que contiene una cantidad de aproximadamente 1.5 μg de la droga por kilogramo de peso corporal por dosis de PEG-INTRON® de manera subcutánea, qw, qow, tres veces al mes, o mensualmente en combinación con una dosis del antagonista de TNF- α que
20 contiene una cantidad de aproximadamente 0.1 μg a aproximadamente 40 mg por dosis del antagonista de TNF- α , de manera subcutánea, qd, qod, tiw, o biw, o por día sustancialmente de manera continua o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto
25 inhibidor de NS3.

Terapias de combinación con otros agentes antivirales

Otros agentes tales como los inhibidores de NS3 helicasa de VHC también son drogas atractivas para terapia de combinación, y se contemplan para su uso en las terapias de combinación descritas en la presente. También son adecuadas las ribozimas tales como HeptazymeTM y oligonucleótidos de fosforotioato que son complementarios a las secuencias de proteínas de VHC y que inhiben la expresión de proteínas de núcleo viral, para su uso en las terapias de combinación descritas en la presente.

En algunas modalidades el(los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) se administra(n) durante el curso total del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 descrito en la presente, y el inicio y el final de los períodos de tratamiento coinciden. En otras modalidades, el(los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) se administra(n) durante un período de tiempo que se sobrepone con el del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3, e.g., el tratamiento con el(los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) se inicia antes de comenzar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina antes de finalizar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con el(los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) se inicia después de comenzar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina después de finalizar el tratamiento con el

compuesto inhibidor de NS3; el tratamiento con el(los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) se inicia después de comenzar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina antes de finalizar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3; o el tratamiento con el(los) agente(s) antiviral(es) adicional(es) se inicia antes de comenzar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3 y termina después de finalizar el tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

10 El compuesto inhibidor de NS3 puede administrarse conjuntamente con (i.e., simultáneamente en formulaciones separadas; simultáneamente en la misma formulación; administrado en formulaciones separadas y dentro de aproximadamente 48 horas, dentro de aproximadamente 36 horas, 15 dentro de aproximadamente 24 horas, dentro de aproximadamente 16 horas, dentro de aproximadamente 12 horas, dentro de aproximadamente 8 horas, dentro de aproximadamente 4 horas, dentro de aproximadamente 2 horas, dentro de aproximadamente 1 hora, dentro de aproximadamente 30 minutos o dentro de 20 aproximadamente 15 minutos o menos) uno o más agentes antivirales adicionales.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- α puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- α sujeto 25 con un régimen de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-

ilado, que comprende administrar una dosis de IFN- α de
consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una
cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera
subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez
5 cada 10 días durante la duración deseada del tratamiento con
un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los
métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- α
puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- α sujeto
10 con un régimen de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-
ilado, que comprende administrar una dosis de IFN- α de
consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una
cantidad de 150 μ g de la droga por dosis, de manera
subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez
15 cada 10 días durante la duración deseada del tratamiento con
un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los
métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- α
puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- α sujeto
20 con un régimen de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-
ilado, que comprende administrar una dosis de IFN- α de
consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una
cantidad de 200 μ g de la droga por dosis, de manera
subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez
25 cada 10 días durante la duración deseada del tratamiento con

un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- α puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- α sujeto
5 con un régimen de alfacon-1 de interferón INFERGEN®, que comprende administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día o tres veces a la semana, durante la duración deseada del tratamiento con un
10 compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- α puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- α sujeto con un régimen de alfacon-1 de interferón INFERGEN®, que
15 comprende administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día o tres veces a la semana, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

20 Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- γ sujeto con un régimen de IFN- γ que comprende administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 25 μ g de la droga por
25 dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana, durante

la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- γ sujeto con un régimen de IFN- γ que comprende administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- γ sujeto con un régimen de IFN- γ que comprende administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende:

(a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μ g de la

droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; 5 durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el 10 régimen de antagonista de TNF sujeto con un régimen de antagonista de TNF que comprende administrar una dosis del antagonista de TNF seleccionado del grupo de: (a) etanercept en una cantidad de 25 mg de la droga por dosis de manera subcutánea dos veces a la semana, (b) infliximab en una 15 cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal por dosis de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (c) adalimumab en una cantidad de 40 mg por dosis de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada 2 semanas; durante la duración deseada 20 del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto 25 con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende:

149

(a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) administrar
5 una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los
10 métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende:
(a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30
15 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana;
20 durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para
25 reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto

con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende:

- (a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

- 10 Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende:
- 15 (a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la
- 20 droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

- Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de
- 25 combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para

reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende: (a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón IFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 25 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para

reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón IFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de la droga por dosis, de
5 manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

10 Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende:
15 (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón IFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana;
20 durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para
25 reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto

con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende:

(a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón IFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosis
5 de IFN- γ que contiene una cantidad de 25 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los
10 métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende:
(a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón IFERGEN®
15 que contiene una cantidad de 9 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto
20 inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto
25 con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende:

(a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón IFERGEN® que contiene una cantidad de 9 µg de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 100 µg de la droga por
5 dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de
10 combinación de IFN-α e IFN-γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN-α e IFN-γ que comprende:
(a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón IFERGEN® que contiene una cantidad de 15 µg de la droga por dosis, de
15 manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) administrar una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 µg de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

20 Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN-α e IFN-γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α e IFN-γ sujeto con un régimen de combinación de IFN-α e IFN-γ que comprende:
25 (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón IFERGEN®

que contiene una cantidad de 15 μg de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μg de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; 5 durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para 10 reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón IFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μg de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (b) administrar 15 una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μg de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los 20 métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón IFERGEN® 25 que contiene una cantidad de 15 μg de la droga por dosis, de

manera subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 25 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto
5 inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto
10 con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende:
(a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón IFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la droga por
15 dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ sujeto
20 con un régimen de combinación de IFN- α e IFN- γ que comprende:
(a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón IFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de la droga por dosis, de
25 manera subcutánea una vez al día; y (b) administrar una dosis

de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

- 5 Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de
- 10 combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; (b)
- 15 administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de la droga por dosis de manera subcutánea dos veces a la
- 20 semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg por dosis de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada 2 semanas;
- 25 durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto

inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede
5 modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de
10 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista
15 TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una
20 cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de
25 combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede

modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de IFN- α de consenso
5 monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces
10 a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y
15 cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los
20 métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que
25 comprende: (a) administrar una dosis de IFN- α de consenso

monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de

50 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab

en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o
5 una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede
10 modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de la
15 droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 25 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una
20 cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una
25 vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la

duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN[®] que contiene una cantidad de 9 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de

combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que
5 comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres
10 veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las
15 semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

20 Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de
25 combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que

comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 µg de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 25 µg de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN-α, IFN-γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 µg de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosis de IFN-γ que contiene una cantidad de 50 µg de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces

a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

10 Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de
15 combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN[®] que contiene una cantidad de 9 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de
20 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso
25 corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y

cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

5 Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de
10 combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN[®] que contiene una cantidad de 15 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad
15 de 25 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por
20 kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor
25 de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN-

