(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 817 886**

(51) Int. Cl.:

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2012 PCT/US2012/066605**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13082003**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2012 E 12795307 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 2785340**

(54) Título: **Composiciones y métodos para tratar el virus de la hepatitis C**

(30) Prioridad:

29.11.2011 US 201161564500 P
14.09.2012 WO PCT/US2012/055621
28.09.2012 US 201261707459 P
26.10.2012 US 201213661509

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2021

(73) Titular/es:

GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

(72) Inventor/es:

CLEARY, DARRYL, G.;
REYNOLDS, CHARLES, J.;
BERREY, MIRIAM, MICHELLE;
HINDES, ROBERT, G.;
SYMONDS, WILLIAM, T.;
RAY, ADRIAN, S.;
MO, HONGMEI;
HEBNER, CHRISTY, M.;
OLIYAI, REZA;
ZIA, VAHID;
STEFANIDIS, DIMITRIOS;
PAKDAMAN, ROWCHANAK y
CASTEEL, MELISSA, JEAN

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 817 886 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para tratar el virus de la hepatitis C

Campo de la invención

En la presente se divulgan una composición y una forma de dosificación unitaria para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, así como métodos para elaborar dicha composición y forma de dosificación unitaria. También se divulga en la presente el uso de tales composiciones y formas de dosificación unitarias en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en un humanos. También se divulga en la presente un método para tratar a un sujeto, preferiblemente un humano, infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método comprendiendo administrar al sujeto durante un período de tiempo una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina. En un ejemplo, el método comprende administrar al sujeto un régimen de tratamiento sin interferón que comprende una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina. En un ejemplo particular, el método es suficiente para producir una cantidad indetectable de ARN de VHC en el sujeto durante por lo menos 12 semanas después del final del período de tiempo.

Antecedentes

La infección por el virus de la hepatitis C ("VHC") es un problema de salud importante que lleva a una enfermedad hepática crónica, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, en un número sustancial de individuos infectados, estimada por la Organización Mundial de la Salud en aproximadamente el 3% de la población mundial. población. (Organización Mundial de la Salud, Hepatitis C (2002).) De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, El VHC es la infección de transmisión sanguínea más común en los Estados Unidos, con aproximadamente 3,2 millones de personas (1,8%) infectadas crónicamente en los Estados Unidos solamente. (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Viral Hepatitis Surveillance - United States, 2010; U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report 70(17): 537-539 (6 de mayo, 2011).) Se estima que 150-180 millones de personas están infectadas crónicamente con el VHC en todo el mundo, con de 3 a 4 millones de personas infectadas cada año. (World Health Organization, Hepatitis C, Fact Sheet Nº 164 (julio 2012); Ghany et al., Hepatology (2009) 49(4): 1335-1374.) Una vez infectadas, aproximadamente el 20% de las personas eliminan el virus, pero el resto puede albergar el VHC por el resto de sus vidas. Entre el diez y el veinte por ciento de las personas con infección crónica desarrollan eventualmente cirrosis o cáncer que destruye el hígado. (Naggie et al., J. Antimicrob. Chemother. (2010) 65: 2063-2069.) La enfermedad viral se transmite por vía parenteral a través de la sangre y productos sanguíneos contaminados, agujas contaminadas o sexual y verticalmente de madres infectadas o portadoras a sus descendencia.

El virión del VHC es un virus de ARN de cadena positiva envuelto con una única secuencia genómica de oligoribonucleótidos de aproximadamente 9600 bases que codifica una poliproteína de aproximadamente 3010 aminoácidos. Los productos proteicos del gen del VHC consisten de las proteínas estructurales C, E1 y E2, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A y NS4B, y NS5A y NS5B. Se cree que las proteínas no estructurales ("NS") proporcionan la maquinaria catalítica para la replicación viral. La proteasa NS3 libera NS5B, la ARN polimerasa dependiente de ARN, de la cadena de poliproteínas. La polimerasa NS5B del VHC es necesaria para la síntesis de un ARN de cadena doble a partir de un ARN viral de cadena sencilla que sirve como plantilla en el ciclo de replicación del VHC. Por tanto, la polimerasa NS5B se considera un componente esencial en el complejo de replicación del VHC. (K. Ishi, et al, Hepatology (1999) 29: 1227-1235; V. Lohmann, et al., Virology (1998) 249: 108-118). La inhibición de la polimerasa NS5B del VHC previene la formación del ARN del VHC de cadena doble y, por lo tanto, constituye un enfoque atractivo para el desarrollo de terapias antivirales específicas para el VHC.

Ahora se han identificado una serie de objetivos moleculares potenciales para el desarrollo de fármacos de antivirales de acción directa como agentes terapéuticos anti-VHC que incluyen, pero no están limitados a, la autoproteasa NS2-NS3, la proteasa N3, la helicasa N3 y la polimerasa NS5B. La ARN polimerasa dependiente del ARN es esencial para la replicación del genoma de ARN de cadena sencilla de sentido positivo, y esta enzima ha suscitado un interés significativo entre los químicos médicos. Otra proteína auxiliar del VHC es referida como NS5A. La proteína no estructural NS5A es una fosfoproteína, sin actividad enzimática aparente; sin embargo, actúa como un regulador multifuncional de las vías celulares, incluyendo el crecimiento de la célula huésped, la inmunidad y la inmunidad innata y la replicación del virus. (Appel et al., J. Virol. (2005) 79: 3187-3194; Evans et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004) 101: 13038-13043; Gale et al., Nature (2005) 436: 939-945; Gale et al., Virology (1997) 230: 217-227; Ghosh et al., J. Gen. Virol. (1999) 80(Pt 5): 1179-1183; Neddermann et al., J. Virol. (1999) 73: 9984-9991; Polyak et al., Hepatology (1999) 29: 1262-1271; Shimakami et al., J. Virol. (2004) 78: 2738-2748; Shirota et al., J. Biol. Chem. (2002) 277: 11149-11155; y Tan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1999) 96: 5533-5538). La NS5A se asocia con las membranas de la célula huésped a través de su hélice anfipática N-terminal, donde es parte del complejo de replicación. (Elazar et al., J. Virol. (2004) 78: 11393-11400 and Penin et al., J. Biol. Chem. (2004) 279: 40835-40843). Estudios recientes sugieren que NS5A se organiza en tres dominios: los primeros 213 aminoácidos en el dominio N-terminal constituyen el dominio I y contiene un motivo de unión a zinc que sugiere que la proteína es

una metaloproteína de zinc y los dominios II y III están en la región C-terminal de la proteína. (Tellinghuisen et al., J. Biol. Chem. (2004) 279: 48576-48587 y Tellinghuisen et al., Nature (2005) 435: 374-379). NS5A existe en dos formas fosforiladas: una forma inicial de 56 kD y una forma hiperfosforilada de 58 kD. La proteína se fosforila en sitios específicos, principalmente en el residuo de serina dentro de los dominios II y III, por las quinasas de la célula huésped. (Ide et al., Gene (1997) 201: 151-158; Kaneko et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) 205: 320-326; Katze et al., Virology (2000) 278: 501-513; Reed et al., J. Biol. Chem. (1999) 274: 28011-28018; Reed et al., J. Virol. (1997) 71: 7187-7197; y Tanji et al., J. Virol. (1995) 69: 3980-3986.)

El estándar de atención inicialmente aprobado ("SOC") para el tratamiento de la infección crónica por VHC es una terapia de combinación con interferón alfa-2a pegilado o interferón alfa-2b pegilado (colectivamente "peginterferón" o "PEG") usado solo o en combinación con ribavirina ("RBV"). El objetivo principal del tratamiento para la hepatitis C crónica es una respuesta virológica sostenida ("SVR"), que se refiere a un nivel indetectable de ARN de VHC en suero mantenido durante un período de tiempo posterior al tratamiento. Los factores del huésped, que incluyen la edad, el peso corporal, la raza y la fibrosis avanzada, influyen en el resultado del tratamiento (Dienstag and McHutchison Gastroenterology (2006)130: 231-264 y Missiha et al., Gastroenterology (2008) 134: 1699-1714), pero son malos predictores de respuesta. Por el contrario, los factores virales como el genotipo y el patrón durante el tratamiento de la respuesta viral pueden usarse para determinar la probabilidad de éxito del tratamiento y guiar la duración del tratamiento individualmente, y han demostrado ser muy útiles en la práctica clínica. (Ge et al., Nature (2009) 461: 399-401).

A pesar de una respuesta alentadora en algunos pacientes al tratamiento con SOC, la respuesta general a la terapia de combinación de peginterferón/ribavirina entre los pacientes infectados con el virus de la hepatitis C es de solo aproximadamente el 50 %. Las tasas de SVR son <50% para los pacientes infectados con el VHC del genotipo 1 tratados con una duración prolongada (48-72 semanas) de terapia con peginterferón/ribavirina. (Naggie et al., J. Antimicrob. Chemother. (2010) 65: 2063-2069). Por consiguiente, hay una necesidad de proporcionar una terapia que resulte en una mejora de la SVR en comparación con el resultado del tratamiento con peginterferón solo o en combinación con ribavirina. También hay una necesidad de proporcionar una terapia que reduzca el tiempo en el que los pacientes muestran evidencia de supresión viral completa (estado negativo del VHC) después del inicio del tratamiento.

El peginterferón alfa-2a ("PEG-IFN-α-2a" o "peginterferón α-2a"), comercializado con la marca comercial PEGASYS®, es un antiviral administrado por inyección subcutánea indicado para, entre otras cosas, el tratamiento de la hepatitis C crónica ("HCC") cuando se administra solo o en combinación con ribavirina. El PEGASYS® está indicado para el tratamiento de la HCC en pacientes con enfermedad hepática compensada no tratados anteriormente con interferón alfa, en pacientes con evidencia histológica de cirrosis y enfermedad hepática compensada, y en adultos con coinfección por HCC/VIH. Se recomienda la terapia combinada con PEG-IFN-α-2a y ribavirina, a menos que el paciente tenga contraindicaciones o intolerancia significativa a la ribavirina.

El peginterferón alfa-2b ("PEG-IFN-α-2b" o "peginterferón α-2b"), comercializado con la marca comercial PEGINTRON®, también se administra por inyección subcutánea y está indicado para su uso solo o en combinación con ribavirina para tratar la HCC en pacientes con enfermedad hepática compensada. Como PEG-IFN-α-2a, PEG-IFN-α-2b tiene efectos secundarios indeseables.

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

El tratamiento de la HCC usando peginterferón solo o en combinación con ribavirina tiene varias desventajas. En primer lugar, esta terapia no es eficaz para muchos pacientes. Por ejemplo, ciertos ensayos clínicos de Fase 3 que usan la combinación de peginterferón y ribavirina informaron de tasas de SVR del 54 al 63%, pero estudios adicionales muestran que las tasas de SVR pueden ser mucho más bajas en determinadas poblaciones. (Feurstadt et al., Hepatology (2010) 51(4): 1137-1143). En segundo lugar, el uso de peginterferón y ribavirina está asociado con ciertos eventos adversos. Por ejemplo, el recuadro de advertencia de la etiqueta de PEGASYS® establece que el uso de peginterferón puede causar o agravar trastornos neuropsiquiátricos, autoinmunes,

isquémicos e infecciosos fatales o potencialmente mortales. (Etiqueta aprobada por la FDA de PEGASYS® (peginterferón alfa-2a), revisada en 09/2011). Además, la advertencia en el recuadro en la etiqueta de COPEGUS® establece que los efectos adversos de la ribavirina pueden incluir anemia hemolítica y que se han demostrado importantes "efectos teratogénicos y embriocidas" en todas las especies animales expuestas a la ribavirina". (etiqueta aprobada por la FDA del COPEGUS® (ribavirina), revisada en 08/2011). Finalmente, el protocolo de tratamiento con peginterferón/ribavirina es bastante caro. Dadas estas desventajas, se ha reconocido la necesidad de desarrollar nuevos fármacos y regímenes de tratamiento contra el VHC.

La FDA aprobó recientemente dos productos farmacológicos adicionales para el tratamiento de la HCC de genotipo 1, boceprevir y telaprevir, siendo ambos inhibidores de la proteasa NS3/4 del VHC. El boceprevir, comercializado con la marca comercial VICTRELIS®, está indicado para el tratamiento de la infección por HCC de genotipo 1, en combinación con interferón y ribavirina, en pacientes adultos (≥18 años de edad) con enfermedad hepática compensada, incluyendo la cirrosis, que no han sido tratados anteriormente o que han fallado en tratamientos previos con interferón y ribavirina. El telaprevir, comercializado con la marca comercial INCIVEK®, está indicado, en combinación con interferón y ribavirina, para el tratamiento de HCC genotipo 1 en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada, incluida la cirrosis, que no han recibido tratamiento previo o que han sido tratados previamente con tratamiento a base de interferón, incluyendo pacientes con respuesta nula previa, respondedores parciales y con recaídas. Tanto el boceprevir como el telaprevir están aprobados para su administración en combinación con peginterferón y ribavirina solamente; ninguno está aprobado para monoterapia o para administración con ribavirina solo. (Etiqueta aprobada por la FDA de INCIVEK® (telaprevir), revisada el 06/2012; etiqueta aprobada por la FDA de VICTRELIS® (boceprevir), revisada el 07/2012).

La introducción de boceprevir y telaprevir ha aumentado las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes infectados por el VHC; sin embargo, ambos regímenes de tratamiento tienen ciertas desventajas. Una desventaja principal es que los regímenes de boceprevir y telaprevir aún requieren el uso de peginterferón. Las desventajas adicionales se resumen a continuación.

El boceprevir (usado en combinación con peginterferón α-2a y ribavirina) tiene un régimen de dosificación complicado, por ejemplo, 800 mg (4 x 200 mg) tres veces al día (cada 7 a 9 horas) con alimentos. Además, los estudios clínicos en etapa tardía muestran que el boceprevir usado en combinación con peginterferón y ribavirina da como resultado una tasa de SVR del 66%. (Manns et al., Liver Int'l (2012) 27-31.) Además, el régimen de boceprevir debe administrarse durante 48 semanas, lo que significa que los costos del tratamiento son bastante caros. Finalmente, el uso de boceprevir en combinación con peginterferón y ribavirina está actualmente limitado a aquellos sujetos infectados con el genotipo 1 del VHC.

El régimen de telaprevir (usado en combinación con peginterferón y ribavirina) requiere un régimen de dosificación de 750 mg (2 x 375 mg) tres veces al día (con 7-9 horas de diferencia) con alimentos. Se informó una tasa de SVR del 79% para los pacientes que recibieron telaprevir en combinación con peginterferón y ribavirina durante 12 semanas. (Jacobson et al., New Engl. J. Med. (2011) 364:2405-2416). Sin embargo, los informes revelan que aproximadamente la mitad de los pacientes tratados desarrollaron una erupción cutánea o picazón, y un pequeño número de pacientes desarrolló el síndrome de Stevens-Johnson grave, una afección cutánea potencialmente mortal, en cuyo caso el régimen debe finalizarse. Finalmente, el uso de telaprevir en combinación con peginterferón y ribavirina se limita actualmente a aquellos sujetos infectados con el genotipo 1 del VHC. Aunque el período de tratamiento se reduce para telaprevir en comparación con el de boceprevir, los costos de tratamiento para los dos regímenes son aproximadamente los mismos.

A pesar de las opciones adicionales que ofrecen los regímenes de boceprevir y telaprevir, estos tratamientos alternativos todavía tienen desventajas. Además, los pacientes con genotipo 1 que fracasan en la terapia con boceprevir y/o telaprevir en combinación con peginterferón y ribavirina pueden desarrollar una resistencia indeseable al inhibidor de la proteasa NS3. (Por ejemplo, Pawlotsky, Hepatology (2011) 53(5): 1742-1751). Hay una necesidad de mejores regímenes de tratamiento que sean más eficaces, seguros, tolerables, de menor duración y que estén asociados con tasas reducidas de avance y/o resistencia viral. En particular, hay una necesidad de regímenes de tratamiento sin interferón que sean eficaces para tratar la HCC pero que produzcan efectos secundarios reducidos en comparación con los regímenes de tratamiento que incluyen interferón o peginterferón. También hay una necesidad de regímenes de tratamiento sin interferón para los pacientes que padecen una infección por HCC que no son elegibles para el interferón o sin intolerantes al interferón.

