

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 030482

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2018.08.31

(21) Номер заявки

201591701

(22) Дата подачи заявки

2014.03.14

(51) Int. Cl. A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ И РИБАВИРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С HCV

(31) 61/783,437

(72) Изобретатель:

(32) 2013.03.14

Бернштейн Барри М., Дутта Сандип,

(33) US

Лю Вэй, Подсадеки Томас Дж.,

(43) 2016.02.29

Кэмпбелл Эндрю Л., Менон Раджив

(86) PCT/US2014/027556

М., Лин Чих-Вэй, Ван Тяньли, Ани

(87) WO 2014/152635 2014.09.25

Валид М. (US)

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЭББВИ ИНК. (US)

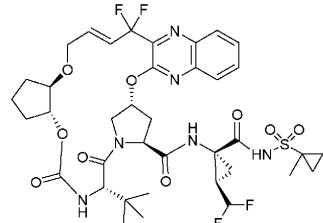
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

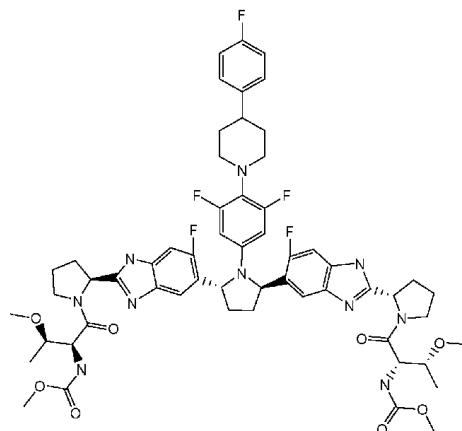
(56) US-A1-2012070416

US-A1-2012004196

(57) Данное изобретение относится к способу лечения вирусного гепатита С (HCV), включающему введение пациенту с HCV двух противовирусных препаратов прямого действия (DAA) и рибавирина, в котором указанному пациенту не вводят интерферон, и указанное лечение продолжается в течение 12 недель, и в котором указанные два DAA представляют собой соединение 1



или его фармацевтически приемлемую соль и соединение 2



или его фармацевтически приемлемую соль.

030482

B1

B1

030482

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 61/783376, поданной 14 марта 2013 г., которая полностью включена в настоящее описание путем ссылки.

Область изобретения

Данное изобретение относится к безинтерфероновому лечению вируса гепатита С (HCV).

Предпосылки создания изобретения

HCV представляет собой РНК-содержащий вирус, относящийся к роду Hepacivirus в семействе Flaviviridae. Заключенный в конверт вирион HCV содержит геном из одноцепочечной положительной (+) РНК, кодирующей все известные вирусные белки в одной непрерывной открытой рамке считывания. Открытая рамка считывания включает приблизительно 9500 нуклеотидов и кодирует один крупный полипротеин из примерно 3000 аминокислот. Полипротеин содержит белок ядра, белки оболочки E1 и E2, связанный с мембранный белок p7 и неструктурные белки NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B.

Хроническая инфекция HCV связана с прогрессирующей патологией печени, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Лечение хронического гепатита С может осуществляться пэгинтерфероном-альфа в комбинации с рибавирином. Однако остаются существенные ограничения в эффективности и переносимости, поскольку многие пациенты страдают от побочных эффектов, а удаление вируса из организма часто бывает неполным. Поэтому существует потребность в новых терапевтических способах лечения HCV-инфекции.

Краткое изложение сущности изобретения

Один аспект настоящего изобретения относится к способам лечения инфекции вирусного гепатита С (HCV-инфекции) у пациента, нуждающегося в таком лечении. Способы включают введение субъекту по меньшей мере двух противовирусных препаратов прямого действия (DAA) и рибавирина на протяжении не более чем 12 недель или другого интервала, указанного в данном документе. По меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Предпочтительно, чтобы продолжительность лечения составляла 12 недель.