α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de la
5 droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una
10 cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una
15 vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de
20 combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de
25 interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de la

droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 25 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista 5 TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una 10 cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de 15 combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de 20 interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista 25 TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg

121

de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una
5 cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de
10 combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , IFN- γ y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de
15 interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día; (b) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces a la semana; y (c) administrar una dosis de un antagonista
20 TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una
25 cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o

una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , y

antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 150 μ g de la droga por dosis, de
5 manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por
10 kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor
15 de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , y
20 antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado que contiene una cantidad de 200 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana, una vez cada 8 días o
25 una vez cada 10 días; y (b) administrar una dosis de un

antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las 5 semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

10 Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de 15 IFN- α , y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 9 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día o tres veces por semana; y (b) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de 20 (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de 25 manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres

semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- α , y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- α , y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- α , y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de alfacon-1 de interferón INFERGEN® que contiene una cantidad de 15 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez al día o tres veces por semana; y (b) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- γ , y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- γ , y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de

IFN- γ , y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 25 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosis de un antagonista TNF
5 seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una
10 cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de
15 combinación de IFN- γ , y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- γ , y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de IFN- γ , y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 50 μ g de la
20 droga por dosis, de manera subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso
25 corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y

cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

5 Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de combinación de IFN- γ , y antagonista de TNF puede modificarse para reemplazar el régimen de combinación de IFN- γ , y antagonista de TNF sujeto con un régimen de combinación de
10 IFN- γ , y antagonista de TNF que comprende: (a) administrar una dosis de IFN- γ que contiene una cantidad de 100 μ g de la droga por dosis, de manera subcutánea tres veces por semana; y (b) administrar una dosis de un antagonista TNF seleccionado de (i) etanercept en una cantidad de 25 mg de
15 manera subcutánea dos veces a la semana, (ii) infliximab en una cantidad de 3 mg de la droga por kilogramo de peso corporal de manera intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas después de esto, o (iii) adalimumab en una cantidad de 40 mg de manera subcutánea una vez a la semana o
20 una vez cada tres semanas; durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

 Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que incluye un régimen de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado puede modificarse para
25 reemplazar el régimen de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD,

lineal)-ilado con un régimen de alfa-2a de peginterferón que comprende administrar una dosis de alfa-2a peginterferón que contiene una cantidad de 180 μg de la droga por dosis, de manera subcutánea una vez a la semana durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que incluye un régimen de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado puede modificarse para reemplazar el régimen de IFN- α de consenso monoPEG (30 kD, lineal)-ilado con un régimen de alfa-2a de peginterferón que comprende administrar una dosis de alfa-2a peginterferón que contiene una cantidad de 1.0 μg a 1.5 μg de la droga por kilogramo de peso corporal por dosis, de manera subcutánea una o dos veces a la semana durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos puede modificarse para incluir administrar una dosis de ribavirina que contiene una cantidad de 400 mg, 800 mg, 1000 mg o 1200 mg de la droga oralmente por día, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos puede modificarse para incluir administrar una dosis de ribavirina que contiene (i) una

cantidad de 1000 mg de la droga oralmente por día para
pacientes que tienen un peso corporal de menos de 75 kg o
(ii) una cantidad de 1200 mg de la droga oralmente por día
para pacientes que tienen un peso corporal mayor o igual a 75
5 kg, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día,
durante la duración deseada del tratamiento con un compuesto
inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los
métodos antes descritos puede modificarse para reemplazar el
10 régimen de inhibidor del NS3 sujeto con un régimen de
inhibidor de NS3 que comprende administrar una dosis de 0.01
mg a 0.1 mg de la droga por kilogramo de peso corporal
oralmente diariamente, opcionalmente en dos o más dosis
divididas por día, durante la duración deseada del
15 tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los
métodos antes descritos puede modificarse para reemplazar el
régimen de inhibidor del NS3 sujeto con un régimen de
inhibidor de NS3 que comprende administrar una dosis de 0.1
20 mg a 1 mg de la droga por kilogramo de peso corporal
oralmente diariamente, opcionalmente en dos o más dosis
divididas por día, durante la duración deseada del
tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los
25 métodos antes descritos puede modificarse para reemplazar el

régimen de inhibidor del NS3 sujeto con un régimen de inhibidor de NS3 que comprende administrar una dosis de 1 mg a 10 mg de la droga por kilogramo de peso corporal oralmente diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos puede modificarse para reemplazar el régimen de inhibidor del NS3 sujeto con un régimen de inhibidor de NS3 que comprende administrar una dosis de 10 mg a 100 mg de la droga por kilogramo de peso corporal oralmente diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de inhibidor de NS5B puede modificarse para reemplazar el régimen de inhibidor del NS5B sujeto con un régimen de inhibidor de NS5B que comprende administrar una dosis de 0.01 mg a 0.1 mg de la droga por kilogramo de peso corporal oralmente diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de

inhibidor de NS5B puede modificarse para reemplazar el régimen de inhibidor del NS5B sujeto con un régimen de inhibidor de NS5B que comprende administrar una dosis de 0.1 mg a 1 mg de la droga por kilogramo de peso corporal oralmente diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de inhibidor de NS5B puede modificarse para reemplazar el régimen de inhibidor del NS5B sujeto con un régimen de inhibidor de NS5B que comprende administrar una dosis de 1 mg a 10 mg de la droga por kilogramo de peso corporal oralmente diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Como ejemplos no limitantes, cualquiera de los métodos antes descritos que caracterizan un régimen de inhibidor de NS5B puede modificarse para reemplazar el régimen de inhibidor del NS5B sujeto con un régimen de inhibidor de NS5B que comprende administrar una dosis de 10 mg a 100 mg de la droga por kilogramo de peso corporal oralmente diariamente, opcionalmente en dos o más dosis divididas por día, durante la duración deseada del tratamiento con el compuesto inhibidor de NS3.

Identificación del Paciente

En ciertas modalidades, el régimen específico de la terapia de droga utilizado en el tratamiento del paciente de VHC se selecciona de acuerdo con ciertos parámetros de enfermedad exhibidos por el paciente, tales como la carga viral inicial, el genotipo de la infección de VHC en el paciente, la histología hepática y/o la etapa de la fibrosis hepática en el paciente.

Por tanto, algunas modalidades proporcionan cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en el cual el método sujeto se modifica para tratar una falla al tratamiento en el paciente durante una duración de 48 semanas.

Otras modalidades proporcionan cualquiera de los métodos antes descritos para VHC en los cuales el método sujeto se modifica para tratar a un paciente de no respuesta, en donde el paciente recibe un curso de terapia de 48 semanas.

Otras modalidades proporcionan cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en el cual el método sujeto se modifica para tratar a un paciente recurrente, en donde el paciente recibe un curso de terapia de 48 semanas.

Otras modalidades proporcionan cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección

por VHC en el cual el método sujeto se modifica para tratar a un paciente naive infectado con el genotipo 1 de VHC, en donde el paciente recibe un curso de terapia de 48 semanas.

Otras modalidades proporcionan cualquiera de los
5 métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en el cual el método sujeto se modifica para tratar a un paciente naive infectado con el genotipo 4 de VHC, en donde el paciente recibe un curso de terapia de 48 semanas.