GS-7977 (también llamado sofosbuvir y anteriormente llamado PSI-7977) es un profármaco análogo de nucleótidos que actualmente se encuentra en ensayos de Fase 2/Fase 3 para el tratamiento de la infección crónica por VHC.

Se han realizado varios ensayos clínicos de Fase 2 para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 400 mg de GS-7977 administrados durante 8 o 12 semanas con o sin ribavirina y opcionalmente peginterferón en sujetos con VHC de GT1, GT2 o GT3. Los resultados de estos ensayos, junto con los resultados de los estudios in vitro, revelaron varias ventajas potenciales y hasta ahora desconocidas de los regímenes de tratamiento del VHC

que utilizan GS-7977 en combinación con ribavirina. Estos resultados proporcionan una base para el método y la composición divulgados y reivindicados para tratar la infección por VHC.

Sumario

Los aspectos y realizaciones de la presente invención se definen en las reivindicaciones.

En la presente se divulgan una composición y forma de dosificación unitaria para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, así como métodos para elaborar dicha composición y forma de dosificación unitaria. También se divulgan en la presente el uso de tales composiciones y formas de dosificación unitarias en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en un humano.

También se divulga en la presente un método para tratar a un sujeto, preferiblemente un humano, infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método comprendiendo administrar al sujeto durante un período de tiempo una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina. En un ejemplo, el método comprende administrar al sujeto un régimen de tratamiento sin interferón que comprende una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina. En un ejemplo particular, el método es suficiente para producir una cantidad indetectable de ARN del VHC en el sujeto durante por lo menos 12 semanas después del final del período de tiempo.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Gráfico del ARN del VHC medio (log_{10} UI/ml) frente al tiempo durante el tratamiento y hasta 12 semanas después del final del tratamiento ("EOT") para pacientes sin tratamiento previo de GT2/GT3 de VHC que recibieron una combinación de GS-7977 (400 mg QD) y RBV (1000/1200 mg BID en base al peso) durante 12 semanas (ELECTRON Grupo 1).

Figura 2. Veces de cambio en la EC_{50} para replicones del VHC que contienen 1b, 1a, 2a, 2b, 3a, 4a, y 5a NS5B que albergan la mutación S282T (en comparación con el tipo salvaje correspondiente) tratados con GS-7977 o ribavirina.

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

Descripción detallada

Definiciones

La frase "un" o “una” entidad como se usa en la presente se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o por lo menos un compuesto. Como tal, los términos "un" (o "uno"), "uno o más" y "por lo menos uno" pueden usarse indistintamente en la presente.

El término "aproximadamente" (también representado por "~") tiene su significado simple y ordinario de "alrededor de" excepto en lo relacionado con una cantidad de GS-7977, una cantidad de ribavirina o una cantidad de ARN del VHC. En relación con una cantidad de GS-7977, una cantidad de ribavirina o una cantidad de ARN del VHC, el calificativo "aproximadamente" refleja el error experimental estándar.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" como se usan en la presente significan que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce el evento o circunstancia y casos en los que no se produce.

El término "sujeto", como se usa en la presente, significa un mamífero. Preferiblemente, el sujeto es un humano.

El término "cantidad eficaz", como se usa en la presente, significa una cantidad suficiente para reducir los síntomas de la infección por VHC en un sujeto.

El término "cantidad indetectable" se refiere a una cantidad de ARN del VHC, como se determina mediante la metodología de ensayo descrita en la presente, que es menor que el límite de detección ("LOD") de aproximadamente 15 UI/ml.

Una respuesta virológica sostenida (SVR) para un paciente tratado de acuerdo con uno de los regímenes de tratamiento descritos en la presente se define como un paciente que completa el régimen de tratamiento del VHC y que tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC (es decir, < de aproximadamente 15 UI/ml) durante un

período de tiempo posterior al tratamiento medido de acuerdo con la metodología de ensayo descrita en la presente. SVR-N es la abreviatura de respuesta virológica sostenida N semanas después de la finalización de uno de los regímenes de tratamiento del VHC divulgados en la presente. Por ejemplo, SVR-4 es la abreviatura de respuesta virológica sostenida 4 semanas después de completar uno de los regímenes de tratamiento del VHC divulgados en la presente.

El término "preparación" o "forma de dosificación" se pretende que incluya formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y un experto en la técnica apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo de la dosis deseada y los parámetros farmacocinéticos.

El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo. Las formas de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, o una fracción apropiada de las mismas, de GS-7977.

Los términos "excipiente farmacéuticamente aceptable" y "excipiente farmacéutico" como se usan en la presente se refieren a un compuesto que se usa para preparar una composición farmacéutica, y que es generalmente seguro, no tóxico y no es biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

RVR es la abreviatura de respuesta virológica rápida y se refiere a un nivel indetectable de ARN del VHC en la sangre en la semana 4 de tratamiento. Se ha informado que la aparición de RVR es predictiva de la SVR final durante un ciclo de tratamiento completo de 48 semanas con tratamiento de combinación de peginterferón/ribavirina en pacientes con VHC GT-1. (Poordad et al., Clin. Infect. Dis. (2008) 46: 78-84).

QD significa que la dosis se administra una vez al día.

BID significa que la dosis se administra dos veces al día.

TID significa que la dosis se administra tres veces al día.

QID significa que la dosis se administra cuatro veces al día.

Las actividades más altas de la alanina aminotransferasa (ALT) se encuentran en los hepatocitos y en las células del músculo estriado (esquelético y cardíaco). La actividad de ALT en suero aumentada puede acompañar a la lesión hepatocelular o la necrosis del músculo estriado. Con lesión celular o muerte, ALT escapa del citosol. Además, la liberación de ALT del citosol puede tener lugar como consecuencia de la necrosis celular o como resultado de una lesión celular con daño de la membrana. La determinación de la actividad de ALT es un indicador relativamente sensible de daño hepático. Los mecanismos de la actividad de ALT aumentada en suero incluyen la liberación de enzimas de las células dañadas o la inducción de la actividad enzimática, como la síntesis de enzimas aumentada por la administración de fármacos. (Zeuzem et al., Aliment Pharmacol Ther. 15 de octubre de 2006; 24(8)1133-1149).

El gen de la interleucina 28B (IL28B) codifica una citoquina relacionada lejanamente con los interferones de tipo I y la familia IL-10. El gen IL28B, la interleucina 28A (IL28A) y la interleucina 29 (DL29) son tres genes de citoquinas estrechamente relacionados que forman una agrupación de genes de citoquinas en una región cromosómica mapeada en 19q13. La expresión de las citoquinas codificadas por los tres genes puede inducirse mediante infección viral. Se ha demostrado que las tres citoquinas interactúan con un receptor de citoquinas heterodimérico de clase II que consiste del receptor de interleucina 10, beta (IL10RB) y el receptor de interleucina 28, alfa (IL28RA). (National Center for Biotechnology Information, entrada de gen Entrez para IL28B, Id del gen: 282617, actualizado el 23 de octubre de 2010).

El índice de masa corporal ("IMC") es una medida basada en el peso y la altura de una persona y se usa para estimar un peso corporal saludable en base a la altura de una persona, asumiendo una composición corporal media. Las unidades del IMC son kg/m^2.

LOD es la abreviatura de límite de detección. Como se usa en la presente con respecto a las mediciones de ARN del VHC, en un aspecto, el LOD es de aproximadamente 1 UI/ml a aproximadamente 60 UI/ml, más preferiblemente de aproximadamente 5 UI/ml a aproximadamente 30 UI/ml, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 10 UI/ml a aproximadamente 20 UI/ml. En una realización particularmente preferida, el LOD es de aproximadamente 15 UI/ml.

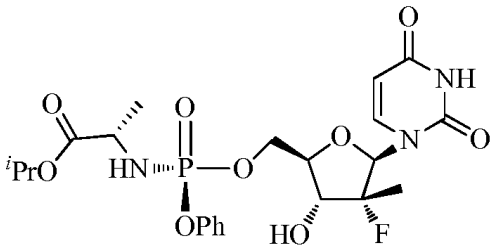
GT es la abreviatura de genotipo.

IU es la abreviatura de unidad internacional, que es una medida de la cantidad de una sustancia en base a la actividad o efecto biológico.

Hay varios genotipos del VHC reconocidos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11), que pueden clasificarse adicionalmente en diferentes subtipos: 1 (1a, 1b y 1c), 2 (2a, 2b, 2c), 3 (3a y 3b), 4 (4a, 4b, 4c, 4d y 4e), 5 (5a), 6 (6a), 7 (7a y 7b), 8 (8a y 8b), 9 (9a), 10 (10a) y 11 (11a). El genotipo 1 es la forma predominante que se encuentra en América del Norte y del Sur, Europa, Asia, Australia y Nueva Zelanda. Los genotipos 2 y 3 también están ampliamente distribuidos en América del Norte, Europa, Australia, Asia oriental y algunas partes de África. En algunas partes de África predomina el genotipo 4, mientras que en otras (como Sudáfrica) predomina el genotipo 5. Se contempla que el método divulgado en la presente sea independientemente eficaz para el tratamiento de cada uno de los genotipos del VHC, y en particular de cada subtipo de genotipo.

El término "libre de interferón" como se usa en la presente se refiere a un régimen de tratamiento que no implica la administración de interferón o interferón pegilado al sujeto.

GS-7977, (S)-isopropilo 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidina-1l(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato, disponible de Gilead Sciences, Inc., se describe y reivindica en la Patente de Estados Unidos Nº 7.964.580. (Ver también la US 2010/0016251, la US 2010/0298257, la US 2011/0251152 y la US 2012/0107278.) GS-7977 tiene la estructura:



GS-7977 puede ser cristalino o amorfo. Ejemplos de preparación de formas cristalinas y amorfas de GS-7977 se divulgan en las US 2010/0298257 (US 12/783.680) y la US 2011/0251152 (US 13/076.552). Las formas polimórficas 1-6 de GS-7977 divulgadas en la US 2010/0298257 y/o la US 2011/0251152 tienen los siguientes valores 2θ de patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos medidos de acuerdo con los métodos XRPD divulgados en la presente:

(1) reflexiones 2θ (º) a aproximadamente: 5,2, 7,5, 9,6, 16,7, 18,3 y 22,2 (Forma 1);
(2) reflexiones 2θ (º) a aproximadamente: 5,0, 7,3, 9,4 y 18,1 (Forma 1);
(3) reflexiones 2θ (º) a aproximadamente: 4,9, 6,9, 9,8, 19,8, 20,6, 24,7 y 26,1 (Forma 2);
(4) reflexiones 2θ (º) a aproximadamente: 6,9, 9,8, 19,7, 20,6 y 24,6 (Forma 3);
(5) reflexiones 2θ (º) a aproximadamente: 5,0, 6,8, 19,9, 20,6, 20,9 y 24,9 (Forma 4);
(6) reflexiones 2θ (º) a aproximadamente: 5,2, 6,6, 7,1, 15,7, 19,1 y 25,0 (Forma 5); y
(7) reflexiones 2θ (º) a aproximadamente: 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 y 23,3 (Forma 6).

Las formas polimórficas 1 y 6 se caracterizan alternativamente por los siguientes valores 2θ del patrón XRPD característicos medidos de acuerdo con los métodos divulgados en la US 2010/0298257 (US 12/783.680) y la US 2011/0251152 (US 13/076.552):

(1) reflexiones 2θ (º) a aproximadamente: 5,0 y 7,3 (Forma 1); y
(2) reflexiones 2θ (º) a aproximadamente: 6,1 y 12,7 (Forma 6).

La composición divulgada comprende la Forma polimórfica 6 de GS-7977. Se ha descubierto que la Forma 6 tiene un inicio de fusión de aproximadamente 121º C y no es higroscópica, con menos de un 0,2% de absorción de humedad a temperatura ambiente y 90% de HR. La Forma 6 es químicamente estable cuando se almacena en condiciones abiertas a 40º C/75% de HR durante 30 días.

En un aspecto, GS-7977 está sustancialmente libre de su correspondiente diastereómero a base de fósforo (S)-isopropil 2-5-(((R)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato. En una realización, GS-7977 está libre por lo menos en un 95% de su correspondiente diastereómero a base de fósforo. En otra realización, GS-7977 está libre por lo menos en un 97% de su correspondiente diastereómero a base de fósforo. En otra realización, GS-7977 está libre por lo menos en un 99% de su correspondiente diastereómero a base de fósforo. En una realización adicional, GS-7977 está libre por lo menos en un 99,9% de su correspondiente diastereoisómero a base de fósforo.

La ribavirina, 1-β-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, se describe en el Merck Index (12ª edición), monografía Nº 8365. (Ver también la Patente de Estados Unidos Nº 4.530.901).

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

Composiciones y formas de dosificación unitarias

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

La composición para el tratamiento del VHC comprende de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 35% p/p de GS-7977. En un aspecto de la primera realización, la composición comprende de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 35% p/p de GS-7977. En otro aspecto, la composición comprende de aproximadamente el 25%, aproximadamente el 26%, aproximadamente el 27%, aproximadamente el 28%, aproximadamente el 29%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 31%, aproximadamente el 32%, aproximadamente el 33%, aproximadamente el 34% o aproximadamente el 35% p/p de GS-7977. En una subrealización, la composición comprende aproximadamente un 30% p/p de GS-7977. En otra subrealización, la composición comprende aproximadamente un 33% p/p de GS-7977. En otra subrealización, la composición comprende aproximadamente un 33,33% p/p de GS-7977.

La composición comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones 2θ de XRPD (º) a aproximadamente: 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8, y 23,3.

El excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un diluyente, un disgregante, un deslizante, y un lubricante.

El diluyente es una combinación de manitol y celulosa microcristalina.

El disgregante es croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol®).

El deslizante comprende dióxido de silicio coloidal.

El lubricante es estearato de magnesio.

El excipiente farmacéuticamente aceptable comprende: a) de aproximadamente el 30% p/p de manitol y aproximadamente el 30% p/p de celulosa microcristalina; b) aproximadamente el 5% p/p de croscarmelosa sódica; c) aproximadamente el 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y d) aproximadamente el 1,5% p/p de estearato de magnesio.

En un primer aspecto de la primera realización, la composición comprende además un agente de recubrimiento. En una subrealización, el agente de recubrimiento se forma a partir de una composición de recubrimiento de película acuosa, en donde la composición de recubrimiento de película acuosa comprende un polímero formador de película, agua y/o un alcohol como vehículo y, opcionalmente, uno o más adyuvantes como los conocidos en la técnica de recubrimiento con películas. En otra suberealización, el agente de recubrimiento se selecciona del grupo que consiste de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, sulfato de sodio etil celulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, zeína, y un polímero acrílico (por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico/éster de ácido metacrílico como copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato, etc.) y un alcohol polivinílico. En otra subrealización, el agente de recubrimiento comprende un alcohol polivinílico.

En un segundo aspecto de la primera realización, la composición comprende de aproximadamente un 25% p/p a aproximadamente un 35% p/p de GS-7977 cristalino; aproximadamente un 30% p/p de manitol y aproximadamente un 30% p/p de celulosa microcristalina; aproximadamente un 5% p/p de croscarmelosa sódica; aproximadamente un 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente un 1,5% p/p de estearato de magnesio. En una subrealización, la composición comprende de aproximadamente un 30% p/p a aproximadamente un 35% p/p de GS-7977 cristalino; aproximadamente un 30% p/p de manitol y aproximadamente un 30% p/p de celulosa microcristalina; aproximadamente un 5% p/p de croscarmelosa sódica; aproximadamente un 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente un 1,5% p/p de estearato de magnesio. En otra subrealización, la

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

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

La forma de dosificación unitaria comprende GS-7977 cristalino que tiene reflexiones 2θ de XRPD (º) a aproximadamente: 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 y 23,3.

El excipiente farmacéuticamente aceptable comprende por lo menos uno de un diluyente, un disgregante, un deslizante y un lubricante.

En una subrealización, el diluyente se selecciona del grupo que consiste de carbonato de calcio, fosfato dicálcico, almidón seco, sulfato de calcio, celulosa, azúcares comprimibles, azúcar de repostería, dextratos, dextrina, dextrosa, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado (tipo I), inositol, caolín, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, celulosa microcristalina, polimetacrilatos, cloruro de potasio, celulosa en polvo, azúcar en polvo, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, sacarosa, esferas de azúcar, talco, fosfato de calcio tribásico y combinaciones de los mismos. En una subrealización preferida, el diluyente se selecciona del grupo que consiste de fosfato dicálcico, celulosa, azúcares comprimibles, fosfato cálcico dibásico deshidratado, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, almidón, fosfato cálcico tribásico y combinaciones de los mismos. En otra subrealización preferida, el diluyente se selecciona del grupo que consiste de manitol, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.