Продолжительность лечения также может составлять, например, не более 8 недель. Предпочтительно два или несколько DAA вводили в количествах, эффективных для обеспечения устойчивого вирусологического ответа (SVR) или достижения другого желаемого критерия эффективности у субъекта. Субъекту также не вводят интерферон в течение курса лечения. Иными словами, эти способы исключают введение субъекту интерферона, тем самым позволяя избежать побочных эффектов, связанных с интерфероном.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения популяции субъектов, имеющих HCV-инфекцию. Способы включают введение субъектам по меньшей мере двух DAA и рибавирина на протяжении не более 12 недель. По меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Предпочтительно, чтобы по меньшей мере два DAA вводили субъектам в количествах, эффективных для достижения SVR или другого критерия эффективности по меньшей мере примерно у 70% популяции, предпочтительно по меньшей мере примерно у 80% популяции или более предпочтительно по меньшей мере примерно у 90% популяции.

В любом описанном в данном документе способе по меньшей мере два DAA включают (a) соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль. По меньшей мере два DAA могут также необязательно включать другой анти-HCV агент. Другой дополнительный анти-HCV агент может быть выбран из протеазных ингибиторов, нуклеозидных или нуклеотидных полимеразных ингибиторов, ненуклеозидных полимеразных ингибиторов, ингибиторов NS3B, ингибиторов NS4A, ингибиторов NS5A, ингибиторов NS5B, циклофилиновых ингибиторов или их комбинаций. Например, в некоторых вариантах осуществления DAA, используемые в способе по настоящему изобретению, содержат или состоят из (a) соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и (b) соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли. В качестве другого примера DAA, используемые в способе по настоящему изобретению, содержат или состоят из (a) соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, (b) соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли и (c) ингибитора полимеразы HCV, где указанный ингибитор полимеразы HCV может представлять собой нуклеотидный или нуклеозидный полимеразный ингибитор или ненуклеозидный или ненуклеотидный полимеразный ингибитор.

Неограничивающие примеры других необязательных анти-HCV агентов включают PSI-7977 (софосбутивир), PSI-938, BMS-790052 (даклатаасвир), BMS-650032 (асунапревир), BMS-791325, GS-5885 (ледипасвир), GS-9451 (тегобувир), GS-9190, GS-9256, BI-201335, BI-27127, телапревир, VX-222, TMC-435 (симеправир), MK-5172, MK-7009 (ванипревир), данопревир, R7128 (мерицитабин) и любую их комбинацию.

В любом способе, описанном в настоящем документе, DAA можно вводить в соответствии с любыми эффективными схемами и/или частотой дозирования, например, их можно вводить ежедневно. Каждый DAA можно вводить либо отдельно, либо в комбинации, и каждый DAA можно вводить один раз в день, два раза в день или три раза в день. Предпочтительно вводить соединение 1 (или его фармацевти-

чески приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) один раз в день.

Предпочтительно вводить соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) в количестве от 100 до 600 мг один раз в день, а соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводить в количестве от 50 до 500 мг один раз в день. Более предпочтительно вводить соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) в количестве от 200 до 600 мг один раз в день, а соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводить в количестве от 100 до 500 мг один раз в день. Особенno предпочтительно вводить соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) в количестве от 400 до 600 мг один раз в день, а соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводить в количестве от 100 до 500 мг один раз в день. Например, соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить в количестве 400 мг один раз в день, а соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) в количестве 120 мг один раз в день. В качестве еще одного примера соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить в количестве 400 мг один раз в день, а соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) - в количестве 240 мг один раз в день.