Otras modalidades proporcionan cualquiera de los
10 métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en el cual el método sujeto se modifica para tratar a un paciente naive infectado con el genotipo 1 de VHC, en donde el paciente tiene una alta carga viral (HVL), en donde "HVL" se refiere a una carga viral de VHC mayor que 2×10^6
15 copias del genoma de VHC por ml en suero y en donde el paciente recibe un curso de terapia de 48 semanas.

Una modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en el cual el método sujeto se modifica para incluir las
20 etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una etapa avanzada o severa de fibrosis hepática medida por una marcación Knodell de 3 o 4 y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 24 semanas a
25 aproximadamente 60 semanas, o de aproximadamente 30 semanas a

aproximadamente un año, o de aproximadamente 36 semanas a
aproximadamente 50 semanas o de aproximadamente 40 semanas a
aproximadamente 48 semanas, o de al menos aproximadamente 24
semanas, o de al menos aproximadamente 30 semanas, o de al
5 menos aproximadamente 36 semanas, o de al menos
aproximadamente 40 semanas, o de al menos aproximadamente 48
semanas, o de al menos aproximadamente 60 semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los
métodos antes descritos para el tratamiento de la infección
10 por VHC en el cual el método sujeto se modifica para incluir
las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una
etapa avanzada o severa de fibrosis hepática medida por una
marcación Knodell de 3 o 4 y después (2) administrar al
paciente la terapia de droga del método sujeto durante un
15 período de tiempo de aproximadamente 40 semanas a
aproximadamente 50 semanas o de aproximadamente 48 semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los
métodos antes descritos para el tratamiento de la infección
por VHC en el cual el método sujeto se modifica para incluir
20 las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una
infección por el genotipo 1 de VHC y una carga viral inicial
de más de 2 millones de copias del genoma viral por ml del
suero del paciente y después (2) administrar al paciente la
terapia de droga del método sujeto durante un período de
25 tiempo de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 60

semanas, o de aproximadamente 30 semanas a aproximadamente un
año, o de aproximadamente 36 semanas a aproximadamente 50
semanas, o de aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 48
semanas, o al menos de aproximadamente 24 semanas, o de al
5 menos aproximadamente 30 semanas, o de al menos
aproximadamente 36 semanas, o de al menos aproximadamente 40
semanas, o de al menos aproximadamente 48 semanas, o de al
menos aproximadamente 60 semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los
10 métodos antes descritos para el tratamiento de la infección
por VHC en el cual el método sujeto se modifica para incluir
las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una
infección por el genotipo 1 de VHC y una carga viral inicial
de más de 2 millones de copias del genoma viral por ml del
15 suero del paciente y después (2) administrar al paciente la
terapia de droga del método sujeto durante un período de
tiempo de aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 48
semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los
20 métodos antes descritos para el tratamiento de la infección
por VHC en donde el método sujeto se modifica para incluir
las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una
infección por el genotipo 1 de VHC y una carga viral inicial
de más de 2 millones de copias del genoma viral por ml del
25 suero del paciente y ninguna o una etapa temprana de fibrosis

hepática medida por medio de una marcación Knodell de 0, 1 o 2 y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 60 semanas, o de aproximadamente 30 semanas a aproximadamente un año, o de aproximadamente 36 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 48 semanas, o al menos de aproximadamente 24 semanas, o de al menos aproximadamente 30 semanas, o de al menos aproximadamente 36 semanas, o de al menos aproximadamente 40 semanas, o de al menos aproximadamente 48 semanas, o de al menos aproximadamente 60 semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección por el genotipo 1 de VHC y una carga viral inicial de más de 2 millones de copias del genoma viral por ml del suero del paciente y ninguna o una etapa temprana de fibrosis hepática medida por medio de una marcación Knodell de 0, 1 o 2 y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 48 semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los

métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección por el genotipo 1 de VHC y una carga viral inicial menor que o igual a 2 millones de copias del genoma viral por ml del suero del paciente y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 20 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 48 semanas, o de aproximadamente 30 semanas a aproximadamente 40 semanas, o de hasta aproximadamente 20 semanas, o de hasta aproximadamente 24 semanas, o de hasta aproximadamente 30 semanas, o de hasta de aproximadamente 36 semanas, o de hasta aproximadamente 48 semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección por el genotipo 1 de VHC y una carga viral inicial menor que o igual a 2 millones de copias del genoma viral por ml del suero del paciente y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 20 semanas a aproximadamente 24 semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los

métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección por el genotipo 1 de VHC y una carga viral inicial
5 menor que o igual a 2 millones de copias del genoma viral por ml del suero del paciente y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 48 semanas.

10 Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección por el genotipo 2 o 3 de VHC y después (2)
15 administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 60 semanas, o de aproximadamente 30 semanas a aproximadamente un año, o de aproximadamente 36 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 40 semanas a
20 aproximadamente 48 semanas, o al menos de aproximadamente 24 semanas, o al menos de aproximadamente 30 semanas, o al menos de aproximadamente 36 semanas, o al menos de aproximadamente 40 semanas, o al menos de aproximadamente 48 semanas, o al menos de aproximadamente 60 semanas.

25 Otra modalidad proporciona cualquiera de los

métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección por el genotipo 2 o 3 de VHC y después (2)
5 administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 20 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 48 semanas, o de aproximadamente 30 semanas a aproximadamente 40 semanas, o de hasta aproximadamente 20
10 semanas, o de hasta aproximadamente 24 semanas, o de hasta aproximadamente 30 semanas o de hasta aproximadamente 36 semanas, o de hasta aproximadamente 48 semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en donde el método sujeto se modifica para incluir
15 las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección por el genotipo 2 o 3 de VHC y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de aproximadamente 20 semanas a
20 aproximadamente 24 semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una
25 infección por el genotipo 2 o 3 de VHC y después (2)

administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 24 semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los
5 métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección por el genotipo 1 o 4 de VHC y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto
10 durante un período de tiempo de aproximadamente 24 semanas a aproximadamente 60 semanas, o de aproximadamente 30 semanas a aproximadamente un año, o de aproximadamente 36 semanas a aproximadamente 50 semanas, o de aproximadamente 40 semanas a aproximadamente 48 semanas, o al menos de aproximadamente 24
15 semanas, o al menos de aproximadamente 30 semanas, o al menos de aproximadamente 36 semanas, o al menos de aproximadamente 40 semanas, o al menos de aproximadamente 48 semanas, o al menos de aproximadamente 60 semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los
20 métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección por VHC caracterizada por cualquiera de los genotipos 5, 6, 7, 8, y 9 de VHC y después (2) administrar al
25 paciente la terapia de droga del método sujeto durante un

período de tiempo de aproximadamente 20 semanas a aproximadamente 50 semanas.

Otra modalidad proporciona cualquiera de los métodos antes descritos para el tratamiento de la infección por VHC en donde el método sujeto se modifica para incluir las etapas de (1) identificar a un paciente que tiene una infección por VHC caracterizada por cualquiera de los genotipos 5, 6, 7, 8 y 9 de VHC y después (2) administrar al paciente la terapia de droga del método sujeto durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 24 semanas y hasta aproximadamente 48 semanas.

Sujetos Adecuados para el Tratamiento

Cualquiera de los regímenes de tratamiento anteriores puede administrarse a individuos que se han diagnosticado con una infección de VHC. Cualquiera de los regímenes de tratamiento anteriores puede administrarse a individuos que han fallado a un previo tratamiento para la infección por VHC ("pacientes que fallan al tratamiento", incluyendo de no respuesta y recurrentes).