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

En otra subrealización, el deslizante se selecciona del grupo que consiste de dióxido de silicio coloidal, talco, almidón, derivados de almidón y combinaciones de los mismos. En una subrealización preferida, el deslizante comprende dióxido de silicio coloidal.

En otra subrealización, el lubricante se selecciona del grupo que consiste de estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y combinaciones de los mismos. En una subrealización preferida, el lubricante se selecciona del grupo que consiste de estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco y combinaciones de los mismos. En otra subrealización preferida, el lubricante es estearato de magnesio.

El excipiente farmacéuticamente aceptable comprende: a) de aproximadamente 660 mg a aproximadamente 780 mg de un diluyente; b) de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg de un disgregante; c) de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 9 mg de un deslizante; y d) de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 21 mg de un lubricante. En una subrealización preferida, el excipiente farmacéuticamente

aceptable comprende a) de aproximadamente 710 mg a aproximadamente 720 mg de un diluyente; b) aproximadamente 60 mg de un disgregante; c) aproximadamente 6 mg de un deslizante; y d) aproximadamente 18 mg de un lubricante. En otra subrealización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende a) aproximadamente 716 mg de un diluyente; b) aproximadamente 60 mg de un disgregante; c) aproximadamente 6 mg de un deslizante; y d) aproximadamente 18 mg de un lubricante. En otra subrealización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende a) de aproximadamente 710 mg a aproximadamente 720 mg de un diluyente que comprende manitol y/o celulosa microcristalina; b) aproximadamente 60 mg de croscarmelosa sódica; c) aproximadamente 6 mg de dióxido de silicio coloidal; y d) aproximadamente 18 mg de estearato de magnesio. En otra subrealización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende a) aproximadamente 716 mg de un diluyente que comprende manitol y/o celulosa microcristalina; b) aproximadamente 60 mg de croscarmelosa sódica; c) aproximadamente 6 mg de dióxido de silicio coloidal; y d) aproximadamente 18 mg de estearato de magnesio. En otra subrealización preferida, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende a) aproximadamente 360 mg de manitol y aproximadamente 356 mg de celulosa microcristalina; b) aproximadamente 60 mg de croscarmelosa sódica; c) aproximadamente 6 mg de dióxido de silicio coloidal; y d) aproximadamente 18 mg de estearato de magnesio.

En un primer aspecto de la segunda realización, la forma de dosificación unitaria comprende además un agente de recubrimiento. En una suberealización, el agente de recubrimiento comprende además un agente enmascarador del sabor. En una subrealización, el agente de recubrimiento se forma a partir de una composición de recubrimiento de película acuosa, en donde la composición de recubrimiento de película acuosa comprende un polímero formador de película, agua y/o un alcohol como vehículo y, opcionalmente, uno o más adyuvantes como los conocidos en la técnica de recubrimiento con película. En otra subrealización, el agente de recubrimiento se selecciona entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, sulfato de sodio etil celulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, zeína y un polímero acrílico (por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico/éster de ácido metacrílico como copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato, etc.), y un alcohol polivinílico. En otra subrealización, el agente de recubrimiento comprende un alcohol polivinílico. En otra subrealización, la dosificación unitaria comprende de aproximadamente 24 mg a aproximadamente 60 mg de un agente de recubrimiento. En otra subrealización, la dosificación unitaria comprende de aproximadamente 36 mg a aproximadamente 48 mg de un agente de recubrimiento. En otra suberealización, la dosificación unitaria comprende aproximadamente 36 mg de un agente de recubrimiento. En otra subrealización, la dosificación unitaria comprende aproximadamente 36 mg de un agente de recubrimiento que además comprende un agente enmascarador del sabor.

En un segundo aspecto de la segunda realización, la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 400 mg de GS-7977 cristalino que tiene reflexiones 2θ de XRPD (º) a aproximadamente: 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 y 23,3; aproximadamente 360 mg de manitol y aproximadamente 356 mg de celulosa microcristalina; aproximadamente 60 mg de croscarmelosa sódica; aproximadamente 6 mg de dióxido de silicio coloidal; y aproximadamente 18 mg de estearato de magnesio.

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

Con respecto al agente de recubrimiento, los polímeros formadores de película se proporcionan típicamente en soluciones acuosas o a base de solventes orgánicos o dispersiones acuosas. Sin embargo, los polímeros pueden proporcionarse en forma seca, solos o en una mezcla en polvo con otros componentes (por ejemplo, un plastificante y/o colorante), que el usuario prepara en una solución o dispersión mezclándolo con el vehículo acuoso.

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

Las composiciones de recubrimiento de película acuosa adecuadas incluyen las disponibles comercialmente de Colorcon, Inc. de West Point, Pa., con el nombre comercial OPADRY y OPADRY II (los ejemplos no limitativos incluyen Opadry II Purple y Opadry II Yellow).

Una tercera realización está dirigida a una composición de acuerdo con la primera realización o una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la segunda realización para su uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un humano. En un primer aspecto de la tercera realización, la composición se usa en combinación con ribavirina.

En un segundo aspecto de la tercera realización, la forma de dosificación unitaria se usa en combinación con ribavirina.

Preparación de comprimidos

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

Los comprimidos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, incluyendo granulación en seco (por ejemplo, compactación con rodillo), granulación húmeda (por ejemplo, granulación en lecho fluido y granulación de alto cizallamiento) y compresión directa, y el tipo de excipientes usados variará en consecuencia. Se ha descubierto que la granulación en seco es particularmente adecuada para proporcionar comprimidos de alta resistencia y baja rotura que comprenden concentraciones relativamente altas de GS-7977 cristalino (por ejemplo, aproximadamente un 33%), en una escala adecuada para la producción comercial.

Los comprimidos granulados en seco adecuados comprenden gránulos que comprenden GS-7977 y uno o más de un diluyente, un disgregante, un deslizante y un lubricante, en donde los gránulos se mezclan con uno o más de un diluyente, un disgregante, un deslizante y un lubricante. para formar una mezcla de granulación que se comprime para formar comprimidos.

También se divulga en la presente un proceso para preparar una composición de comprimido que comprende aproximadamente 400 mg de GS-7977, dicho proceso comprendiendo mezclar una composición intragranular y una composición extragranular para obtener una composición mezclada; comprimir la composición mezclada para obtener una composición de comprimido; y opcionalmente recubrir la composición del comprimido.

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

En un segundo ejemplo, la composición intragranular comprende GS-7977, un primer diluyente intragranular, un disgregante intragranular, un deslizante intragranular y un lubricante intragranular; y la composición extragranular comprende un primer diluyente extragranular, un segundo diluyente extragranular, un disgregante extragranular, un deslizante extragranular y un lubricante extragranular, en donde el primer diluyente intragranular, el primer diluyente extragranular y el segundo diluyente extragranular son iguales o diferentes, el disgregante intragranular y el disgregante extragranular son iguales o diferentes, el deslizante intragranular y el deslizante extragranular son iguales o diferentes, y el lubricante intragranular y el lubricante extragranular son iguales o diferentes.

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

Un cuarto ejemplo de la quinta realización comprende por lo menos uno de los pasos siguientes:

(1) Tamizado/Mezcla: GS-7977 y los excipientes farmacéuticamente aceptables se tamizan y/o mezclan durante el proceso de formulación. En un ejemplo no limitativo, primero se tamizan GS-7977 y excipientes intragranulares (primer diluyente, segundo diluyente opcional, deslizante, disgregante; excepto el lubricante intragranular) a través de un tamiz de malla 20, se añaden a una mezcladora y se mezclan durante un primer período de tiempo de mezclado para producir una mezcla inicial. En un ejemplo, el primer período de tiempo de mezclado varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 minutos. Por separado, se pasa un lubricante intragranular a través de un tamiz de malla 20, se mezcla con una parte de la mezcla inicial, se añade a la mezcladora y se mezcla durante un segundo período de tiempo de mezclado. En un ejemplo, el segundo período de tiempo de mezclado es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos. En otro ejemplo, el segundo período de tiempo de mezclado es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos. En otro ejemplo, el segundo período de tiempo de mezclado es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos. En segundo lugar, los excipientes extragranulares (primer diluyente, segundo diluyente opcional, deslizante, disgregante) (excepto el lubricante extragranular) se tamizan a través de un tamiz de malla 20 y se usan en el mezclado final. Se contempla que los períodos de tiempo de mezclado puedan aumentarse a medida que aumenta la escala del proceso de formulación.

(2) Granulación en seco:

(A) Compactación con rodillo: GS-7977 y los excipientes farmacéuticamente aceptables se pasan a través de un compactador de rodillos para compactar el producto. Luego, los compactos se muelen (abajo) para obtener gránulos. En un ejemplo, una mezcla que comprende GS-7977, excipientes intragranulares y lubricante se pasa a través de un compactador de rodillos hasta que se logra la granulación. El ejemplo tiene los siguientes parámetros: la velocidad del granulador varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 90 rpm, más específicamente aproximadamente 70 rpm; la velocidad del compactador varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 rpm, más específicamente aproximadamente 5 rpm; y la presión varía de aproximadamente 65 a aproximadamente 100 bar, más específicamente de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 bar.

(B) Molienda (preparación de gránulos molidos/tamizados): GS-7977 y los excipientes farmacéuticamente aceptables se muelen y/o tamizan. En un ejemplo, después de que GS-7977 y los excipientes intragranulares hayan pasado a través del compactador de rodillos, el material se pasa/se fuerza a través de un tamiz de malla 20 usando un molino Comill o Fitz, y luego se tamiza con un tamiz de malla 60. En este ejemplo, el material que permanece en el tamiz de malla 60 se considera un gránulo aceptable, pero el material que pasa a través del tamiz de malla 60 se considera fino y se recircula a través del compactador de rodillos. Este proceso se repite hasta que el porcentaje de finos sea menor del 20%. En un ejemplo, la velocidad del molino varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 90 rpm, más específicamente aproximadamente 70 rpm,

(3) Mezclado final: los gránulos que comprenden GS-7977 y excipientes intragranulares que se han molido/tamizado se mezclan con excipientes extragranulares en un mezclado final. En un ejemplo, los gránulos molidos/tamizados que comprenden GS-7977 y los excipientes intragranulares se añaden a una mezcladora (por ejemplo, una mezcladora de doble cono, una mezcladora bin o una mezcladora V-shell) junto con los excipientes extragranulares (primer diluyente y/o segundo diluyente, deslizante y disgregante) y se mezclan durante de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 minutos. El lubricante extragranular se pasa a través de un tamiz de malla 20 y se añade a la mezcla. La combinación/mezcla se mezcla durante aproximadamente 5 minutos. Se contempla que los períodos de tiempo de mezclado puedan aumentarse a medida que aumenta la escala del proceso de formulación.

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

(5) Opcionalmente, los comprimidos se recubren con película con un agente de recubrimiento con película.

En un quinto ejemplo, el GS-7977 se mezcla con excipientes intragranulares que comprenden celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal en una mezcladora. La mezcla se muele y se mezcla con una porción de estearato de magnesio, luego se granula en seco usando un compactador de rodillos y un molino. Los gránulos resultantes se mezclan luego con los excipientes extragranulares que comprenden celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal. Se añade una porción adicional de estearato de magnesio y la composición resultante se mezcla para producir una mezcla en polvo que comprende un 33,33% p/p de GS-7977. La mezcla en polvo se comprime en núcleos de comprimidos para producir comprimidos que comprenden aproximadamente 400 mg de GS-7977. Los núcleos de los comprimidos se recubren con película y luego se envasan los comprimidos recubiertos con película resultantes.

Las realizaciones descritas en la presente pueden modificarse por un experto en la técnica sin desviarse del propósito expresado usando materiales y métodos descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania; ver también Handbook of Pharmaceutical Excipients 1994, editado por A. Wade y P.J. Weller, The Pharmaceutical Press, 2ª edición, Londres. Un experto en la técnica puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación

para proporcionar numerosas formulaciones sin volver inestables las composiciones que contienen GS-7977 o sin comprometer su actividad terapéutica. Los siguientes ejemplos no limitativos proporcionan una guía adicional relacionada con aspectos adicionales de los métodos y composiciones divulgados.

Métodos de tratamiento

También se divulga en la presente un método para tratar a un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C que comprende administrar al sujeto durante un período de tiempo una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina.

En un primer ejemplo, el período de tiempo se selecciona entre de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 7 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 9 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 11 semanas a aproximadamente 12 semanas y aproximadamente 12 semanas. En un ejemplo el periodo de tiempo es de 12 semanas. En otro ejemplo, el período de tiempo es de 8 semanas.

En un segundo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 es una dosis diaria seleccionada de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg y aproximadamente 400 mg. En un ejemplo, la dosis diaria de GS-7977 se administra al sujeto QD, BID, TID o QID. En otro ejemplo, se administra una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 al sujeto QD, BID, TID o QID. En otro ejemplo, se administra una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 al sujeto QD.

En un tercer ejemplo, se administra al sujeto una cantidad eficaz de GS-7977 en combinación con una cantidad eficaz de ribavirina, en donde la administración es simultánea o alternativa.

En un cuarto ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria seleccionada entre aproximadamente 600 mg y aproximadamente 1400 mg y entre aproximadamente 800 mg y aproximadamente 1200 mg. En un ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg en base al peso corporal del sujeto. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 800 mg. En otro ejemplo, la dosis diaria de ribavirina se administra al sujeto QD, BID, TID o QID. En un ejemplo adicional, la dosis diaria de ribavirina se administra al sujeto BID.

En un quinto ejemplo, se administra al sujeto una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina. En un ejemplo, se administra al sujeto una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de aproximadamente 800 mg de ribavirina. En otro ejemplo, se administra al sujeto una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina.

En un sexto ejemplo, el sujeto está infectado con el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC, o cualquier combinación de los mismos. En un ejemplo, el sujeto está infectado con el genotipo 1, 2 o 3 del VHC, o cualquier combinación de los mismos.

En un séptimo ejemplo, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 12 semanas después del final del período de tiempo. En un ejemplo, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 24 semanas después del final del período de tiempo. En otro ejemplo, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 36 semanas después del final del período de tiempo. En un ejemplo adicional, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 48 semanas después del final del período de tiempo.

En un octavo ejemplo, el sujeto es un humano.

En un noveno ejemplo, se administra al sujeto una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina de acuerdo con un régimen de tratamiento sin interferón. En un ejemplo, el régimen de tratamiento sin

interferón consiste de administrar una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina al sujeto durante el período de tiempo.

En un décimo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 comprende una composición que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente.

En un undécimo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 comprende una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente.

En la presente se divulga además un método para tratar a un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método comprendiendo administrar al sujeto durante un período de tiempo una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina suficiente para producir una cantidad indetectable de ARN de VHC en el sujeto durante por lo menos 12 semanas después del final del período de tiempo.

En un primer ejemplo, el período de tiempo se selecciona entre de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 7 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 9 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 11 semanas a aproximadamente 12 semanas y aproximadamente 12 semanas. En un ejemplo, el período de tiempo es de 12 semanas. En otro ejemplo, el período de tiempo es de 8 semanas.

En un segundo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 es una dosis diaria seleccionada de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, y aproximadamente 400 mg. En un ejemplo, la dosis diaria de GS-7977 se administra al sujeto QD, BID, TID o QID. En otro ejemplo, se administra al sujeto una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 QD, BID, TID o QID. En otro ejemplo, se administra al sujeto una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 QD.

En un tercer ejemplo, se administra al sujeto una cantidad eficaz de GS-7977 en combinación con una cantidad eficaz de ribavirina, en donde la administración es concurrente o alternativa.

En un cuarto ejemplo de la séptima realización, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria seleccionada de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1400 mg y de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg. En un ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg en base al peso corporal del sujeto. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 800 mg. En otro ejemplo, la dosis diaria de ribavirina se administra al sujeto QD, BID, TID o QID. En un ejemplo adicional, la dosis diaria de ribavirina se administra al sujeto BID.

En un quinto ejemplo, se administra al sujeto una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina. En un ejemplo, se administra al sujeto una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de aproximadamente 800 mg de ribavirina. En otro ejemplo, se administra al sujeto una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina.