В еще одном аспекте настоящеe изобретение относится к комбинации соединения 1 (или его фармацевтически приемлемой соли) и соединения 2 (или его фармацевтически приемлемой соли) совместно с рибавирином для применения для лечения HCV-инфекции. Лечение включает введение DAA и рибавирина субъекту, инфицированному HCV. Продолжительность схемы лечения составляет не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12 недель). Предпочтительно, чтобы продолжительность схемы лечения составляла 12 недель. Лечение не включает в себя введение интерферона. Соединение 1 (или его соль) и соединение 2 (или его соль) можно вводить одновременно или последовательно. Предпочтительно, чтобы соединение 1 (или его соль) и соединение 2 (или его соль) можно было вводить один раз в день. В качестве еще одного неограничивающего примера пациентом является еще не получавший лечение против HCV пациент, получавший лечение против HCV пациент, не отвечающий на интерферон (например, не дающий клинического ответа) пациент или пациент, не являющийся кандидатом на лечение интерфероном. В контексте настоящей заявки не отвечающие на интерферон пациенты включают пациентов, дающих частичный ответ на интерферон, и пациентов с рецидивом после лечения интерфероном (см. GUIDANCE FOR INDUSTRY - CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION: DEVELOPING DIRECT -ACTING ANTIVIRAL AGENTS FOR TREATMENT (FDA, сентябрь 2010 г., черновой вариант инструкции)) для описания пациентов, вообще еще не получавших лечение, дающих частичный ответ, дающих ответ, но с повторным возникновением заболевания (то есть рецидивом) и не дающих клинического ответа пациентов. Не отвечающие на интерферон пациенты также включают пациентов без клинического ответа. В одном примере данного аспекта изобретения лечение длится в течение 12 недель, и субъектом, получающим лечение, является еще не получавший лечение пациент, инфицированный HCV с генотипом 1. В еще одном примере лечение длится в течение 12 недель, и субъектом, получающим лечение, является еще не получавший лечение пациент, инфицированный HCV с генотипом 3. В еще одном примере лечение длится в течение 12 недель, и субъектом, получающим лечение, является не отвечающий на лечение субъект (например, не дающий клинического ответа), инфицированный HCV с генотипом 1. В еще одном примере лечение длится в течение 12 недель, и субъектом, получающим лечение, является не отвечающий на лечение субъект (например, не дающий клинического ответа), инфицированный HCV с генотипом 3.

Схема лечения по настоящему изобретению в общем представляет собой полную схему лечения, т.е. не предполагает никакой последующей схемы с интерфероном. Таким образом, способ лечения или применение, описанные в данном документе, в общем не включают какого-либо последующего лечения интерфероном.

Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения очевидны из подробного описания, которое следует ниже. Однако следует понимать, что подробное описание, показывающее предпочтительные варианты осуществления изобретения, приведено только в качестве иллюстрации, а не ограничения. Различные изменения и модификации в пределах объема настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники из подробного описания.

Краткое описание чертежей

Чертежи приведены в качестве иллюстрации, а не ограничения.

На фиг. 1 показаны прогнозируемые медианные SVR в процентах и 90%-ный доверительный интервал SVR для безинтерфероновых 2-DAA схем, включающих применение соединения 1 (400 мг один раз в день) и соединения 2 (120 мг один раз в день) для лечения ранее не получавших лечения субъектов, инфицированных HCV с генотипом 1.

На фиг. 2 проиллюстрированы прогнозируемые медианные SVR в процентах и 90%-ный доверительный интервал SVR для безинтерфероновых 2-DAA схем, включающих применение соединения 1 (400 мг один раз в день) и соединения 2 (60 мг один раз в день) для лечения ранее не получавших лечения субъектов, инфицированных HCV с генотипом 1.

На фиг. 3 отражены прогнозируемые медианные SVR в процентах и 90%-ный доверительный интервал SVR для безинтерфероновых 2-DAA схем, включающих применение соединения 1 (600 мг один раз в день) и соединения 2 (480 мг один раз в день) для лечения ранее не получавших лечения субъектов,

инфицированных HCV с генотипом 1.

На фиг. 4 показаны прогнозируемые медианные SVR в процентах и 90%-ный доверительный интервал SVR для безинтерфероновых 2-DAA схем, включающих применение соединения 1 (400 мг один раз в день) и соединения 2 (120 мг один раз в день) для лечения ранее не получавших лечения субъектов, инфицированных HCV с генотипом 3.