Los individuos que han sido diagnosticados clínicamente infectados con VHC son de interés particular en muchas modalidades. Los individuos que se encuentran infectados con VHC se identifican teniendo ARN de VHC en su sangre, y/o teniendo un anticuerpo anti-VHC en su suero. Tales individuos incluyen individuos positivos a ELISA anti-

VHC, e individuos con un análisis de inmunomanchado recombinante positivo (RIBA). Tales individuos también pueden, pero no necesariamente, tener elevados niveles de ALT en suero.

5 Los individuos diagnosticados clínicamente infectados con VHC incluyen individuos naive (e.g., individuos no previamente tratados para VHC, particularmente aquellos que no han recibido previamente terapia a base de IFN- α y/o a base de ribavirina) e individuos que han fallado
10 al tratamiento previo para VHC (pacientes "que fallan al tratamiento"). Los pacientes que fallan al tratamiento incluyen de no respuesta (i.e., individuos en quienes la titulación de VHC no fue significativa o suficientemente reducida por un tratamiento previo para VHC, e.g., una
15 monoterapia previa de IFN- α , una terapia previa de combinación de IFN- α y ribavirina, o una terapia previa de combinación de IFN- α pegilado y ribavirina); y recurrentes (i.e., individuos que fueron previamente tratados para VHC, e.g., que recibieron una monoterapia previa de IFN- α , una
20 terapia previa de combinación de IFN- α y ribavirina, o una terapia previa de combinación de IFN- α pegilado y ribavirina, cuya titulación de VHC disminuyó y subsecuentemente se incrementó).

 En modalidades particulares de interés, los
25 individuos tienen una titulación de VHC de al menos

aproximadamente 10^5 , al menos aproximadamente 5×10^5 o al menos aproximadamente 10^6 , o al menos aproximadamente 2×10^6 , copias del genoma de VHC por milímetro de suero. El paciente puede encontrarse infectado con cualquier genotipo de VHC (el
5 genotipo 1, incluyendo 1a, y 1b, 2, 3, 4, 6, etc., y los subtipos (e.g., 2a, 2b, 3a, etc.)), particularmente un genotipo difícil de tratar tal como el genotipo 1 de VHC y subtipos y cuasiespecies de VHC particulares.

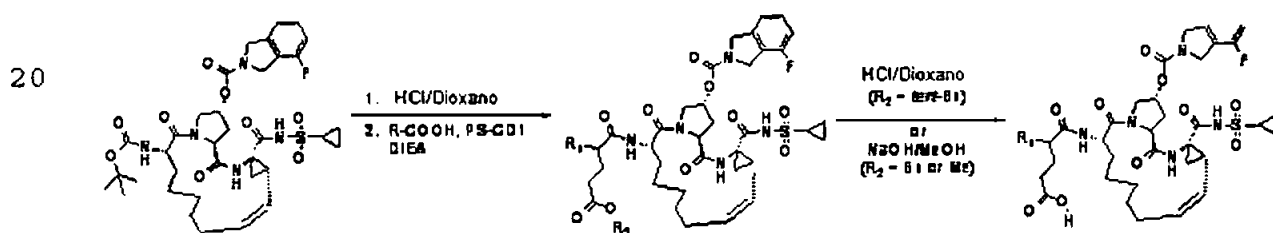
También son de interés los individuos positivos a
10 VHC (como se describió anteriormente) quienes exhiben fibrosis severa o cirrosis temprana (no descompensada, clase A de Child-Pugh o menor), o cirrosis más avanzada (descompensada, clase B o C de Child-Pugh) debido a infección crónica por VHC y que son virémicos a pesar de un tratamiento
15 antiviral previo con terapias a base de IFN- α o que no pueden tolerar las terapias a base de IFN- α , o que tienen una contraindicación a tales terapias. En modalidades particulares de interés, los individuos positivos a VHC con fibrosis hepática en etapa 3 o 4 de acuerdo con el sistema de marcación
20 METAVIR, son adecuados para el tratamiento con los métodos descritos en la presente. En otras modalidades, los individuos adecuados para el tratamiento con los métodos de las modalidades son pacientes con cirrosis descompensada con manifestaciones clínicas, incluyendo pacientes con cirrosis
25 hepática muy avanzada, incluyendo aquellos que esperan por un

transplante de hígado. Aún en otras modalidades, los individuos adecuados para el tratamiento con los métodos descritos en la presente, incluyen pacientes con grados más suaves de fibrosis incluyendo aquellos con fibrosis temprana (etapas 1 y 2 en los sistemas de marcación METAVIR, Ludwig y Scheuer; o etapas 1, 2, o 3 en el sistema de marcación Ishak).

EJEMPLOS 1-5

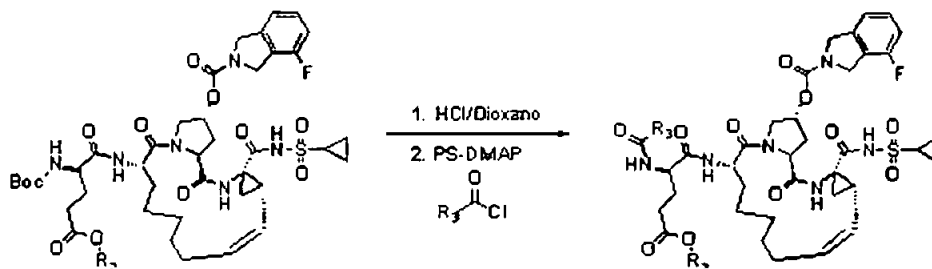
Las síntesis de los Compuestos 1-5 se resumen en los Esquemas 1 y 2. Los procedimientos generales siguientes describen las condiciones de reacción. Los Compuestos 1-5 pueden prepararse utilizando una secuencia apropiada de los procedimientos generales descritos. Para los compuestos que contienen un grupo de ácido carboxílico, es ventajoso llevar a cabo la hidrólisis del éster como la última etapa.

Esquema 1



Esquema 2

5



PROCEDIMIENTO GENERAL PARA EL DESDOBLAMIENTO DE
CARBAMATOS DE TER-BUTILO Y ÉSTERES DE TER-BUTILO: El
10 compuesto se disuelve en una cantidad apropiada de
diclorometano y se agregan 2 M de HCl en éter (3 equiv.). La
reacción se agita a temperatura ambiente hasta que el
material de inicio se ha consumido. Una vez completa, la
reacción se concentra in vacuo para obtener el producto
15 crudo. En la mayoría de los casos, el producto crudo es
suficientemente puro para transformaciones adicionales. Si
el producto crudo no es suficientemente puro, puede
purificarse utilizando cromatografía en fase normal o
inversa.

20 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA EL ACOPLAMIENTO DE
AMINAS CON ÁCIDOS CARBOXÍLICOS: El compuesto se disuelve en
una cantidad apropiada de diclorometano y se agrega el ácido
carboxílico (1.1 equiv.) seguido por PS-CD1 (2 equiv.) y DIEA
(19 equiv.). La reacción se agita a temperatura ambiente
25 hasta que el material de inicio se ha consumido. Una vez

completa, la reacción se filtra y el filtrado se concentra in vacuo para obtener el producto crudo. En la mayoría de los casos, el producto crudo es suficientemente puro para transformaciones adicionales. Si el producto crudo no es
5 suficientemente puro, puede purificarse utilizando cromatografía en fase normal o inversa.