En un sexto ejemplo, el sujeto está infectado con el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC, o cualquier combinación de los mismos. En un ejemplo, el sujeto está infectado con el genotipo 1, 2, 3 del VHC o cualquier combinación de los mismos.

En un séptimo ejemplo, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN de VHC durante por lo menos 24 semanas después del final del período de tiempo. En un ejemplo, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN de VHC durante por lo menos 36 semanas después del final del período de tiempo. En otro ejemplo, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN de VHC durante por lo menos 48 semanas después del final del período de tiempo.

En un octavo ejemplo, el sujeto es un humano.

En un noveno ejemplo, se administra al sujeto una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina de acuerdo con un régimen de tratamiento sin interferón. En un ejemplo, el régimen de tratamiento sin interferón consiste de administrar una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina al sujeto durante el período de tiempo.

En un décimo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 comprende una composición que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente.

En un undécimo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 comprende una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente.

En la presente se divulga además un método para tratar a un humano infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método comprendiendo administrar al humano durante un período de tiempo una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina suficiente para producir una cantidad indetectable de ARN del VHC en el humano durante por lo menos 12 semanas después del final del período de tiempo.

En un primer ejemplo, el período de tiempo se selecciona entre de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 7 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 9 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 11 semanas a aproximadamente 12 semanas, y aproximadamente 12 semanas. En un ejemplo, el período de tiempo es de 12 semanas. En otro ejemplo, el período de tiempo es de 8 semanas.

En un segundo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 es una dosis diaria seleccionada de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, y aproximadamente 400 mg. En un ejemplo, la dosis diaria de GS-7977 se administra al humano QD, BID, TID o QID. En otro ejemplo, se administra al humano una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 QD, BID, TID o QID. En otro ejemplo, se administra al humano una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 QD.

En un tercer ejemplo, se administra al sujeto una cantidad eficaz de GS-7977 en combinación con una cantidad eficaz de ribavirina, en donde la administración es simultánea o alternativa.

En un cuarto ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria seleccionada de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1400 mg y de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg. En un ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg en base al peso corporal del humano. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 800 mg. En otro ejemplo, la dosis diaria de ribavirina se administra al humano QD, BID, TID o QID. En un ejemplo adicional, la dosis diaria de ribavirina se administra al humano BID.

En un quinto ejemplo, se administra al humano una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina. En un ejemplo, se administra al humano una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de aproximadamente 800 mg de ribavirina. En otro ejemplo, se administra al humano una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina.

En un sexto ejemplo, el humano está infectado con el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC, o cualquier combinación de los mismos. En un ejemplo, el sujeto está infectado con el genotipo 1, 2 o 3 del VHC, o cualquier combinación de los mismos.

En un séptimo ejemplo, el humano tiene una cantidad indetectable de ARN de VHC durante por lo menos 24 semanas después del final del período de tiempo. En un ejemplo, el humano tiene una cantidad indetectable de ARN de VHC durante por lo menos 36 semanas después del final del período de tiempo. En otro ejemplo, el humano tiene una cantidad indetectable de ARN de VHC durante por lo menos 48 semanas después del final del período de tiempo.

En un octavo ejemplo, se administran al humano una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina de acuerdo con un régimen de tratamiento sin interferón. En un ejemplo, el régimen de tratamiento sin interferón consiste de administrar una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina al sujeto durante el período de tiempo.

En un noveno ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 comprende una composición que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente.

En un décimo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 comprende una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente.

En la presente se divulga además un método para tratar a un humano infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método comprendiendo administrar al humano durante un período de tiempo una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina suficiente para producir una cantidad de ARN del VHC en el humano que es menor de aproximadamente 15 UI/ml durante por lo menos 12 semanas después del final del período de tiempo.

En un primer ejemplo, el período de tiempo se selecciona entre de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 7 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 9 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 11 semanas a aproximadamente 12 semanas y aproximadamente 12 semanas. En un ejemplo el período de tiempo es de aproximadamente 12 semanas. En otro ejemplo el periodo de tiempo es de aproximadamente 8 semanas.

En un segundo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 es una dosis diaria seleccionada de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, y aproximadamente 400 mg. En un ejemplo, la dosis diaria de GS-7977 se administra al humano QD, BID, TID o QID. En otro ejemplo, se administra una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 al humano QD, BID, TID o QID. En otro ejemplo, se administra una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 al humano QD.

En un tercer ejemplo, se administra al humano una cantidad eficaz de GS-7977 en combinación con una cantidad eficaz de ribavirina en donde la administración es concurrente o alternativa.

En un cuarto ejemplo de la novena realización, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria seleccionada de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1400 mg, y de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg. En un ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg en base al peso corporal del humano. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 800 mg. En otro ejemplo, la dosis diaria de ribavirina se administra al humano QD, BID, TID o QID. En un ejemplo adicional, la dosis diaria de ribavirina se administra al humano BID.

En un quinto ejemplo, se administra al humano una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina. En un ejemplo, se administra al humano una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de aproximadamente 800 mg de ribavirina. En otro ejemplo, se administra al humano una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 en combinación con una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina.

En un sexto ejemplo, el humano está infectado con el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC, o cualquier combinación de los mismos. En un ejemplo, el humano está infectado con el genotipo 1, 2 o 3 del VHC, o cualquier combinación de los mismos.

En un séptimo ejemplo, el humano tiene una cantidad de ARN de VHC menor de aproximadamente 15 UI/ml durante por lo menos 24 semanas después del final del período de tiempo. En un ejemplo, el humano tiene una cantidad de ARN del VHC menor de aproximadamente 15 UI/ml durante por lo menos 36 semanas después del final del período de tiempo. En otro ejemplo, el humano tiene una cantidad de ARN del VHC menor de

aproximadamente 15 RJ/ml durante por lo menos 48 semanas después del final del período de tiempo.

En un octavo ejemplo, se administran al humano una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina de acuerdo con un régimen de tratamiento sin interferón. En un ejemplo, el régimen de tratamiento sin interferón consiste de administrar una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina al sujeto durante el período de tiempo.

En un noveno ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 comprende una composición que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente.

En un décimo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 comprende una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente.

En la presente se divulga además un método de tratamiento de un humano infectado con el virus de la hepatitis C, dicho método consistiendo de administrar al humano durante un período de tiempo aproximadamente 400 mg de GS-7977 y de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina.

En un primer ejemplo, el período de tiempo se selecciona entre de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 7 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 9 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 11 semanas a aproximadamente 12 semanas, y aproximadamente 12 semanas. En un ejemplo el período de tiempo es de 12 semanas. En otro ejemplo, el período de tiempo es de 8 semanas.

En un segundo ejemplo, se administran al humano aproximadamente 400 mg de GS-7977 diariamente. En un ejemplo, se administra al humano una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 QD, BID, TID o QID. En otro ejemplo, se administra una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 al humano QD.

En un tercer ejemplo, se administran aproximadamente 400 mg de GS-7977 al humano en combinación con de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina, en donde la administración es concurrente o alternativa.

En un cuarto ejemplo, se administran diariamente al humano de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina. En un ejemplo, se administra una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina al humano QD, BID, TID o QDD. En otro ejemplo, se administra una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina al humano BID. En un ejemplo adicional, se administra al sujeto una dosis diaria de 1000 mg o 1200 mg de ribavirina en base al peso corporal.

En un quinto ejemplo, se administran diariamente al humano aproximadamente 800 mg de ribavirina. En un ejemplo, se administra una dosis diaria de aproximadamente 800 mg de ribavirina al humano QD, BID, TD o QID. En otro ejemplo, se administra una dosis diaria de aproximadamente 800 mg de ribavirina al humano BID.

En un sexto ejemplo, el humano está infectado con el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC, o cualquier combinación de los mismos. En un ejemplo, el humano está infectado con el genotipo 1, 2 o 3 del VHC, o cualquier combinación de los mismos.

En un séptimo ejemplo, el humano tiene una cantidad indetectable de ARN de VHC durante por lo menos 12 semanas después del final del período de tiempo. En un ejemplo, el humano tiene una cantidad indetectable de ARN de VHC durante por lo menos 24 semanas después del final del período de tiempo. En otro ejemplo, el humano tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 36 semanas después del final del período de tiempo. En un ejemplo adicional, el humano tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 48 semanas después del final del período de tiempo.

En un octavo ejemplo, los aproximadamente 400 mg de GS-7977 comprenden una composición que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente.

En un noveno ejemplo, los aproximadamente 400 mg de GS-7977 comprenden una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente.

En la presente se divulga además una composición útil para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un sujeto, dicha composición comprendiendo una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz

de ribavirina.

En un primer ejemplo, la composición no comprende peginterferón.

En un segundo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 comprende de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, y aproximadamente 400 mg de GS-7977 administrados al sujeto diariamente. En un ejemplo, la composición comprende aproximadamente 400 mg de GS-7977 administrados al sujeto QD.

En un tercer ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina comprende de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1400 mg, o de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg administrados al sujeto diariamente. En un ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg administrados al sujeto diariamente. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg administrados al sujeto diariamente en base al peso corporal del sujeto. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina de aproximadamente 800 mg se administra al sujeto diariamente. En otro ejemplo, la composición comprende una cantidad eficaz de ribavirina administrada al sujeto QD, BID, TID o QID. En un ejemplo adicional, la composición comprende una cantidad eficaz de ribavirina administrada al sujeto BID.

En un cuarto ejemplo, la composición comprende aproximadamente 400 mg de GS-7977 administrados al sujeto QD y de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina administrados al sujeto BID. En un ejemplo, la composición comprende aproximadamente 400 mg de GS-7977 administrados al sujeto QD y aproximadamente 800 mg de ribavirina administrados al sujeto BID. En otro ejemplo, la composición comprende aproximadamente 400 mg de GS-7977 administrados al sujeto QD y de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1200 mg de ribavirina administrados al sujeto BID.

En un quinto ejemplo, la composición es capaz de proporcionar una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 12 semanas después del final de un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo. En un ejemplo, la composición es capaz de proporcionar una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 24 semanas después del final de un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo. En otro ejemplo, la composición es capaz de proporcionar una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 36 semanas después del final de un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo. En un ejemplo adicional, la composición es capaz de proporcionar una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 48 semanas después del final de un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo.

En un sexto ejemplo, la composición es capaz de proporcionar menos de aproximadamente 15 UI/ml de ARN del VHC durante por lo menos 12 semanas después del final de un período de tiempo posterior al tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo. En un ejemplo, la composición es capaz de proporcionar menos de aproximadamente 15 UI/ml de ARN del VHC durante por lo menos 24 semanas después del final de un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo. En otro ejemplo, la composición es capaz de proporcionar menos de aproximadamente 15 UI/ml de ARN del VHC durante por lo menos 36 semanas después del final de un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo. En un ejemplo adicional, la composición es capaz de proporcionar menos de aproximadamente 15 UI/ml de ARN del VHC durante por lo menos 48 semanas después del final de un período de tiempo después del tratamiento de un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C durante el período de tiempo.

En un séptimo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 comprende una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente administrado al sujeto. En un ejemplo, la forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente se administra al sujeto QD.

En la presente se divulga además el uso de una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina para tratar la infección por el virus de la hepatitis C en un sujeto con necesidad de ello.

En un primer ejemplo, el uso comprende administrar una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina al sujeto durante un período de tiempo seleccionado entre de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 3 semanas a aproximadamente 12 semanas, de

aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 7 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 8 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 9 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 11 semanas a aproximadamente 12 semanas, y aproximadamente 12 semanas. En un ejemplo, el período de tiempo es de 12 semanas. En otro ejemplo, el período de tiempo es de 8 semanas.

En un segundo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 es una dosis diaria seleccionada de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, y aproximadamente 400 mg. En un ejemplo, la dosis diaria de GS-7977 se administra al sujeto QD, BID, TID o QID. En otro ejemplo, se administra una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 al sujeto QD, BID, TID o QID. En otro ejemplo, se administra al sujeto una dosis diaria de aproximadamente 400 mg de GS-7977 QD.

En un tercer ejemplo, se usa una cantidad eficaz de GS-7977 en combinación con una cantidad eficaz de ribavirina, en donde la administración de GS-7977 y ribavirina es concurrente o alternativa.

En un cuarto ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria seleccionada de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1400 mg, y de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg. En un ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg en base al peso corporal del sujeto. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de ribavirina es una dosis diaria de aproximadamente 800 mg. En otro ejemplo, la dosis diaria de ribavirina se administra al sujeto QD, BID, TID o QID. En un ejemplo adicional, la dosis diaria de ribavirina se administra al sujeto BID.

En un quinto ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 es de aproximadamente 400 mg QD y la cantidad eficaz de ribavirina es de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg BID. En un ejemplo, la cantidad efectiva de GS-7977 es de aproximadamente 400 mg QD y la cantidad efectiva de ribavirina es de aproximadamente 800 mg BID. En otro ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 es de aproximadamente 400 mg QD y la cantidad eficaz de ribavirina es de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1200 mg BID.

En un sexto ejemplo, el sujeto está infectado con el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC, o cualquier combinación de los mismos. En un ejemplo, el sujeto está infectado con el genotipo 1, 2 o 3 del VHC, o cualquier combinación de los mismos.

En un séptimo ejemplo, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 12 semanas después del final del período de tiempo. En un ejemplo, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 24 semanas después del final del período de tiempo. En otro ejemplo, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 36 semanas después del final del período de tiempo. En un ejemplo adicional, el sujeto tiene una cantidad indetectable de ARN del VHC durante por lo menos 48 semanas después del final del período de tiempo.

En un octavo ejemplo, el sujeto tiene una cantidad de ARN de VHC menor de aproximadamente 15 UI/ml durante por lo menos 12 semanas después del final del período de tiempo. En un ejemplo, el sujeto tiene una cantidad de ARN de VHC menor de aproximadamente 15 UI/ml durante por lo menos 24 semanas después del final del período de tiempo. En un ejemplo, el sujeto tiene una cantidad de ARN del VHC menor de aproximadamente 15 UI/ml durante por lo menos 36 semanas después del final del período de tiempo. En otro ejemplo, el sujeto tiene una cantidad de ARN del VHC menor de aproximadamente 15 UI/ml durante por lo menos 48 semanas después del final del período de tiempo.

En un noveno ejemplo el sujeto es un humano.

En un décimo ejemplo, se usa una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina de acuerdo con un régimen de tratamiento sin interferón. En un ejemplo, el régimen de tratamiento sin interferón consiste de administrar una cantidad eficaz de GS-7977 y una cantidad eficaz de ribavirina al sujeto durante un período de tiempo.

En un undécimo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 comprende una composición que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente.

En un duodécimo ejemplo, la cantidad eficaz de GS-7977 comprende una forma de dosificación unitaria que comprende GS-7977 y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable como se divulga en la presente.

De acuerdo con la etiqueta aprobada por la FDA con fecha del 22 de agosto de 2011, la dosis recomendada de comprimidos de COPEGUS® (ribavirina) cuando se usa en combinación con peginterferón depende del peso corporal y del genotipo del VHC a tratar como se muestra en la tabla siguiente.

Genotipo de VHC	Dosis de PEGASYS® *	Dosis de COPEGUS®	Duración
Genotipos 1, 4	180 µg	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 semanas 48 semanas
Genotipos 2, 3	180 µg	800 mg	24 semanas
Los genotipos 2 y 3 no mostraron respuesta aumentada al tratamiento más allá de las 24 semanas. *Ver folleto del envase de PEGASYS® para detalles adicionales sobre la dosificación y administración de PEGASYS®			

La dosis diaria de COPEGUS® indicada para su uso en combinación con peginterferón es de 800 mg a 1200 mg administrados por vía oral en dos dosis divididas (BID). La dosis debe individualizarse para el sujeto dependiendo de las características iniciales de la enfermedad (por ejemplo, genotipo), respuesta a la terapia y tolerabilidad del régimen. En base a lo anterior, así como a los ejemplos descritos a continuación, se contempla que una cantidad eficaz de ribavirina cuando se usa en combinación con una cantidad eficaz de GS-7977 incluya 800 mg y 1000 mg a 1200 mg, incluyendo dosis diarias de 1000 mg o 1200 mg. mg dependiendo del peso corporal.

En base a los datos presentados en la presente, una cantidad eficaz de GS-7977 es 400 mg QD, que también puede administrarse BID, TID o QID. También se contempla que una cantidad eficaz de GS-7977 pueda incluir de 100 mg a 400 mg y todos los valores enteros intermedios.