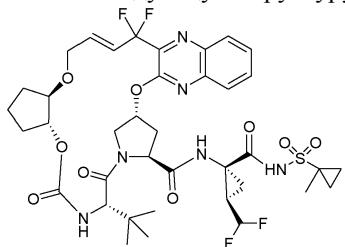
На фиг. 5 проиллюстрированы прогнозируемые медианные SVR в процентах и 90%-ный доверительный интервал SVR для безинтерфероновых 2-DAA схем, включающих применение соединения 1 (400 мг один раз в день) и соединения 2 (60 мг один раз в день) для лечения ранее не получавших лечения субъектов, инфицированных HCV с генотипом 3.

На фиг. 6 показаны прогнозируемые медианные SVR в процентах и 90%-ный доверительный интервал SVR для безинтерфероновых 2-DAA схем, включающих применение соединения 1 (600 мг один раз в день) и соединения 2 (480 мг один раз в день) для лечения ранее не получавших лечения субъектов, инфицированных HCV с генотипом 3.

На фиг. 7 представлен синергетический эффект комбинации соединения 1 и соединения 2 на ингибирование HCV *in vitro*.

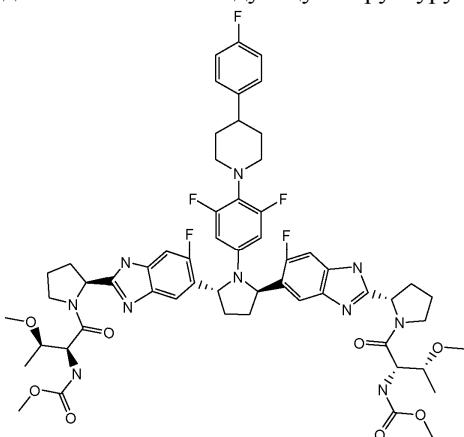
Подробное описание изобретения

Способы по настоящему изобретению включают введение соединения 1 (или его фармацевтически приемлемой соли) и соединения 2 (или его фармацевтически приемлемой соли) и рибавирина нуждающегося в этом субъекту. Соединение 1 имеет следующую структуру:



Соединение 1

Соединение 1 является сильным ингибитором протеазы HCV и описано в публикация патентной заявки США № 2012/0070416. Соединение 2 имеет следующую структуру:



Соединение 2

Соединение 2 является сильным ингибитором NS5A и описано в публикация патентной заявки США № 2012/0220562.

Текущий стандарт оказания медицинской помощи (SOC) для лечения HCV включает в себя курс лечения интерфероном, например пегилированным интерфероном (например, пэгилированным интерфероном-альфа-2a или пегилированным интерфероном-альфа-2b, таким как PEGASYS от Roche или PEGINTRON от Schering-Plough) и противовирусным препаратом рибавирин (например, COPEGUS от Roche, REBETOL от Schering-Plough или RIBASPHERE от Three Rivers Pharmaceuticals). Лечение часто длится в течение 24-48 недель в зависимости от генотипа вируса гепатита С. Другие интерфероновые препараты включают, но не ограничиваются ими, интерферон-альфа-2a (например, Roferon-A от Roche), интерферон-альфа-2b (например, Intron-A от Schering-Plough) и интерферон альфакон-1 (консенсусный интерферон) (например, Infergen от Valeant).

Лечение интерфероном может отрицательно влиять на физическое состояние и в некоторых случаях может привести к временной нетрудоспособности. У значительной доли пациентов наблюдается набор побочных эффектов, начиная от "гриппоподобного" синдрома (являющегося наиболее распространенным, испытываемым в течение нескольких дней после еженедельных инъекций интерферона) и до тяже-

лых побочных эффектов, включающих анемию, сердечно-сосудистые заболевания и психиатрические проблемы, такие как суицид или суицидальные мысли. Последние усугубляются общим физиологическим стрессом, испытываемым пациентами.