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA EL ACOPLAMIENTO DE AMINAS CON CLORUROS DE ÁCIDO CARBOXÍLICO: EL compuesto se disuelve en una cantidad apropiada de diclorometano y se
10 agrega el cloruro de ácido carboxílico (1.1 equiv.) seguido por PS-DMAP (3 equiv.). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que el material de inicio se ha consumido. Una vez completa, la reacción se filtra y el filtrado se concentra in vacuo para obtener el producto crudo. En la
15 mayoría de los casos, el producto crudo es suficientemente puro para transformaciones adicionales. Si el producto crudo no es suficientemente puro, puede purificarse utilizando cromatografía en fase normal o inversa.

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA HIDRÓLISIS DE ÉTERES
20 DE METILO Y BENCILO: El compuesto se disuelve en una cantidad apropiada de metanol y se agregan 3N de NaOH (2 equiv.). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que todo el material de inicio se ha consumido. Una vez completa, la reacción se concentra in vacuo para obtener el
25 producto crudo. El producto crudo se purifica mediante

cromatografía en fase inversa. La Tabla 1 proporciona información LCMS (m/z) para cada uno de los Compuestos 1-5.

EJEMPLOS 6-10

Los Compuestos 6, 8, 9 y 10 se preparan de la manera descrita en la Solicitud de Patente de E.U. No. 11/093,884, presentada en Marzo 29 de 2005, que se incorpora en la presente mediante la referencia en su totalidad, incluyendo para el propósito particular de describir los métodos para producir los Compuestos 6, 8, 9 y 10. El Compuesto 7 se prepara de la manera descrita en la Solicitud Provisional de Patente de E.U. No. 60/702,195 presentada en Julio 25 de 2005, que se incorpora en la presente mediante la referencia en su totalidad, incluyendo para el propósito particular de describir los métodos para producir el Compuesto 7.

EJEMPLOS 11-20

La actividad de NS3 proteasa de los Compuestos 1-10 se indica en las Tablas 1-2. La actividad de la proteasa NS3 se determina como se describe en la Solicitud de Patente de E.U. No. 11/093,884, presentada en Marzo 29 de 2005, que se incorpora en la presente mediante la referencia en su totalidad, incluyendo para el propósito particular de describir los métodos para determinar la actividad de proteasa.

La actividad de helicasa NS3 indicada en la Tabla 2

se determina como sigue: la actividad inhibidora de NS3 helicasa se evalúa determinando la capacidad del compuesto para inhibir el no enrollamiento del ADN en un análisis in vitro homogéneo de templado de fluorescencia resuelto por tiempo. El sustrato de helicasa (Perkin Elmer, TruPoint Helicase Substrate) consiste de ADN parcialmente bicatenario, con una cadena de oligonucleótidos marcada con un quelado de europio fluorescente y la otra cadena marcada con el templador QSYTM. En presencia de helicasa y ATP, este ADN se encuentra no enrollado y se observa un gran incremento en la fluorescencia. Un exceso de un oligonucleótido no marcado (también de Perkin Elmer, TruPoint Helicase Capture Strand) que es complementario a la cadena del templador, se incluye en el análisis para evitar la rehibridación del europio y las cadenas marcadas con QSY.

El amortiguador de análisis contiene 25 mM de MOPS (pH 7.0), 500 μ M de $MgCl_2$ y 0.005% (v/v) de Triton X-100, encontrándose presente el DMSO a una concentración final de 2% (v/v). la proteína NS3 recombinante, purificada de longitud total (1-631) se encuentra incluida en estos análisis a una concentración final de 2.5 nM. El compuesto se incuba con proteína NS3 durante 5 minutos en una ProxiplateTM (Perkin Elmer) blanca de 384 pozos previo a la adición de sustrato de helicasa TruPoint (concentración final 4 nM), cadena de captura de helicasa TruPoint (concentración

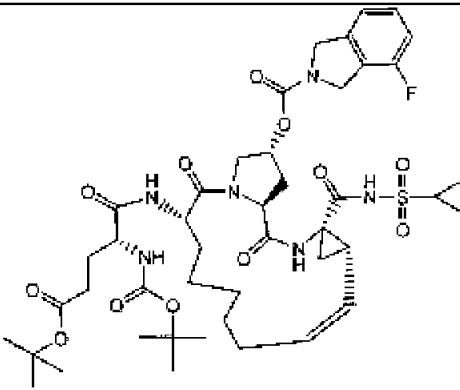
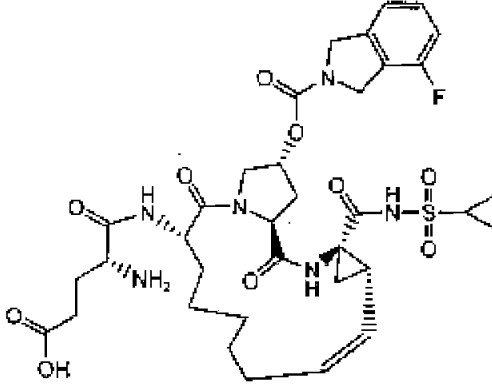
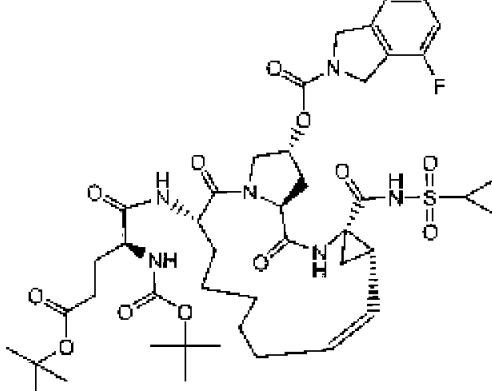
final 15 nM) y ATP (concentración final 100 μ M). El volumen de reacción final es de 20 μ l. Inmediatamente después de la adición de los sustratos y cadena de captura, se determinan las tasas iniciales de las reacciones de no enrollamiento a temperatura ambiente mediante un lector de placa Envision (Perkin Elmer). Las tasas de las reacciones que contienen el compuesto de prueba se comparan con aquellas que carecen del compuesto de prueba a fin de evaluar la potencia del compuesto. Se determinan los valores IC_{50} utilizando el software de ajuste de curva Xlfit (IDBS).