Cuando se administra como una combinación, GS-7977 se administra al sujeto en asociación con ribavirina. Es decir, la dosis de GS-7977 se administra durante el mismo período de tiempo en que el sujeto recibe dosis de ribavirina. Se considera la administración concurrente o alternativa, lo que significa que mientras que el GS-7977 y la ribavirina se administran durante el mismo período de tiempo, el orden específico de administración a diario puede ser: GS-7977 seguido de ribavirina, GS-7977 y ribavirina juntos o ribavirina seguida de GS-7977. El GS-7977 puede administrarse por vía oral en forma de cápsula o comprimido, o cualquier otra forma de dosificación unitaria adecuada, en asociación con la administración oral (forma de cápsula o comprimido) de ribavirina. Por supuesto, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos, a medida que estén disponibles, como por ejemplo mediante spray nasal, mediante una forma de dosificación de administración bucal o sublingual, mediante vía transdérmica, mediante supositorio, mediante una forma de dosificación de liberación sostenida, etc. Cualquier forma de administración funcionará siempre que se administren las dosis apropiadas sin destruir el ingrediente activo y/o sin impedir la cantidad eficaz de GS-7977 y/o una cantidad eficaz de ribavirina administradas al sujeto.

Ejemplos

Composiciones de formulación de GS-7977 usando el proceso de compactación con rodillos

Una serie de formulaciones que contienen la Forma polimórfica 1 de GS-7977 con diferentes composiciones cuantitativas de excipientes se prepararon y tamizaron usando el proceso de compactación con rodillos para evaluar el impacto de varios diluyentes y adyuvantes de compresión sobre las propiedades del polvo de granulación y sobre los tiempos de disgregación y disolución de las comprimidos. También se tuvieron en cuenta las propiedades de absorción de humedad de los comprimidos debido a la sensibilidad de la Forma 1 de GS-7977 a la humedad.

Todas las formulaciones se comprimieron en comprimidos a niveles de dureza tanto altos como bajos. La formulación y el rendimiento del comprimido se determinaron mediante el tiempo de disgregación del comprimido, la uniformidad del contenido y la disolución, como se presenta en la **Tabla 1A**.

Tabla 1A. Composiciones de formulación para comprimidos de la Forma 1 de GS-7977 usando un proceso de compactación con rodillos

	Composición de la formulación (% p/p)											
Ingrediente	**A**		**B1**		**B2**	**C**		**G1**		**G2**	**H**	
Intragranular												
GS-7977	25.0		33.3		33.3	33.3		33.3		33.3	33.3	
Celulosa microcristalina	25.0		33.3		33.3	-		-		-	-	
Manitol	-		-		-	33.3		30.6		33.3	30.6	
Croscarmelosa sódica	-		-		-	-		2.00		3.0	2.00	
Dióxido de silicio coloidal	0.5		0.25		0.3	0.25		0.25		0.3	0.25	
Estearato de magnesio	-		0.5		0.5	0.5		0.5		0.5	0.5	
Extragranular												
Celulosa microcristalina	49.0		31.9		31.8	-		15.3		21.0	-	
Manitol	-		-		-	31.9		15.3		5.8	-	
Croscarmelosa sódica	-		-		-	-		2.0		2.0	2.00	
Fosfato dicálcico	-		-		-	-		-		-	30.6	
Dióxido de silicio coloidal	-		0.25		0.25	0.25		0.25		0.3	0.25	
Estearato de magnesio	0.5		0.5		0.5	0.5		0.5		0.5	0.5	
Peso total del comprimido(mg)	400		300		300	300		300		300	300	
Dureza (kp) Baja/Alta	8.1	16.3	7.4	17.2	10.2	5.8	NA	5.4	12.1	8.2	5.1	9.9
Tiempo de disgregación (min:seg)	0:17	0:33	0:13	3:16	0:48	45:00		0:14	6:27	1:43	1:23	8:06
Disolución @ 45 min (% LS)	98	102	94	91	82	87	NA	101	95	96	60	64

Los resultados de la **Tabla 1A** muestran que el uso de celulosa microcristalina como el único diluyente (Formulaciones A, B1, B2) produjo comprimidos con una dureza, disgregación y disolución aceptables, incluso sin incorporar un disgregante. Por el contrario, la incorporación de manitol como el único diluyente (Formulación C) sin un disgregante dio como resultado una compresibilidad más baja y un tiempo de disgregación más largo que dio como resultado una disolución más lenta. Cuando se usa en combinación con celulosa microcristalina, los niveles de manitol tan altos como el 75% de la cantidad total de carga (Formulación G) produjeron un comprimido aceptable siempre que se añadiese un disgregante a la formulación. Sin embargo, la reducción de los niveles de manitol produjo un comprimido más duro y robusto. El fosfato dicálcico usado en combinación con manitol (Formulación H) no produjo un comprimido aceptable con respecto a la disolución y dureza. Los datos de la **Tabla 1A** respaldan el uso de formulaciones que contienen celulosa microcristalina y manitol/celulosa microcristalina, en particular, como diluyentes.

Se evaluaron adicionalmente las formulaciones B2 y G2 en la Tabla 1A preparadas por un proceso de compactación con rodillos granulación. Los lotes de comprimidos prototipo se envasaron a 30 comprimidos por frasco y se colocaron en condiciones de estabilidad en 40º C/75% de HR, cada frasco conteniendo un desecante de tamiz molecular (Tri-Sorb®). Los datos mostrados en la **Tabla 1B** muestran una disminución en el nivel de humedad a medida que aumenta la cantidad de manitol (concomitante con la reducción de celulosa microcristalina).

Tabla 1B. Datos de estabilidad para comprimidos de la forma 1 de GS-7977 usando un proceso de compactación con rodillos

			Ensayo HPLC		Disolución (% Disuelto)[a]				
Formulación	**Condición de estabilidad**	**Tiempo (mo.)**	**% LS**	**Desconocido % img/deg a RRT 0.67**	**15 min**	**30 min**	**45 min**	**60 min**	**Contenido de agua (%)**
B2	25 °C/60% HR	0	98.5	-	76 (4)	80 (3)	82 (3)	85 (3)	4.3
		3	98.4	-	73 (2)	77 (3)	79 (3)	81 (3)	3.2
		6	96.2	<0.04	76 (2)	80 (2)	82 (2)	85 (2)	3.2
	40 °C/75% HR	3	97.0	-	71 (5)	74 (5)	77 (4)	79 (4)	3.3
		6	96.8	0.04	79 (8)	84 (8)	87 (8)	89 (7)	3.5
G2	25 °C/60% HR	0	99.9	-	84 (6)	93 (3)	96 (3)	98 (3)	1.7
		3	98.3	<0.04	72 (8)	92 (2)	96 (2)	97 (3)	1.4
		6	97.9	<0.04	82 (4)	93 (2)	95 (3)	97 (2)	1.3
	40 °C/75% HR	3	98.0	<0.04	77 (4)	84 (4)	88 (3)	89 (3)	1.5
		6	99.0	<0.04	80 (5)	90 (5)	93 (4)	94 (4)	1.2
	40 °C/75% HR (sin desecante)	3	97.9	0.08	79 (4)	91 (3)	96 (2)	97 (2)	1.9
		6	97.8	0.18	72 (8)	85 (2)	91 (2)	93 (3)	1.9
[a]Método de disolución; Aparato II de la USP (paletas) con 900 ml, pH 6,8 (fosfato de sodio 50 mM), SLS al 0,5%, 75 rpm, 37º C									

Comprimidos de 400 mg de GS-7977

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

Tabla 2. Composiciones de comprimidos de 400 mg de la Forma polimórfica 1 de GS-7977

	% p/p de comprimido de 400 mg	
	Comprimido A	**Comprimido B**
Componentes intragranulares		
GS-7977 (Forma 1)	33.33	33.33
Manitol	30.0	30.0
Croscarmelosa sódica	3.0	3.0

(continuación)

	% p/p de comprimido de 400 mg	
	Comprimido A	**Comprimido B**
Componentes intragranulares		
Laca de Aluminio FD&C Rojo 40	--	0.27
Laca de aluminio FD&C Blue 2	--	0.10
Dióxido de silicio coloidal	0.25	0.25
Estearato de magnesio	0.50	0.5
Componentes Extragranulares		
Celulosa microcristalina	29.67	29.12
Croscarmelosa sódica	2.00	2.00
Laca de Aluminio FD&C Rojo 40	--	0.13
Laca de aluminio FD&C Blue 2	--	0.05
Dióxido de silicio coloidal	0.25	0.25
Estearato de magnesio	1.00	1.00
Total	100.00	100.00
Agente de recubrimiento	3.00	--

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

(1) Una composición que comprende GS-7977 (Forma 1) y los excipientes intragranulares (manitol, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal) se tamizó a través de un tamiz de malla 20 y se añadió a una mezcladora (mezcladora V-shell) y se mezcló para unos 10-15 minutos para obtener una mezcla inicial. Por separado, el estearato de magnesio intragranular se pasó a través de un tamiz de malla 20 y se mezcló con una porción de la mezcla inicial, se añadió a la mezcladora y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos para obtener una mezcla intragranular.

(2) Por separado, los excipientes extragranulares celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal se tamizaron a través de un tamiz de malla 20 para su uso en la mezcla final (paso (4), a continuación).

(3) La mezcla intragranular que comprende GS-7977, manitol, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio se pasó a través de un compactador de rodillos equipado con un tamiz de molienda de malla 20 (0,84 mm) en el granulador y tamices de tanto malla 20 como 60 (0,25 mm) en el separador hasta que se logró la granulación. Los parámetros del compactador de rodillos fueron: (i) la velocidad del granulador varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 90 rpm, más específicamente aproximadamente 70 rpm, la velocidad del compactador varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 rpm, más específicamente aproximadamente 5 rpm, y la presión varía de aproximadamente 65 a aproximadamente 100 bar, más específicamente de aproximadamente 75 a aproximadamente 100 bar. Se produjeron cintas usando rodillos de ranuras rectas planos. Tras pasar a través del compactador de rodillos, el material se pasó/forzó a través de un tamiz de malla 20 y luego se tamizó con un tamiz de malla 60. Los gránulos se clasificaron en tres categorías (gruesos, aceptables y finos) usando la parte del separador del granulador en seco. Los gránulos "gruesos" retenidos en el tamiz de malla 20 (0,84 mm) en el separador se pasaron a través de un Comil con un tamiz redondo de 0,055 pulgadas (1,4 mm). Los gránulos que permanecieron en el tamiz de malla 60 se consideraron gránulos "aceptables". El material granulado molido/tamizado se pasó al paso de mezcla final. El material que pasó a través del tamiz de malla 60 se consideró "fino" y se recirculó a través del compactador de rodillos. Este proceso se repitió hasta que quedó una cantidad mínima (por ejemplo, menos del 20%) de finos.

(4) Los gránulos molidos/tamizados del paso (3) y los excipientes extragranulares tamizados (celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio) del paso (2) se añadieron a una mezcladora (mezcladora V-shell) y se mezclaron durante aproximadamente 15 minutos. Por separado, se pasó estearato de magnesio a través de un tamiz de malla 20. El estearato de magnesio se añadió a la mezcladora y se mezcló durante aproximadamente 5 minutos para obtener una mezcla de polvo final que comprendía 33,33% p/p de GS-

7977. Se tomaron muestras de uniformidad de la mezcla antes de retirar la mezcla de la mezcladora.
(5) La mezcla final se comprimió en comprimidos usando una prensa de comprimidos (por ejemplo, una Globe Pharma Mini Press) para obtener comprimidos no recubiertos de 1200 mg que comprenden aproximadamente 400 mg de GS-7977. Según fuese necesario, se preparó y aplicó una suspensión acuosa al 15% p/p para recubrimiento con película que comprendía alcohol polivinílico (Opadry II Purple) para lograr una ganancia de peso objetivo del 3% (intervalo: 2-4%). La suspensión de recubrimiento se pulverizó a 300 g/min/4 pistolas (intervalo: 200-400 g/min/4 pistolas) a una velocidad de plato objetivo de 5 rpm (intervalo: 4-8 rpm) y una temperatura de escape de 46±5º C. Las comprimidos GS-7977 se envasaron con 30 comprimidos y 1 gramo de desecante por frasco.

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

Se preparó otra formulación (**Comprimido C**) que contenía la Forma polimórfica 6 de GS-7977 (33,33%), manitol (30,00%), celulosa microcristalina (29,67%), croscarmelosa sódica (5,00%), dióxido de silicio coloidal (0,50%) y estearato de magnesio (1,50%), como se describe en la **Tabla 3**. Aunque se usó un grado de humedad baja de celulosa microcristalina (PH 112) en la formulación de la Forma 1 para mejorar la estabilidad de la Forma 1 de GS-7977, el grado de celulosa microcristalina se cambió a PH 102 para la formulación del **Comprimido C** debido a la naturaleza no higroscópica de la Forma 6. Además, la incorporación de una gran proporción de los excipientes en la composición intragranular disminuyó el potencial de segregación del polvo y la variabilidad en la mezcla, y mejoró la uniformidad del contenido del comprimido para la formulación del comprimido C.

Tabla 3. Composición de comprimido de 400 mg de la forma polimórfica 6 de GS-7977

	Comprimido C	
	% p/p	**mg/comprimido**
Componentes intragranulares		
GS-7977 (Forma 6)	33.33	400.0
Manitol	30.00	360.0
Celulosa microcristalina	24.67	296.0
Croscarmelosa sódica	2.50	30.0
Dióxido de silicio coloidal	0.45	5.4
Estearato de magnesio	0.75	9.0
Componentes extragranulares		
Celulosa microcristalina	5.00	60.0
Croscarmelosa sódica	2.50	30.0
Dióxido de silicio coloidal	0.05	0.6
Estearato de magnesio	0.75	9.0
Total	100.00	1200
Agente de recubrimiento	3.0	36.0

La formulación del **Comprimido C** se preparó mezclando los componentes intragranulares enumerados en la **Tabla 3**, distintos del estearato de magnesio (es decir, GS-7977, celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal) en una mezcladora. La mezcla se molió, se mezcló con el estearato de magnesio intragranular y se granuló en seco usando un tren de proceso de compactación con rodillos y un molino. Las cintas resultantes se molieron a través de un tamiz de molienda y luego se mezclaron con los excipientes extragranulares (celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio) para producir una mezcla en polvo que comprendía un 33,33% p/p de GS-7977. La mezcla en polvo se comprimió hasta un peso de comprimido objetivo de 1200 mg, cada comprimido comprendiendo aproximadamente 400 mg de GS-7977. Se preparó y aplicó una suspensión acuosa para el proceso de recubrimiento con película para lograr una ganancia de peso objetivo del 3%.

Se probó el contenido de humedad para los **Comprimidos A-C** y la estabilidad del comprimido (30 comprimidos/frasco con 1 gramo de desecante Tri-sorb® en un frasco de HDPE de 60 cc) se evaluó para las

Comprimidos B y **C**, cuyos resultados se presentan en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Datos de humedad y estabilidad para las comprimidos de 400 mg de GS-7977

	Comprimido A			Comprimido B			Comprimido C
	Humedad (% p/p)	Ensayo HPLC		Humedad (% p/p)	Ensayo HPLC		Ensayo HPLC
		% GS-7977	% Impurezas		% GS-7977	% Impurezas	% GS-7977
Inicial	1.8	100	0.05	1.5	99.5	0.05	101.7
40°C/75% RH							
1 mes	1.4	102.4	0.04	1.5	101.7	0.05	101.1
2 meses	1.5	101.5	0.04	1.7	101.1	0.04	100.9

Los resultados de la **Tabla 4** muestran que las composiciones de comprimidos ejemplares descritas en la presente muestran estabilidad tanto a la humedad como a la degradación.