Способы по настоящему изобретению обеспечивают эффективное лечение HCV-инфекции без использования интерферона и в течение более короткого периода времени, например и без ограничения, при продолжительности лечения не более 12 недель, в качестве альтернативы не более 11 недель, в качестве альтернативы не более 10 недель, в качестве альтернативы не более 9 недель, в качестве альтернативы не более 8 недель, в качестве альтернативы не более 7 недель, в качестве альтернативы не более 6 недель, в качестве альтернативы не более 5 недель, в качестве альтернативы не более 4 недель или в качестве альтернативы не более 3 недель.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения HCV-инфекции у субъекта, включающим введение субъекту по меньшей мере двух DAA и рибавирина в отсутствие интерферона на протяжении не более 12 недель, в качестве альтернативы не более 8 недель. Иными словами способы исключают интерферон. По меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль), которые могут быть введены совместно или могут быть введены по отдельности или независимо друг от друга с такой же или различной частотой введения. Предпочтительно, чтобы по меньшей мере два DAA вводили один раз в день. Они также могут быть введены, например, в два раза в день или три раза в день.

Различные критерии могут быть использованы для выражения эффективности способа по настоящему изобретению. Одним из таких критериев является SVR, который в контексте настоящего изобретения означает, что вирус не обнаруживается в конце лечения и в течение по меньшей мере 8 недель после окончания лечения (SVR8); предпочтительно вирус не обнаруживается в конце лечения и в течение по меньшей мере 12 недель после окончания лечения (SVR12); более предпочтительно вирус не обнаруживается в конце лечения в течение и по меньшей мере 16 недель после окончания лечения (SVR16) и наиболее предпочтительно вирус не обнаруживается в конце лечения и в течение по меньшей мере 24 недель после окончания лечения (SVR24). SVR24 часто рассматривается как функциональное определение лечения; и высокий уровень SVR в интервале менее 24 недель после лечения (например, SVR8 или SVR12) может предсказывать высокий уровень SVR24.

В некоторых вариантах осуществления схема лечения по изобретению включает лечение популяции субъектов, имеющих HCV-инфекцию (например, лечение субъектов, ранее не получавших лечение), и схема лечения включает введение субъектам по меньшей мере двух DAA и рибавирина на протяжении не более 12 недель или в течение другого срока, раскрытое в данном документе, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и вводятся субъектам в количествах, эффективных для обеспечения SVR (например, SVR12 или SVR24), по меньшей мере примерно у 70% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 75% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 80% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 85% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 90% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 95% популяции, в альтернативном варианте примерно у 100% популяции. В некоторых вариантах осуществления схема лечения по изобретению включает лечение популяции получавших IFN субъектов (например, не отвечающих на интерферон), имеющих HCV-инфекцию, и указанный способ включает введение по меньшей мере двух DAA и рибавирина субъектам на протяжении не более 12 недель или в течение другого срока, раскрытое в данном документе, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и вводятся субъектам в количествах, эффективных для обеспечения SVR (например, SVR12 или SVR24), по меньшей мере примерно у 50% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 55% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 60% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 65% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 70% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 75% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 80% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 85% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 90% популяции, в альтернативном варианте по меньшей мере примерно у 95% популяции или в альтернативном варианте примерно у 100% популяции.

Неожиданным оказалось, что безинтерфероновый способ лечения с помощью комбинации соединения 1 (или его фармацевтически приемлемой соли) и соединения 2 (или его фармацевтически приемлемой соли) и рибавирина на протяжении не более 12 недель позволял достигнуть значительного SVR.

Соответственно в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту рибавирина и эффективного количества комбинации по меньшей мере двух DAA, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 8 недель и не включает введение никакого интерферона. DAA можно вводить примерно с одинаковой или с разной частотой введения. Пациентом, который получает лечение,