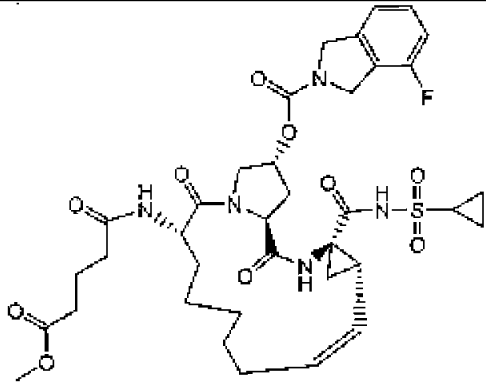
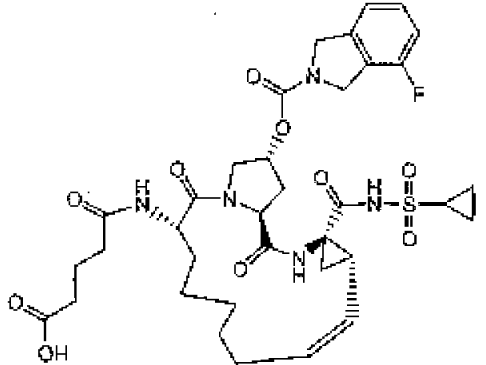
15

20

25

Tabla 1

No.	Estructura	IC ₅₀ *	LCMS (m/z)
1		D	915.3
2		D	759.3
3		D	915.4

No.	Estructura	IC ₅₀ *	LCMS (m/z)
4		D	758.6
5		D	744.4

* Actividad de proteasa NS3: A: <50 mM; B: <10 mM; C: <1 mM; D: <0.1 mM;

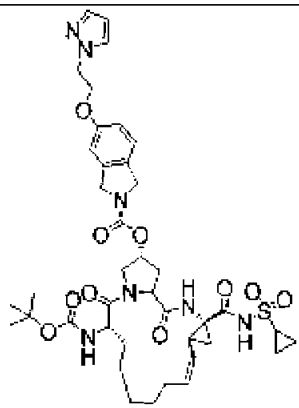
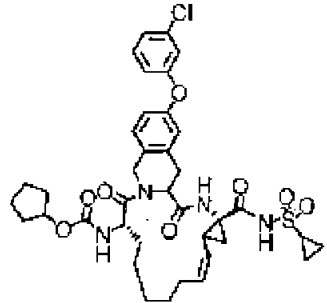
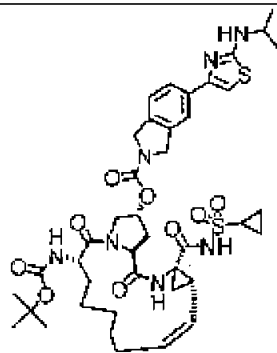
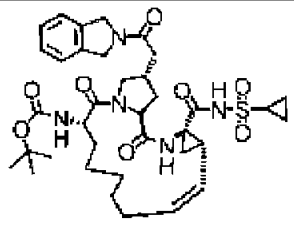
5

10

15

20

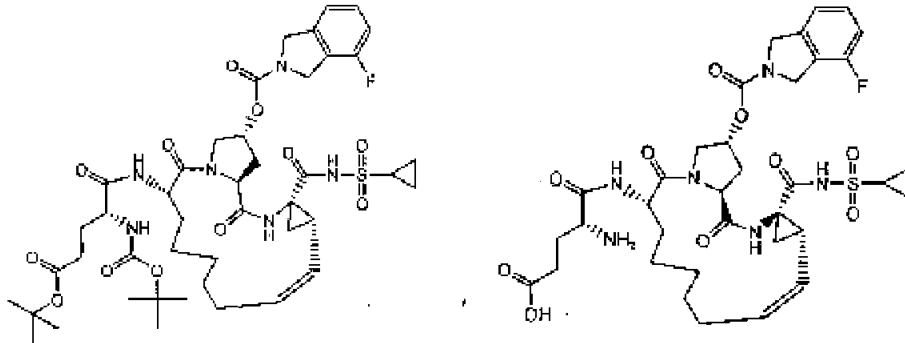
25

No.	Estructura	IC ₅₀ (FL) *	IC ₅₀ (Helicasa) *
6		B	
7		B	A
8		B	B
9		A	A

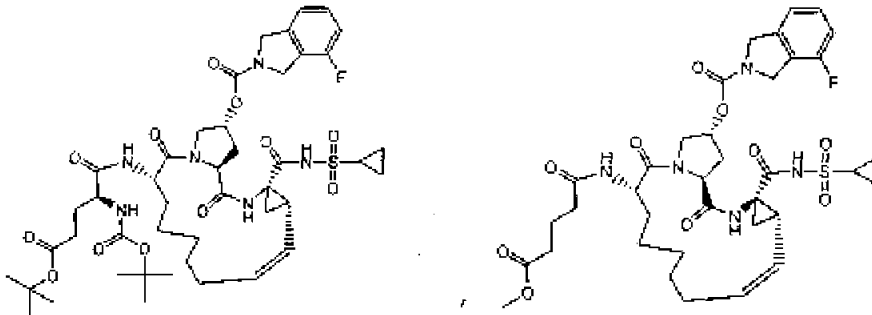
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

5

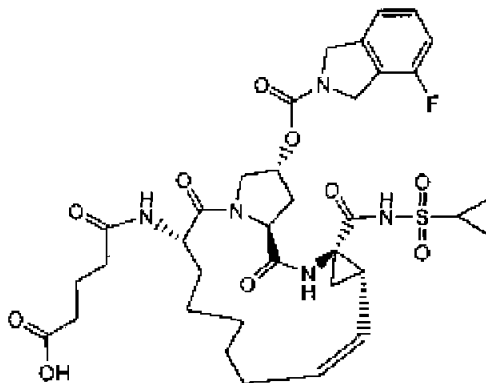


10



15

20



25

2. Una composición farmacéutica, que comprende:
un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de la Reivindicación 1.

3. Un método para modular la actividad de un virus de hepatitis C, que comprende poner en contacto el
5 virus con una cantidad efectiva del compuesto de la Reivindicación 1 o de la composición farmacéutica de la Reivindicación 2.

4. El método de la Reivindicación 3, en donde el compuesto modula la NS3 proteasa.

10 5. El método de la Reivindicación 4, en donde el compuesto inhibe la NS3 proteasa.

6. El método de la Reivindicación 3, en donde el compuesto modula la NS3 helicasa.

15 7. El método de la Reivindicación 6, en donde el compuesto inhibe la NS3 helicasa.

8. El método de la Reivindicación 3, en donde el compuesto modula tanto la NS3 proteasa como la NS3 helicasa.

9. El método de la Reivindicación 8, en donde el compuesto inhibe tanto la NS3 proteasa como la NS3 helicasa.

20 10. Un método para tratar a un mamífero, que comprende:

identificar a un mamífero infectado con un virus de hepatitis C; y

25 administrar una cantidad efectiva del compuesto de la Reivindicación 1 o de la composición farmacéutica de la