El perfil de disolución (75 RPM, Aparato II (paleta), tampón de fosfato pH 6,8 900 ml) de los comprimidos que tienen la formulación del **Comprimido B** se probó inicialmente y después del almacenamiento a 40ºC y 75% de humedad relativa. Los resultados se presentan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Datos de disolución para Composición del comprimido B de 400 mg de GS-7977 (Forma 1)

	Disolución Media (± RSD[a])			
	15 min	30 min	45 min	60 min
Inicial	97 ± 1	102 ± 2	103 ± 1	102 ± 1
40°C/75% RH				
1 mes	87 ± 3	99 ± 2	101 ± 2	100 ± 3
2 mes	96 ± 1	102 ± 1	102 ± 1	102 ± 1
[a]RSD = Desviación estándar relativa				

Sinergia antiviral in vitro para la combinación de GS-977 y ribavirina

El efecto antiviral de GS-7977 en combinación con ribavirina se evaluó usando el replicón del genotipo 1a del VHC. (Robinson et al., Antimicrob. Agents Chemother. (2010) 54(8): 3099-3106). Las células se cultivaron en medio de cultivo celular que contenía medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) con Gibco® GlutaMAX suplementado con HyClone FBS al 10%, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina y 0,1 mM de aminoácidos no esenciales. Las células replicón se mantuvieron en 0,5 mg/ml de Geneticin®. Las células se pasaron cada 3-4 días antes de alcanzar la confluencia. Todos los compuestos se suministraron en DMSO al 100% y las diluciones en serie de los compuestos se realizaron en DMSO al 100%. A cada pocillo de una placa de 384 pocillos se le añadieron 90 µl de medio de cultivo celular (sin Geneticin®) que contenía 2000 células de replicón de VHC suspendidas y 0,4 µl de solución de compuesto. La concentración de DMSO de los pocillos del ensayo final fue del 0,44%. Las placas se incubaron durante 3 días a 37º C con 5% de CO_2 y 85% de humedad.

Para el ensayo de CC_{50}, el medio en la placa de 384 pocillos se aspiró y los pocillos se lavaron cuatro veces con 100 µl 1 X PBS cada uno. Se añadió a cada pocillo un volumen de 50 µl de una solución que contenía 400 nM de calceína AM en 1 X PBS y la placa se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de medir la señal de fluorescencia (excitación a 490 nm, emisión 520 nm).

Los ensayos de EC_{50} se realizaron en los mismos pocillos que los ensayos CC_{50}. Se aspiró la solución de calceína-PBS y se añadió a cada pocillo un volumen de 20 µl de tampón de luciferasa Dual-Glo®. La placa se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente y se añadió un volumen de 20 µl de una solución que contenía una mezcla 1:100 de sustrato Dual-Glo® Stop & Glo® y tampón Dual-Glo® Stop & Glo® a cada pocillo. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de que se midiera la señal de luminiscencia.

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

Tabla 6. Definiciones de sinergia de dos compuestos

Volumen de Sinergia/Antagonismo (nM^2%)	Interacción
>100	Sinergia fuerte
>50 y ≤ 100	Sinergia moderada
> 25 y ≤ 50	Sinergia menor
≤ 25 y > -25	Aditiva
≤ -25 y > -50	Antagonismo menor
≤ -50 y > -100	Antagonismo moderado
≤ -100	Antagonismo fuerte

GS-7977 en combinación con ribavirina mostró un volumen de sinergia de 35,3 ± 3,2 nM^2% indicando una interacción sinérgica. Un estudio de citotoxicidad que analizó el efecto combinado de GS-7977 y ribavirina mostró una viabilidad celular superior al 85% a las concentraciones de fármaco combinadas más altas (320 nM de GS-7977, 1600 nM de ribavirina, 14,0 ± 4,4% de inhibición sobre el crecimiento celular). (Ver también Hebner et al., 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Poster 1875, 12 de noviembre de 2012). Estos descubrimientos respaldan el potencial de GS-7977 administrado en combinación con ribavirina para lograr una supresión viral mejorada en comparación con GS-7977 o ribavirina en monoterapia.

Susceptibilidad in vitro de mutantes de S282T a GS-7977, ribavirina y la combinación de GS-7977 y ribavirina

Los estudios in vitro han demostrado que S282T es la mutación primaria seleccionada por GS-7977 en las células del replicón del genotipo 1a, 1b y 2a del VHC. (Lam et al., J. Virology (2011) 85(23): 12334-12342; Lam et al., Antimicrob. Agents Chemother. (2012) 56(6): 3359-3368). Se crearon mutaciones de S282T en NS5B por mutagénesis dirigida al sitio en replicones subgenómicos 1a-H77, 1b con-1 y 2a JFH1. También se diseñaron replicones quiméricos basados en 1b con-1 que contienen NS5B 2b, 3a, 4a, 5a o 6a para albergar la mutación S282T. (Ver Wong et al., Virology (2012) 429:57-62.) Las capacidades de replicación y la susceptibilidad a fármacos de S282T a GS-7977 y ribavirina se determinaron en ensayos de replicones transitorios. Las susceptibilidades de S282T y NS5B de tipo salvaje (WT) a GS-7977 y ribavirina se estudiaron adicionalmente pasando la mezcla de 50% de S282T y 50% de WT en GT2a en presencia de GS-7977 y ribavirina individualmente y en combinación. Los porcentajes relativos de mutante y WT se evaluaron mediante secuenciación profunda.

La introducción de la mutación NS5B S282T en los replicones 1b, 1a, 2a, 2b, 3a, 4a y 5a del VHC dio como resultado una susceptibilidad reducida a GS-7977 para los siete genotipos, produciendo un aumento de 2 a 16 veces en los valores de EC_{50} en comparación con el tipo salvaje de los genotipos correspondientes. Sorprendentemente, los replicones S282T fueron de 3 a 10 veces más sensibles al tratamiento con ribavirina que su correspondiente tipo salvaje para estos siete genotipos. Los valores de EC_{50} no se calcularon para los mutantes S282T del genotipo 6a debido a las bajas relaciones de señal a ruido; el mutante del genotipo 6a no se replicó lo suficiente para obtener datos de susceptibilidad al fármaco. Los resultados de estos estudios se presentan en la **Tabla 7**, a continuación, y en la Figura 2.

Tabla 7. Actividad antiviral de GS-7977 y ribavirina contra mutantes S282T en replicones del genotipo 1-6

Genotipo	GS-7977			Ribavirina		
	EC_{50} nM[a]		Veces de cambio[b]	EC_{50} nM[a]		Veces de cambio[b]
	WT	S282T		WT	S282T	
1b	21.5	189.2	8.8	6.6	1.6	0.2
1a	25.1	253.1	10.1	21.0	5.0	0.2
2a	146.8	346.1	2.4	8.3	0.6	0.1
2b[c]	13.3	215.6	16.2	2.6	0.6	0.2

(continuación)

Genotipo	GS-7977			Ribavirina		
	EC_{50} nM[a]		Veces de cambio[b]	EC_{50} nM[a]		Veces de cambio[b]
	WT	S282T		WT	S282T	
3a[c]	33.9	117.1	3.5	6.7	1.0	0.2
4a[c]	35.8	217.5	6.1	6.2	0.6	0.1
5a[c]	9.91	142.2	14.35	1.9	0.6	0.3
6a[c]	39.8	n/a[d]	-	5.3	n/a[d]	-

[a]EC_{50} indica la media de 2 o más experimentos independientes.
[b]Veces de cambio correspondientes al tipo salvaje.
[c]Estos replicones quiméricos llevan NS5B de los genotipos 2b, 3a, 4a; sin embargo la secuencia de NS5A en todos los replicones quiméricos se deriva del genotipo 1b.
[d]EC_{50} no se determinó debido a la baja relación de señal a ruido.

Un estudio de pases a largo plazo en replicones GT 2a reveló que GS-7977 solo mostraba una mayor inhibición de WT que S282T, lo que dio como resultado una población que era 92% mutante S282T durante quince días. La ribavirina sola suprimió S282T más que WT, dando como resultado una población que era del 96% WT después de quince días. La combinación de GS-7977 y la ribavirina también inhibió preferentemente S282T sobre WT, dando como resultado una población que era del 91% WT después de treinta días de tratamiento. Los resultados del estudio de pases se presentan en la Figura 3. (Ver también Han et al., 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Poster 1078, 11 de noviembre de 2012).

Por tanto, aunque se ha demostrado que el replicón S282T confiere susceptibilidad reducida a GS-7977 in vitro, el replicón mutante ha demostrado una mayor susceptibilidad a la ribavirina sobre el tipo salvaje, lo que sugiere que el tratamiento de la HCC con la combinación de GS-7977 y ribavirina puede resultar en una reducción de los avances virales y la incidencia de resistencia en comparación con monoterapia con GS-7977 solamente. La hipersensibilidad de los mutantes S282T a la ribavirina puede proporcionar una ventaja adicional al tratamiento de combinación que comprende GS-7977 y ribavirina, en términos de prevenir o retrasar la emergencia de mutantes S282T.

Cuantificación del ARN del VHC en estudios clínicos en humanos

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

La US 2010/0226885 (US 12/376.180), también divulga un método para medir si un paciente ha alcanzado un estado negativo para el VHC usando RT-PCR para medir los niveles de ARN del VHC.

Regímenes de tratamiento - estudios clínicos P7977-0221 y PROTON

Un estudio controlado con placebo de 3 cohortes de Fase 2a (P7977-0221) evaluó el tratamiento con GS-7977 (100 mg, 200 mg o 400 mg QD) en combinación con peginterferón y ribavirina en sujetos con VHC GT1 sin tratamiento previo durante 4 semanas, seguido de hasta 44 semanas adicionales de tratamiento con peginterferón y ribavirina SOC. Se observó un RVR alto (88-94%) para los tres grupos de tratamiento de GS-7977. Tras la interrupción de GS-7977, la durabilidad de la respuesta antiviral (SVR-12 y SVR-24) fue mayor en el grupo de tratamiento de 400 mg (86,7% y 80,0%, respectivamente). Las tasas de SVR-12 y SVR-24 fueron del 72,2% y 83,3%, respectivamente, para los pacientes que recibieron un régimen de tratamiento de 200 mg de GS-7977, y la mayoría de los pacientes tratados con GS-7977 que no lograron SVR recibieron una dosis de 100 mg una vez al día de GS-7977.

El estudio PROTON de Fase 2b evaluó el tratamiento con una combinación de GS-7977, peginterferón y ribavirina a niveles de dosis diaria de 200 mg y 400 mg de GS-7977 durante 12 semanas, seguido de hasta 36 semanas adicionales de tratamiento con peginterferón y ribavirina SOC. Un mayor número de sujetos experimentó un avance viral después de la interrupción del nivel de dosificación de 200 mg de GS-7977 mientras seguían

recibiendo el tratamiento con peginterferón/ribavirina en comparación con ningún avance viral después de la interrupción del nivel de dosificación de 400 mg de GS-7977 mientras se seguía recibiendo el tratamiento con peginterferón/ribavirina.

Los estudios anteriores indican una mayor eficacia para un nivel de dosis diaria de 400 mg de GS-7977 en comparación con un nivel de dosis diaria de 200 mg.

Regímenes de tratamiento - estudio clínico ELECTRON

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

La parte 1 del ensayo ELECTRON evaluó regímenes de 12 semanas de GS-7977 de 400 mg QD en combinación con ribavirina (RBV) solamente (1000/12000 mg por peso BID) y, en grupos separados, con duraciones abreviadas de peginterferón durante 4, 8, o 12 semanas en pacientes sin tratamiento previo con VHC GT2 o GT3:

Grupo 1: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (1000/1200 mg BID) durante 12 semanas (sin peginterferón) (sin tratamiento previo de GT2/GT3); y
Grupos 2, 3, 4: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (1000/1200 mg BID) durante 12 semanas y PEG (180 µg semanales) semanas 1-4 solamente/PEG (180 µg semanales) semanas 1-8 solamente/PEG (180 µg semanales) semanas 1-12 (sin tratamiento previo de GT2/GT3).

En la Parte 2 del ensayo ELECTRON, se inscribieron 30 pacientes adicionales en regímenes exploratorios de monoterapia con GS-7977 y duraciones abreviadas de la terapia total con la combinación de GS-7977, RBV y PEG:

Grupo 5: monoterapia con GS-7977 (400 mg QD) durante 12 semanas (sin tratamiento previo de GT2/GT3);
Grupo 6: GS-7977 (400 mg QD) con PEG (180 µg semanalmente) y RBV (1000/1200 mg BID) durante 8 semanas (sin tratamiento previo de GT2/GT3); y
Grupo 7: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (1000/1200 mg BID) durante 12 semanas (respondedores nulos de GT1).

En la Parte 3 del ensayo ELECTRON, se exploraron dos regímenes adicionales sin peginterferón en pacientes sin tratamiento previo de VHC GT1 y pacientes tratados con tratamiento de VHC GT2 o VHC GT3:

Grupo 8: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (1000/1200 mg BID) durante 12 semanas (sin tratamiento previo de GT1); y
Grupo 9: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (1000/1200 mg BID) durante 12 semanas (tratados con tratamiento de GT2/GT3).

En la Parte 4 del ensayo ELECTRON, se añadieron dos regímenes sin peginterferón adicionales:

Grupo 10: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (1000/1200 mg BID) durante 8 semanas (sin tratamiento previo de GT2/GT3; y
Grupo 11: GS-7977 (400 mg QD) con RBV (800 mg BID) durante 12 semanas (sin tratamiento previo de GT2/GT3).

Los respondedores nulos se definieron como pacientes con una disminución <2 $\log_{10}$ UI/ml del ARN de VHC inicial después de por lo menos 12 semanas de tratamiento con peginterferón y ribavirina.

Los pacientes tratados con el tratamiento se definieron como aquellos que tuvieron cualquiera de las siguientes respuestas después de por lo menos 12 semanas de tratamiento con peginterferón y ribavirina: (1) <2 $\log_{10}$ UI/ml de disminución del ARN del VHC inicial, (2) ≥$\log_{10}$ UI/ml de reducción de ARN del VHC, pero ARN del VHC > límite de cuantificación ("LOQ") al final del tratamiento, y (3) ARN del VHC < LOQ al final del tratamiento pero ARN del VHC posterior > LOQ (con recaídas).

Los resultados preliminares del ensayo ELECTRON se presentan a continuación.

La población y los datos demográficos de pacientes para los grupos 1-9 de ELECTRON se resumen en las **Tablas 8A** y **8B**, a continuación.