может быть: ранее не получавший лечение пациент; получавший лечение пациент, включая, но не ограничиваясь этим, пациента с рецидивом, пациента с частичным ответом на интерферон, пациента, не отвечающего на интерферон, или пациента, не дающего клинического ответа; либо пациент, который не в состоянии принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, например, и без ограничения, HCV с генотипом 1, таким как HCV с генотипом 1a или HCV с генотипом 1b; или HCV с генотипом 2 или 3; или HCV с генотипом 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом методики также может быть эффективным против HCV с другими генотипами. DAA можно вводить примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли) по меньшей мере два DAA могут также включать один или несколько дополнительных DAA, выбранных, например, из ингибиторов протеазы HCV, ингибиторов полимеразы HCV или ингибиторов HCV NS5A. Неограничивающие примеры таких дополнительных DAA включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту рибавирина и эффективного количества комбинации по меньшей мере двух DAA, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 7 недель и не включает введение никакого интерферона. DAA можно вводить примерно с одинаковой или разной частотой введения. Пациентом, который получает лечение, может быть: ранее не получавший лечение пациент; получавший лечение пациент, включая, но не ограничиваясь этим, пациента с рецидивом, пациента с частичным ответом на интерферон, пациента, не отвечающего на интерферон, или пациента, не дающего клинического ответа; либо пациент, который не в состоянии принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, например и без ограничения, HCV с генотипом 1, таким как HCV с генотипом 1a или HCV с генотипом 1b; или HCV с генотипом 2 или 3; или HCV с генотипом 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом методики также может быть эффективным против HCV с другими генотипами. DAA можно вводить примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли) по меньшей мере два DAA могут также включать один или несколько дополнительных DAA, выбранных, например, из ингибиторов протеазы HCV, ингибиторов полимеразы HCV или ингибиторов HCV NS5A. Неограничивающие примеры таких дополнительных DAA включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту рибавирина и эффективного количества комбинации по меньшей мере двух DAA, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 6 недель и не включает введение никакого интерферона. DAA можно вводить примерно с одинаковой или разной частотой введения. Пациентом, который получает лечение, может быть ранее не получавший лечение пациент; получавший лечение пациент, включая, но не ограничиваясь этим, пациента с рецидивом, пациента с частичным ответом на интерферон, пациента, не отвечающего на интерферон, или пациента, не дающего клинического ответа; либо пациент, который не в состоянии принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, например и без ограничения, HCV с генотипом 1, таким как HCV с генотипом 1a или HCV с генотипом 1b; или HCV с генотипом 2 или 3; или HCV с генотипом 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом методики также может быть эффективным против HCV с другими генотипами. DAA можно вводить примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли) по меньшей мере два DAA могут также включать один или несколько дополнительных DAA, выбранных, например, из ингибиторов протеазы HCV, ингибиторов полимеразы HCV или ингибиторов HCV NS5A. Неограничивающие примеры таких дополнительных DAA включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту рибавирина и эффективного количества комбинации по меньшей мере двух DAA, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 5 недель и не включает введение никакого интерферона. DAA можно вводить примерно с одинаковой или разной частотой введения. Пациентом, который получает лечение, может быть ранее не получавший лечение пациент; получавший лечение пациент, включая, но не ограничиваясь этим, пациента с рецидивом, пациента с частичным ответом на интерферон, пациента, не отвечающего на интерферон, или пациента, не дающего клинического ответа; либо пациент, который не в состоянии принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, например и без ограничения, HCV с генотипом 1, таким как HCV с генотипом 1a или HCV с генотипом 1b; или HCV с генотипом 2 или 3; или HCV с генотипом 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом методики также может быть эффективным против HCV с другими генотипами. DAA можно вводить примерно в одно и то же время или в разное время. В

дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли) по меньшей мере два DAA могут также включать один или несколько дополнительных DAA, выбранных, например, из ингибиторов протеазы HCV, ингибиторов полимеразы HCV или ингибиторов HCV NS5A. Неограничивающие примеры таких дополнительных DAA включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту рибавирина и эффективного количества комбинации по меньшей мере двух DAA, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 4 недели и не включает введение никакого интерферона. DAA можно вводить примерно с одинаковой или разной частотой введения. Пациентом, который получает лечение, может быть ранее не получавший лечение пациент; получавший лечение пациент, включая, но не ограничиваясь этим, пациента с рецидивом, пациента с частичным ответом на интерферон, пациента, не отвечающего на интерферон, или пациента, не дающего клинического ответа; либо пациент, который не в состоянии принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, например и без ограничения, HCV с генотипом 1, таким как HCV с генотипом 1a или HCV с генотипом 1b; или HCV с генотипом 2 или 3; или HCV с генотипом 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом методики также может быть эффективным против HCV с другими генотипами. DAA можно вводить примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли) по меньшей мере два DAA могут также включать один или несколько дополнительных DAA, выбранных, например, из ингибиторов протеазы HCV, ингибиторов полимеразы HCV или ингибиторов HCV NS5A. Неограничивающие примеры таких дополнительных DAA включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту рибавирина и эффективного количества комбинации по меньшей мере двух DAA, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 3 недели и не включает введение никакого интерферона. DAA можно вводить примерно с одинаковой или разной частотой введения. Пациентом, который получает лечение, может быть ранее не получавший лечение пациент; получавший лечение пациент, включая, но не ограничиваясь этим, пациента с рецидивом, пациента с частичным ответом на интерферон, пациента, не отвечающего на интерферон, или пациента, не дающего клинического ответа; либо пациент, который не в состоянии принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, например и без ограничения, HCV с генотипом 1, таким как HCV с генотипом 1a или HCV с генотипом 1b; или HCV с генотипом 2 или 3; или HCV с генотипом 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом методики также может быть эффективным против HCV с другими генотипами. DAA можно вводить примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли) по меньшей мере два DAA могут также включать один или несколько дополнительных DAA, выбранных, например, из ингибиторов протеазы HCV, ингибиторов полимеразы HCV или ингибиторов HCV NS5A. Неограничивающие примеры таких дополнительных DAA включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту рибавирина и эффективного количества комбинации по меньшей мере двух DAA, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 24 недели и не включает введение никакого интерферона. DAA можно вводить примерно с одинаковой или разной частотой введения. Пациентом, который получает лечение, может быть ранее не получавший лечение пациент; получавший лечение пациент, включая, но не ограничиваясь этим, пациента с рецидивом, пациента с частичным ответом на интерферон, пациента, не отвечающего на интерферон, или пациента, не дающего клинического ответа; либо пациент, который не в состоянии принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, например, и без ограничения, HCV с генотипом 1, таким как HCV с генотипом 1a или HCV с генотипом 1b; или HCV с генотипом 2 или 3; или HCV с генотипом 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом методики также может быть эффективным против HCV с другими генотипами. DAA можно вводить примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли) по меньшей мере два DAA могут также включать один или несколько дополнительных DAA, выбранных, например, из ингибиторов протеазы HCV, ингибиторов полимеразы HCV или ингибиторов HCV NS5A. Неограничивающие примеры таких дополнительных DAA включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту рибавирина и эффективного количества комбинации по меньшей мере двух DAA, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацев-