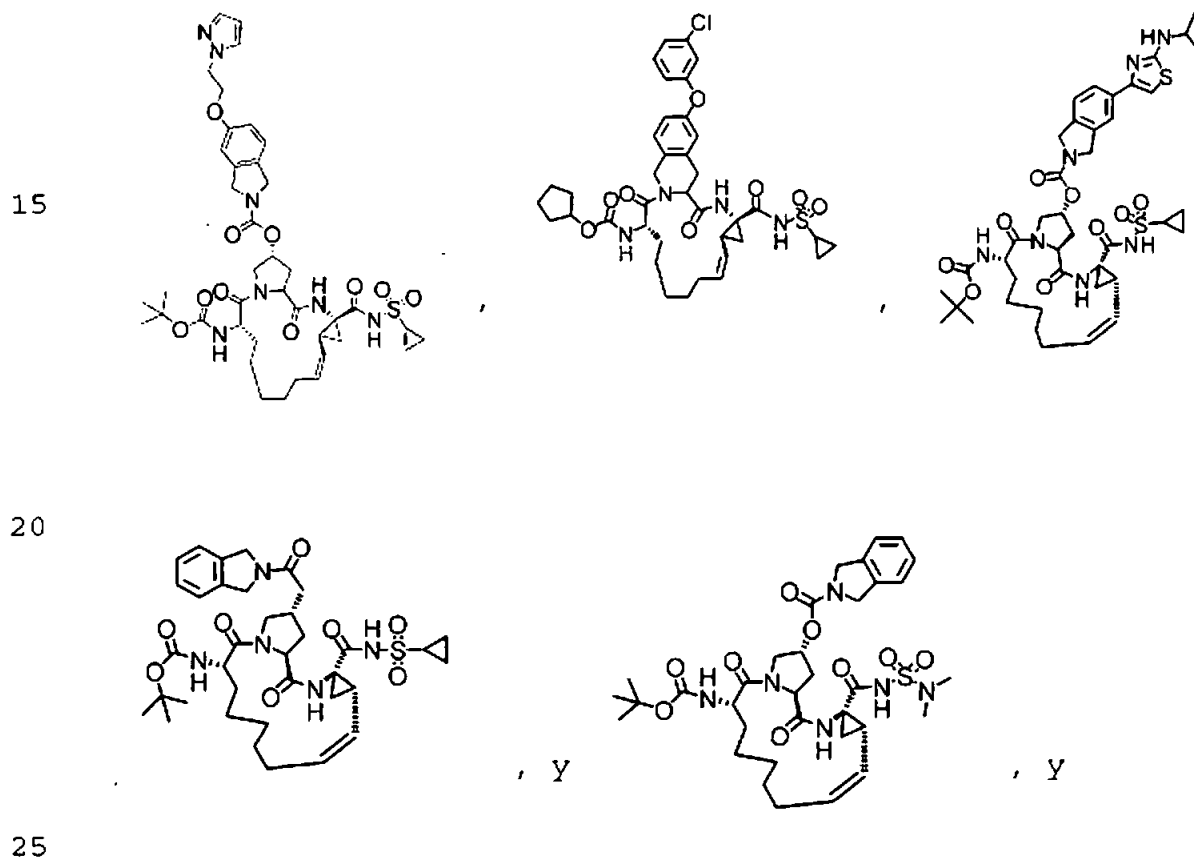
Reivindicación 2 al mamífero.

11. El método de la Reivindicación 10, que comprende además identificar el compuesto como un inhibidor tanto de NS3 proteasa como de NS3 helicasa.

5 12. Un método para modular la actividad de un virus de hepatitis C, que comprende:

seleccionar un compuesto que tiene actividad tanto de NS3 proteasa como de NS3 helicasa,

10 en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de



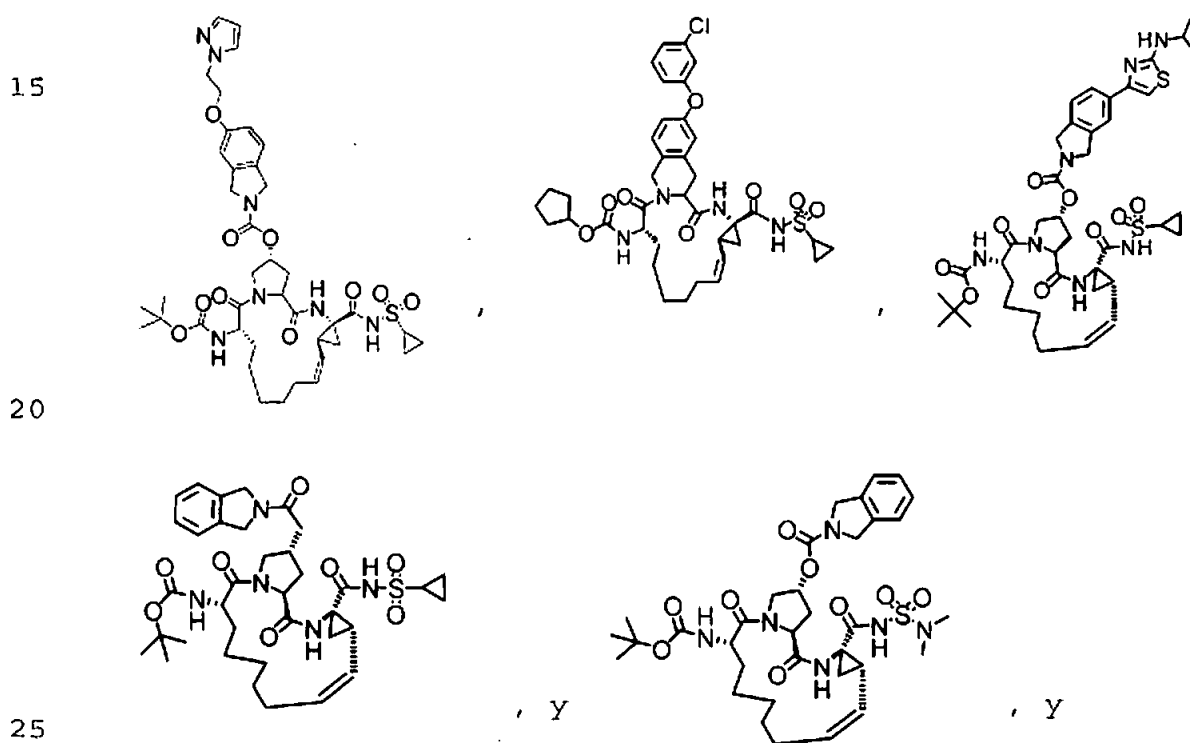
poner en contacto el compuesto con un virus de hepatitis C en una cantidad efectiva para modular tanto la actividad de NS3 proteasa como la actividad de NS3 helicasa.

13. El método de la Reivindicación 12, en donde la cantidad del compuesto es efectiva para inhibir tanto la actividad de NS3 proteasa como la actividad de NS3 helicasa.

14. Un método para tratar a un mamífero, que comprende:

identificar a un mamífero infectado con un virus de hepatitis C;

identificar un compuesto que tiene actividad tanto de NS3 proteasa como de NS3 helicasa, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de



administrar una cantidad efectiva del compuesto al mamífero.

15. El método de la Reivindicación 14, en donde la cantidad del compuesto es efectiva para inhibir tanto la actividad de NS3 proteasa como la actividad de NS3 helicasa.

16. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una composición de la Reivindicación 2 para su uso en la modulación de la actividad de un virus de hepatitis C.

17. El compuesto o composición de la Reivindicación 16, para su uso en la modulación de la NS3 proteasa.

18. El compuesto o composición de la Reivindicación 17, para su uso en la inhibición de la NS3 proteasa.

19. El compuesto o composición de la Reivindicación 16, para su uso en la modulación de la NS3 helicasa.

20. El compuesto o composición de la Reivindicación 19, para su uso en la inhibición de la NS3 helicasa.

21. El compuesto o composición de la Reivindicación 16, para su uso en la modulación tanto de NS3 proteasa como de NS3 helicasa.