Tabla 8A. Datos demográficos de pacientes de ELECTRON (grupos 1 a 5)

	GS-7977 RBV SIN PEG	GS-7977 RBV 4 Sem PEG	GS-7977 RBV 8 Sem PEG	GS-7977 RBV 12 Sem PEG	GS-7977 NO RBV SIN PEG
	GT2/GT3 Sin tratamiento de Tx				
	(Grupo 1)	(Grupos 2, 3, 4)			(Grupo 5)
Número (N)	10	9	10	11	10
Macho (n, %)	8 (80)	5 (56)	5 (50)	9 (82)	4 (40)
Raza (Caucásico, %)	7 (70)	4 (44)	8 (80)	8 (73)	7 (70)
Edad (Media, intervalo)	47 (35-53)	47 (29-66)	49 (29-66)	46 (22-57)	43 (22-57)
IMC (Media, intervalo) (kg/m^2)	28 (23.7-35.7)	26 (21.3-32.2)	25 (18.1-32.5)	24 (20.8-28.4)	26 (18.2-39.4)
ARN de VCH (Media, SD) ($\log_{10}$ IU/mL)	6.7 (0.42)	6.6 (0.52)	6.4 (0.57)	6.3 (0.76)	5.7 (0.89)
ARN de VHC (Mediana, intervalo)	6.7 (6.6-7.3)	6.6 (5.8-7.3)	6.4 (5.1-7.0)	6.4 (5.2-7.1)	5.7 (4.6-7.3)
VHC GT-2:GT-3	4:6	3:6	4:6	4:7	3:7
IL28B CC/CT/TT	5/4/1	4/4/1	4/4/2	4/5/2	2/6/2
IL28B CC (n, %)	5 (50)	4 (44)	4 (40)	4 (36)	2 (20)

Tabla 8B. Datos demográficos de los pacientes de ELECTRON (grupos 6-9)

	GS-7977 RBV PEG 8 Sem GT2/GT3 Sin tratamiento de Tx	GS-7977 RBV NO PEG 12 Sem GT1 Nulo	GS-7977 RBV SIN PEG 12 Sem GT1 Sin tratamiento de Tx	GS-7977 RBV SIN PEG 12 Sem GT2/GT3 Tratamiento de Tx
	(Grupo 6)	(Grupo 7)	(Grupo 8)	(Grupo 9)
Número (N)	10	10	25	25
Macho (n, %)	50	70	60	76
Raza (Caucásico, %)	70	90	80	68
IMC (Media, intervalo)	24.8 (21-34.9)	28.1 (19.5-35.7)	25.6 (19.3-37.6)	26.8 (19.2-40.0)
ARN de VHC (Media, SD) ($\log_{10}$ IU/mL)	6.1 (4.3-7.3)	6.8 (5.6-7.5)	6.1 (4.4-7.2)	6.5 (4.8-7.7)
GT 1a (%)	n/a	90	88	n/a
GT 3 (%)	100	n/a	n/a	76
IL28B CC/CT/TT	3/6/1	2/5/3	11/12/2	11/12/2
IL28B CC (n, %)	3 (30)	2 (20)	11 (44)	11 (44)

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

Tabla 9. Resultados de pacientes de los grupos 1-5 de ELECTRON

Tiempo (Sem)	GS-7977 RBV SIN PEG		GS-7977 RBV 4 sem PEG		GS-7977 RBV 8 sem PEG[a]		GS-7977 RBV 12 semanas PEG[a]		GS-7977 SIN RBV SIN PEG	
	(Grupo 1)		(Grupos 2, 3, 4)						(Grupo 5)	
	n/N	%<LOD	n/N	%<LOD	n/N	%<LOD	n/N	%<LOD	n/N	%<LOD
0	0/10	0	0/9	0	0/10	0	0/11	0	10/0	0
4	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	10/10	100
8	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	10/10	100
12	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	10/10	100
SVR-4	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60
SVR-8	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60
SVR-12	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60
SVR-24	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60

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

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

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

La **Tabla 10** proporciona los valores medios de ARN de VHC (log_{10} UI/ml) para los pacientes con VHC GT2/GT3 sin tratamiento previo (N=10) durante el tiempo de tratamiento (12 semanas) hasta 12 semanas después del tratamiento (S24) para los pacientes que recibieron una combinación de 400 mg QD de GS-7977 y 1000/1200 mg BID (en base al peso) de RBV (Grupo 1). La **Tabla 10** también proporciona los valores medios de ARN de VHC (log_{10} UI/ml) para pacientes con VHC GT2/GT3 sin tratamiento previo (N=10) durante el tiempo de tratamiento (12 semanas) para pacientes que recibieron un régimen de 12 semanas de 400 mg QD de GS-7977 solamente (Grupo 5). Los términos "D1 (6 horas)" y "D1 (12 horas)" se refieren a las mediciones registradas realizadas a las 6 horas y a las 12 horas, respectivamente, el día 1 después de la dosificación del día 1. Los datos presentados en la **Tabla 10** también se ilustran en la Figura 1.

Tabla 10. Valores de ARN del VHC de los Grupos 1 y 5 de ELECTRON (log_{10}IU/ml)

Tiempo	ARN DE VHC (log_{10} IU/mL)	
	GS-7977 RBV (Grupo 1)	GS-7977 SIN RBV (Grupo 5)
T=0[a]	6.79	6.08
D1	6.67	5.74
D1 (6 hr)[b]	6.65	5.63
D1 (12 hr)[c]	5.86	4.98
D2	4.50	3.75
D3	3.41	2.62

(continuación)

Tiempo	ARN DE VHC (log_{10} IU/mL)	
	GS-7977 RBV (Grupo 1)	GS-7977 SIN RBV (Grupo 5)
W1	2.16	1.56
W2	1.36	1.22
W3	1.18	1.15
W4	1.15	1.15
W5	1.15	1.15
W6	1.15	1.15
W7	1.15	1.15
W8	1.15	1.15
W9	1.15	1.15
W10	1.15	1.15
W11	1.15	1.15
W12	1.15	1.15
W14	1.15	1.66
W16	1.15	2.95
W20	1.15	3.12
W24	1.15	3.17

[a]Valores de selección iniciales para pacientes
[b]Resultados del día 1 6 horas después de la dosificación
[c]Resultados del día 1 12 horas después de la dosificación

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

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

En la **Tabla 11** se resume un resumen de los resultados preliminares de los pacientes para las nueve cohortes informadas en su totalidad del ensayo ELECTRON con respecto al porcentaje de pacientes que tienen una cantidad de ARN del VHC por debajo de los límites de detección (LOD).

Tabla 11. Resultados de pacientes de los grupos 1-9 de ELECTRON

Tiempo (Sem)	Sin tratamiento previo de Genotipo 2/3				Genotipo 1 Respondedores nulos	Genotipo 1	Con tratamiento de Genotipo 2/3
	GS-7977 RBV SIN PEG 12 sem (Grupo 1) (N=10) n (%)	GS-7977 RBV PEG 12 sem (Grupos 2, 3, 4) (N = 30) n (%)	GS-7977 NORBV SIN PEG 12 semanas (Grupo 5) (N=10) n (%)	GS-7977 RBV PEG 8 semanas (Grupo 6) (N=10) n (%)	GS-7977 RBV SIN PEG 12 semanas (Grupo 7) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV SIN PEG 12 semanas (Grupo 8) (N = 25) n (%)	GS-7977 RBV SIN PEG 12 semanas (Grupo 9) (N = 25) n (%)
0	0	0	0	0	0	0	0
1	2 (20)	8 (27)	5 (50)	6 (60)	1 (10)	8 (32)	8 (32)
2	8 (80)	23 (77)	8 (80)	10 (100)	7 (70)	17 (68)	21 (84)
3	9 (90)	25 (83)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	22 (88)	25 (100)
4	10 (100)	30 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	25 (100)	25 (100)
8	10 (100)	30 (100)	10 (100)	N/A	10 (100)	25 (100)	25 (100)
12	10 (100)	30 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	25 (100)	25 (100)
SVR-4	10 (100)	30 (100)	6 (60)	10 (100)	1 (10)	22 (88)	19 (76)
SVR-12	10 (100)	30 (100)	6 (60)	10 (100)	1 (10)	21 (84)	17 (68)

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

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

Tratar a un sujeto infectado con VHC administrando una cantidad eficaz de GS-7977, ya sea solo o en combinación con una cantidad eficaz de RBV, significa que pueden evitarse los efectos secundarios asociados normalmente con el peginterferón. La **Tabla 12** presenta los eventos adversos informados en por lo menos el 15% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento para los Grupos 1-9 de ELECTRON.

Tabla 12. Eventos adversos de los grupos 1-9 de ELECTRON informados en por lo menos el 15% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento

Evento adverso	GS-7977 RBV SIN PEG 12 sem N = 70 (Grupos 1, 7, 8, 9)	GS-7977 PEG RBV 12 sem N = 30 (Grupos 2, 3, 4)	GS-7977 SIN RBV NO PEG 12 sem N = 10 (Grupo 5)	GS-7977 RBV PEG 8 sem N = 10 (Grupo 6)
≥1 AE: n (%)	69 (99)	30 (100)	10 (100)	10 (100)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	10 (14)	10 (33)	0	3 (30)
Anemia	3 (4)	5 (17)	0	3 (30)
Trastornos Gastrointestinales	32 (46)	17 (57)	8 (80)	7 (70)

(continuación)

Evento adverso	GS-7977 RBV SIN PEG 12 sem N = 70 (Grupos 1, 7, 8, 9)	GS-7977 PEG RBV 12 sem N = 30 (Grupos 2, 3, 4)	GS-7977 NO RBV SIN PEG 12 sem N = 10 (Grupo 5)	GS-7977 RBV PEG 8 sem N = 10
Nauseas	18 (26)	9 (30)	3 (30)	2 (20)
Diarrea	10 (14)	4 (13)	0	3 (30)
Dolor abdominal	1 (1)	1 (3)	0	2 (20)
Flatulencia	1 (1)	0	0	2 (20)
Trastornos generales y Afecciones del Sitio de Administración	43 (61)	22 (73)	8 (80)	10 (100)
Fatiga	27 (39)	11 (37)	3 (30)	7 (70)
Irritabilidad	8 (11)	5 (17)	1 (10)	2 (20)
Pirexia	1 (1)	4 (13)	0	5 (50)
Dolor	1 (1)	2 (7)	0	2 (20)
Escalofríos	0	2 (7)	0	2 (20)
Eritema en Sitio de Inyección	0	1 (3)	0	2 (20)
Dolor axilar	0	0	2 (20)	0
Infecciones e infestaciones	33 (47)	12 (40)	5 (50)	6(60)
Infección del tracto respiratorio superior	11 (16)	3 (10)	2 (20)	1 (10)
Trastornos del meta-bolismo y la nutrición	5 (7)	11 (37)	0	50 (50)
Apetito disminuido	4 (6)	5 (17)	0	50 (50)
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	23 (33)	19 (63)	2 (20)	7 (70)
Mialgia	10 (14)	9 (30)	1 (10)	4 (40)
Dolor de espalda	3 (4)	4 (13)	1 (10)	2 (20)
Artralgia	4 (6)	5 (17)	0	1 (10)
Trastornos del sistema nervioso central	40 (57)	26 (87)	9 (90)	7 (70)
Dolor de cabeza	28 (40)	24 (80)	8 (80)	6 (60)
Mareo	7 (10)	9 (30)	2 (20)	1 (10)
Mareo Postural	0	0	0	2 (20)
Trastornos psiquiátricos	26 (37)	23 (77)	6(60)	5 (50)
Insomnio	15 (21)	16 (53)	6(60)	1 (10)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	18 (26)	15 (50)	3 (30)	5(50)
Dolor Orofaríngeo	5 (7)	3 (10)	2 (20)	1 (10)
Disnea	2 (3)	5 (17)	0	1 (10)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	31 (44)	25 (83)	3 (30)	8 (80)
Erupción	16 (23)	9 (30)	1 (10)	5 (50)
Pruritos	4 (6)	8 (27)	0	2 (20)
Piel seca	7 (10)	5 (17)	0	2 (20)
Alopecia	0	5 (17)	0	1 (10)

Los datos de la **Tabla 12** revelan que se informaron tasas de incidencia más bajas (%) para una serie de tipos de eventos adversos para los regímenes de tratamiento que incluían la combinación de GS-7977 y ribavirina (Grupos 1, 7, 8, 9) en comparación con los regímenes de tratamiento que también implican peginterferón (Grupos 2, 3, 4). Por ejemplo, se informaron de tasas reducidas de los siguientes eventos adversos para los regímenes de tratamiento sin interferón que combinaban GS-7977 y ribavirina: trastornos de la sangre y del sistema linfático (incluida la anemia); dolor y escalofríos; trastornos del metabolismo y de la nutrición (incluyendo la disminución del apetito); trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (incluyendo mialgia, dolor de espalda y artralgia); trastornos del sistema nervioso (incluyendo dolor de cabeza y mareos); trastornos psiquiátricos (incluyendo el insomnio); trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (incluyendo la disnea); y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (incluyendo prurito, piel seca y alopecia).

Los datos de la **Tabla 13**, a continuación, revelan frecuencias reducidas de anomalías hematológicas de Grado 3 y Grado 4 para los Grupos 1,5, 7, 8 y 9 sin interferón en comparación con los Grupos 2, 3, 4 y 6 que recibieron regímenes de tratamiento que incluyen peginterferón:

Tabla 13. Anomalías hematológicas de grado 3/4 informadas en los grupos 1-9 de ELECTRON

Anomalías de laboratorio	GS-7977 RBV SIN PEG 12 sem (Grupo 1) (N=10) n (%)	GS-7977 RBV PEG 12 sem (Grupos 2, 3, 4) (N = 30) n (%)	GS-7977 SIN RBV NO PEG 12 semanas (Grupo 5) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV PEG 8 semanas (Grupo 6) (N=10) n (%)	GS-7977 RBV SIN PEG 12 semanas (Grupo 7) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV SIN PEG 12 semanas (Grupo 8) (N = 25) n (%)	GS-7977 RBV SIN PEG 12 semanas (Grupo 9) (N = 25) n (%)
Alanina aminotransferasa							
Grado 3	0	1 (3)	0	0	0	1 (4)	0
Hemoglobina							
Grado 3	0	1 (3)	0	1 (10)	1 (10)	0	0
Linfocitos							
Grado 3	0	3 (10)	0	0	0	0	0
Grado 4	0	0	1 (10)	0	0	1 (4)	0
Neutropenia							
Grado 3	0	5 (17)	0	2 (20)	0	0	0
Grado 4	0	5 (17)	0	0	0	0	0
Glóbulos blancos							
Grado 3	0	6 (20)	0	0	0	0	0
INR							
Grado 3	1 (10)	0	0	0	1 (10)	0	0

Los resultados adicionales, que no se muestran aquí, muestran una rápida normalización de los niveles de ALT en todos los pacientes de los grupos 1-5 de ELECTRON durante el período de tratamiento (12 semanas) y, en la medida de los datos disponibles, para los períodos posteriores al final del período de tratamiento.

Resistencia a GS-7977 en estudios clínicos humanos

Hasta la fecha, no se ha observado ningún avance virológico durante el tratamiento con GS-7977, lo que sugiere una alta barrera a la resistencia. En los estudios clínicos en humanos de Fase 2 de P7977-0221, PROTON, ELECTRON (Grupos 1-9) y ATOMIC de regímenes de tratamiento que implican GS-7977 solo o en combinación con ribavirina y/o peginterferón, 53 de 621 pacientes han experimentado una recaída viral después de cese del tratamiento que contiene GS-7977. La secuenciación poblacional de las muestras de recaída viral mostró que S282T se detectó en solo uno de los 53 pacientes, que era GT2b y recayó 4 semanas después de completar 12 semanas de monoterapia con GS-7977. La secuenciación profunda reveló 99% de S282T en este paciente GT2b en la recaída. El análisis fenotípico poblacional y clonal demostró que la muestra que contenía S282T de GT2b era de 8 a 13 veces menos susceptible a GS-7977 en comparación con el virus inicial correspondiente. Para los otros 52 pacientes que experimentaron recaída, la secuenciación profunda al inicio del estudio y la recaída no mostraron

S282T, y la población o secuenciación profunda no identificó ninguna mutación específica de NS5B en otros residuos asociada con la resistencia a GS-7977. (Ver también Svarovskaia et al., 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Poster 753, 11 de noviembre de 2012).

Lo anterior ilustra que GS-7977 tiene una barrera de alta resistencia. En particular, no se ha observado la mutación S282T en ningún paciente que reciba un régimen de tratamiento que combine GS-7977 y ribavirina.

Concordancia de SVR-4 con SVR-12 y SVR-24 para regímenes de tratamiento que combinan GS-7977 con ribavirina y opcionalmente peginterferón

Florian et al. han informado que SVR-12 y SVR-24 eran concordantes en una gran base de datos poblacional de ensayos clínicos del VHC, incluyendo ensayos que implican tratamiento de combinación de peginterferón/ribavirina y regímenes de tratamiento que combinan peginterferón, ribavirina y telaprevir o boceprevir, teniendo SVR-12 un valor predictivo positivo del 98% para SVR-24. (Florian et al., AASLD 2011, Abstract LB-28; ver también Martinot-Peignoux et al., Hepatology (2010) 51(4):1122-1126).

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

Lo anterior sugiere que los datos de SVR presentados en la presente pueden tener un valor predictivo para las tasas de SVR a más largo plazo incluyendo SVR-24, SVR-36 y SVR-48.

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

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

Además, los grupos de tratamiento en el ensayo ELECTRON que recibieron GS-7977 en combinación con ribavirina, en comparación con los grupos de tratamiento que también recibieron peginterferón, informaron de una reducción de la incidencia de efectos secundarios, lo que sugiere que el tratamiento sin interferón con una combinación de GS-7977 y ribavirina puede ofrecer ventajas sobre los regímenes de tratamiento con peginterferón.

Aún más, los resultados in vitro que muestran que los replicones del VHC con la mutación S282T, que muestran una susceptibilidad reducida a GS-7977, muestran una susceptibilidad aumentada a la ribavirina, sugieren que la combinación de GS-7977 y ribavirina puede proporcionar un régimen de tratamiento que resulta en tasas reducidas de resistencia en comparación con la monoterapia con GS-7977. Hasta el momento, no se ha observado la mutación S282T en un paciente que recibe la terapia de combinación de GS-7977 y ribavirina, en comparación con la observación de la mutación en un paciente que recibe monoterapia de GS-7977.

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

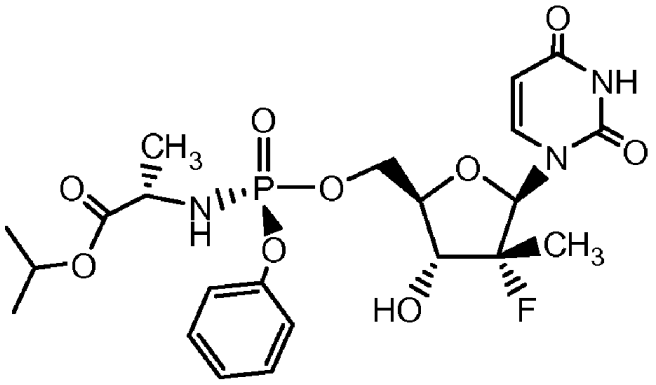
La descripción anterior de la presente invención proporciona una ilustración y descripción, pero no se pretende que sea exhaustiva ni limite la invención a la divulgación precisa. Son posibles modificaciones y

variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores o pueden adquirirse mediante la puesta en práctica de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

a) de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 35% p/p de GS-7977 cristalino que tiene la estructura



;

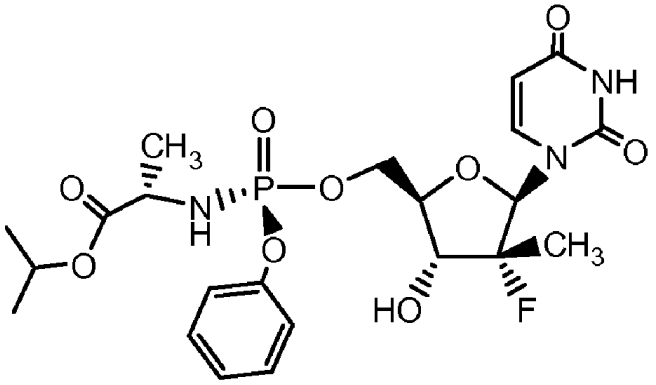
y
b) un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende:

i) aproximadamente el 30% p/p de manitol y aproximadamente el 30% p/p de celulosa microcristalina;
ii) aproximadamente el 5% p/p de croscarmelosa sódica;
iii) aproximadamente el 0,5% de dióxido de silicio coloidal; y
iv) aproximadamente el 1,5% p/p de estearato de magnesio,

en donde el GS-7977 cristalino tiene reflexiones 2θ de XRPD (º) a aproximadamente: 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 y 23,3

2. Una forma de dosificación unitaria que comprende:

a) aproximadamente 400 mg de GS-7977 cristalino que tiene la estructura



;

y
b) un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende:

i) de aproximadamente 660 mg a aproximadamente 780 mg de un diluyente;
ii) de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg de un disgregante;
iii) de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 9 mg de un deslizante; y
(iv) de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 21 mg de un lubricante,

en donde el GS-7977 cristalino tiene reflexiones 2θ de XRPD (º) a aproximadamente: 6,1, 8,2, 10,4, 12,7, 17,2, 17,7, 18,0, 18,8, 19,4, 19,8, 20,1, 20,8, 21,8 y 23,3

3. Una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el diluyente se selecciona del grupo que consiste de fosfato dicálcico, celulosa, azúcares comprimibles, fosfato cálcico dibásico deshidratado,

lactosa, manitol, celulosa microcristalina, almidón, fosfato cálcico tribásico y combinaciones de los mismos.

4. Una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el diluyente se selecciona del grupo que consiste de manitol, celulosa microcristalina, y combinaciones de los mismos.

5. Una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el disgregante se selecciona del grupo que consiste de croscarmelosa sódica, crospovidona, celulosa microcristalina, almidón de maíz modificado, povidona, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico y combinaciones de los mismos.

6. Una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el disgregante es croscarmelosa sódica.

7. Una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el deslizante se selecciona del grupo que consiste de dióxido de silicio coloidal, talco, almidón, derivados del almidón y combinaciones de los mismos.

8. Una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el deslizante es dióxido de sodio coloidal.

9. Una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el lubricante se selecciona del grupo que consiste de estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco y combinaciones de los mismos.

10. Una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende además un agente de recubrimiento.

12. Una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la forma de dosificación unitaria comprende:

a) aproximadamente 400 mg de GS-7977 cristalino;
b) aproximadamente 360 mg de manitol y aproximadamente 356 mg de celulosa microcristalina;
c) aproximadamente 60 mg de croscarmelosa sódica;
d) aproximadamente 6 mg de dióxido de silicio coloidal; y
e) aproximadamente 18 mg de estearato de magnesio.

13. Una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la forma de dosificación unitaria comprende una cápsula o un comprimido.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o una forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en un humano.

15. Una composición farmacéutica para el uso o una forma de dosificación unitaria para el uso de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso en combinación con ribavirina.

16. Una composición farmacéutica para el uso o una forma de dosificación unitaria para el uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el uso en combinación con ribavirina es como parte de un régimen de tratamiento sin interferón.

17. Una composición farmacéutica para el uso o una forma de dosificación unitaria para el uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el virus de la hepatitis C es el genotipo 1, 2, 3, 4del VHC o cualquier combinación de los mismos.

18. Una composición farmacéutica para el uso o una forma de dosificación unitaria para el uso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde el virus de la hepatitis C es el genotipo 4 del VHC.

FIG. 1

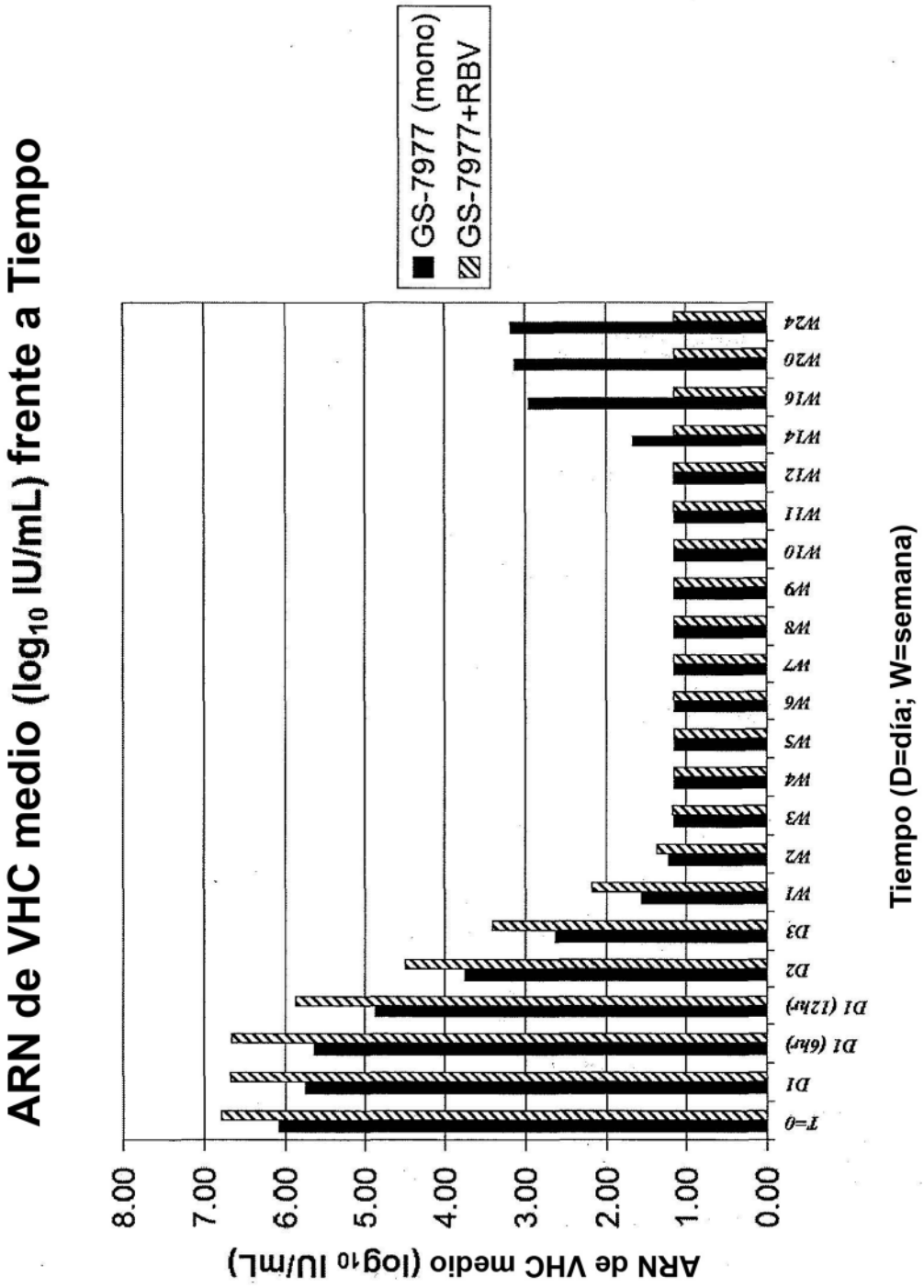

ARN de VHC medio (log10 IU/mL) frente a Tiempo
GS-7977 (mono)
GS-7977+RBV
ARN de VHC medio (log10 IU/mL)
8.00
7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
T=0
D1
D1 (6hr)
D1 (12hr)
D2
D3
W1
W2
W3
W4
W5
W6
W7
W8
W9
W10
W11
W12
W14
W16
W20
W24
Tiempo (D=día; W=semana)

FIG. 2

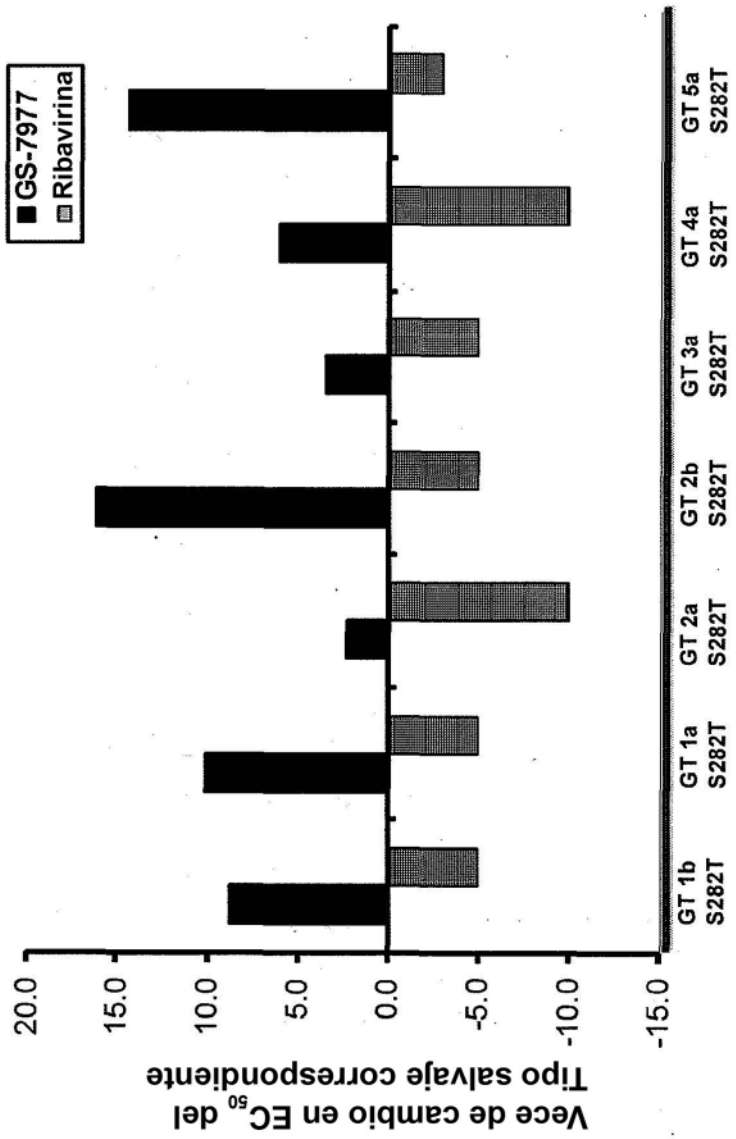
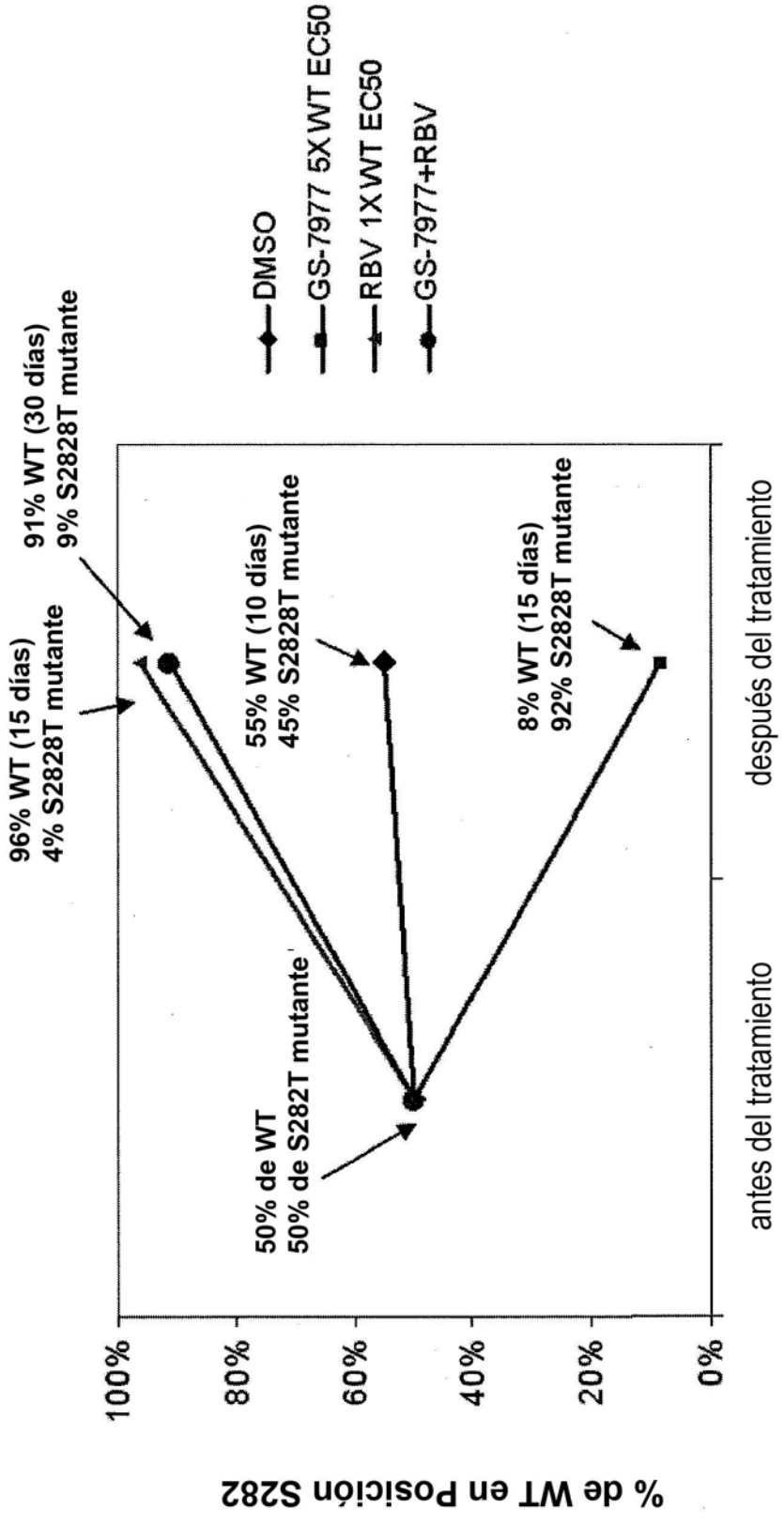

GS-7977
Ribavirina
Vece de cambio en EC50 del
Tipo salvaje correspondiente
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
-5.0
-10.0
-15.0
GT 1b S282T
GT 1a S282T
GT 2a S282T
GT 2b S282T
GT 3a S282T
GT 4a S282T
GT 5a S282T

FIG. 3


% de WT en Posición S282
100%
80%
60%
40%
20%
0%
antes del tratamiento
después del tratamiento
96% WT (15 días)
4% S2828T mutante
91% WT (30 días)
9% S2828T mutante
50% de WT
50% de S282T mutante
55% WT (10 días)
45% S2828T mutante
8% WT (15 días)
92% S2828T mutante
DMSO
GS-7977 5X WT EC50
RBV 1X WT EC50
GS-7977+RBV