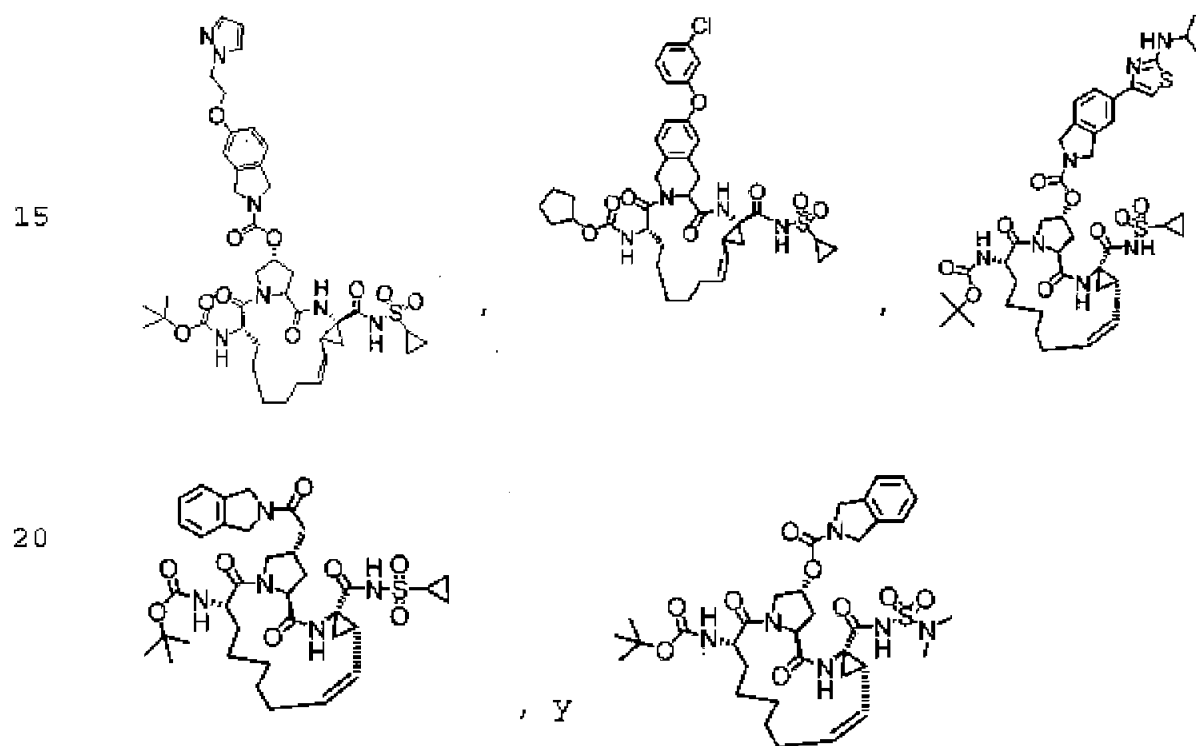
22. El compuesto o composición de la Reivindicación 21, para su uso en la inhibición tanto de NS3

proteasa como de NS3 helicasa.

23. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una
composición de la Reivindicación 2 para su uso en el
tratamiento de un mamífero infectado con un virus de
5 hepatitis C.

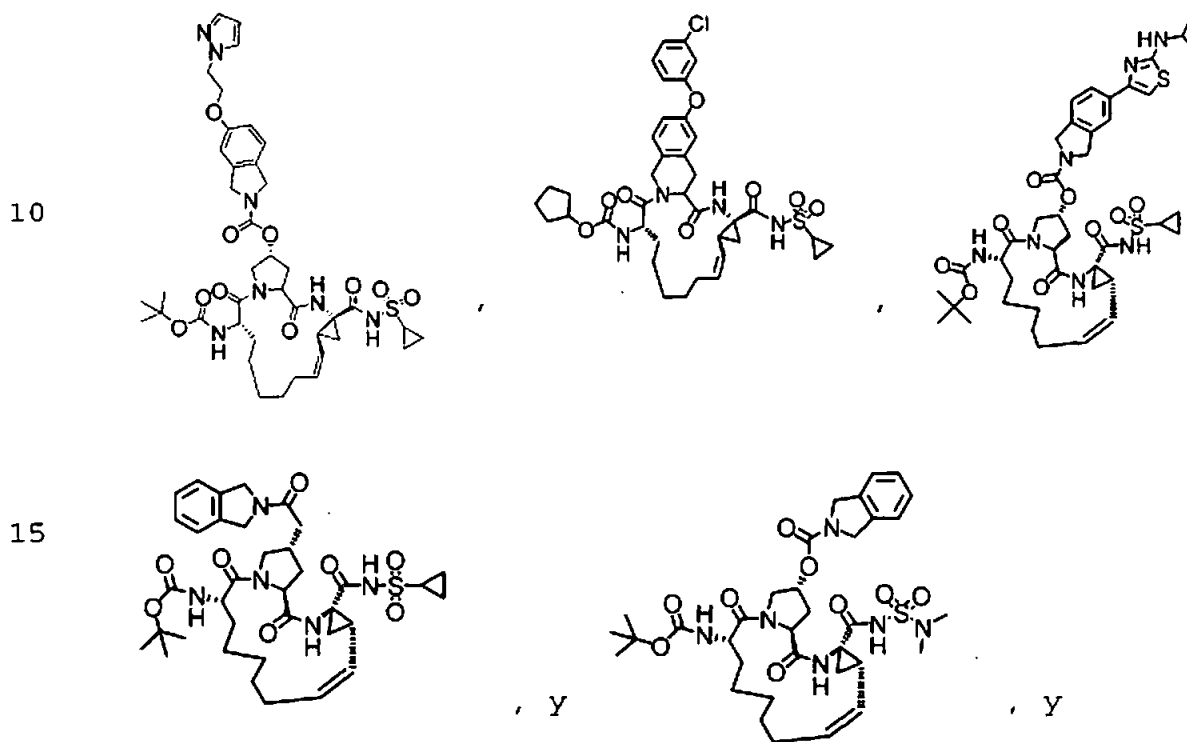
24. El compuesto o composición de la
Reivindicación 23, para su uso en la inhibición tanto de NS3
proteasa como de NS3 helicasa.

25. Un compuesto seleccionado del grupo que
10 consiste de;



y que tiene actividad tanto de NS3 proteasa como de NS3 helicasa para su uso en la modulación de la actividad de un virus de hepatitis C.

26. Un compuesto seleccionado del grupo que
5 consiste de:



20 y que tiene actividad tanto de NS3 proteasa como de NS3 helicasa para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con un virus de hepatitis C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-039645-00000-0000

Fecha: 2008-04-18 16:27:33 Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTE Y Evt. 378 FASE NACIONAL

Act. 411 PRESENTACION Folios: 211



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 18
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

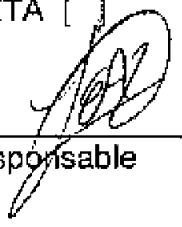
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 18 ABR. 2008
Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

213

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
INTERMUNE, INC.
ARRAY BIOPHARMA, INC.

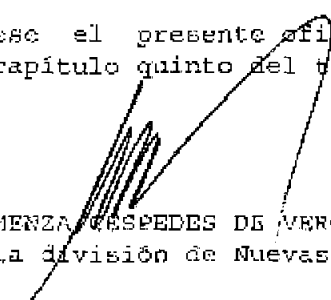
REFERENCIA	Radicación No.	8 39645
	Solicitud internacional	PCT/US2006/040049
	Fecha inicio fase nacional	11/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8110

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALEX CARMONA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 JUN. 2008
adpall