тически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается от 13 до 23 недель (например, продолжительность лечения выбирают из 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 недель) и не включает введение никакого интерферона. DAA можно вводить примерно с одинаковой или разной частотой введения. Пациентом, который получает лечение, может быть: ранее не получавший лечение пациент; получавший лечение пациент, включая, но не ограничиваясь этим, пациента с рецидивом, пациента с частичным ответом на интерферон, пациента, не отвечающего на интерферон, или пациента, не дающего клинического ответа; либо пациент, который не в состоянии принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, например и без ограничения, HCV с генотипом 1, таким как HCV с генотипом 1a или HCV с генотипом 1b; или HCV с генотипом 2 или 3; или HCV с генотипом 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом методики также может быть эффективным против HCV с другими генотипами. DAA можно вводить примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли) по меньшей мере два DAA могут также включать один или несколько дополнительных DAA, выбранных, например, из ингибиторов протеазы HCV, ингибиторов полимеразы HCV или ингибиторов HCV NS5A. Неограничивающие примеры таких дополнительных DAA включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту рибавирина и эффективного количества комбинации по меньшей мере двух DAA, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 12 недель и не включает введение никакого интерферона. DAA можно вводить примерно с одинаковой или разной частотой введения. Пациентом, который получает лечение, может быть ранее не получавший лечение пациент; получавший лечение пациент, включая, но не ограничиваясь этим, пациента с рецидивом, пациента с частичным ответом на интерферон, пациента, не отвечающего на интерферон, или пациента, не дающего клинического ответа; либо пациент, который не в состоянии принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, например, и без ограничения, HCV с генотипом 1, таким как HCV с генотипом 1a или HCV с генотипом 1b; или HCV с генотипом 2 или 3; или HCV с генотипом 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом методики также может быть эффективным против HCV с другими генотипами. DAA можно вводить примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли) по меньшей мере два DAA могут также включать один или несколько дополнительных DAA, выбранных, например, из ингибиторов протеазы HCV, ингибиторов полимеразы HCV или ингибиторов HCV NS5A. Неограничивающие примеры таких дополнительных DAA включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир. В контексте данной заявки ингибитор полимеразы HCV может представлять собой нуклеозидный полимеразный ингибитор, нуклеотидный полимеразный ингибитор, ненуклеозидный полимеразный ингибитор или ненуклеотидный полимеразный ингибитор.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту рибавирина и эффективного количества комбинации по меньшей мере двух DAA, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 11 недель и не включает введение никакого интерферона. DAA можно вводить примерно с одинаковой или разной частотой введения. Пациентом, который получает лечение, может быть ранее не получавший лечение пациент; получавший лечение пациент, включая, но не ограничиваясь этим, пациента с рецидивом, пациента с частичным ответом на интерферон, пациента, не отвечающего на интерферон, или пациента, не дающего клинического ответа; либо пациент, который не в состоянии принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, например и без ограничения, HCV с генотипом 1, таким как HCV с генотипом 1a или HCV с генотипом 1b; или HCV с генотипом 2 или 3; или HCV с генотипом 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом методики также может быть эффективным против HCV с другими генотипами. DAA можно вводить примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли) по меньшей мере два DAA могут также включать один или несколько дополнительных DAA, выбранных, например, из ингибиторов протеазы HCV, ингибиторов полимеразы HCV или ингибиторов HCV NS5A. Неограничивающие примеры таких дополнительных DAA включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту рибавирина и эффективного количества комбинации по меньшей мере двух DAA, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 10 недель и не включает введение никакого интерферона. DAA можно вводить примерно с одинаковой или разной частотой введения. Пациентом, который получает лечение, может быть ранее не

получавший лечение пациент; получавший лечение пациент, включая, но не ограничиваясь этим, пациента с рецидивом, пациента с частичным ответом на интерферон, пациента, не отвечающего на интерферон, или пациента, не дающего клинического ответа; либо пациент, который не в состоянии принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, например и без ограничения, HCV с генотипом 1, таким как HCV с генотипом 1a или HCV с генотипом 1b; или HCV с генотипом 2 или 3; или HCV с генотипом 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом методики также может быть эффективным против HCV с другими генотипами. DAA можно вводить примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли) по меньшей мере два DAA могут также включать один или несколько дополнительных DAA, выбранных, например, из ингибиторов протеазы HCV, ингибиторов полимеразы HCV или ингибиторов HCV NS5A. Неограничивающие примеры таких дополнительных DAA включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту рибавирина и эффективного количества комбинации по меньшей мере двух DAA, где по меньшей мере два DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 9 недель и не включает введение никакого интерферона. DAA можно вводить примерно с одинаковой или разной частотой введения. Пациентом, который получает лечение, может быть ранее не получавший лечение пациент; получавший лечение пациент, включая, но не ограничиваясь этим, пациента с рецидивом, пациента с частичным ответом на интерферон, пациента, не отвечающего на интерферон, или пациента, не дающего клинического ответа; либо пациент, который не в состоянии принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, например и без ограничения, HCV с генотипом 1, таким как HCV с генотипом 1a или HCV с генотипом 1b; или HCV с генотипом 2 или 3; или HCV с генотипом 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом методики также может быть эффективным против HCV с другими генотипами. DAA можно вводить примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли) по меньшей мере два DAA могут также включать один или несколько дополнительных DAA, выбранных, например, из ингибиторов протеазы HCV, ингибиторов полимеразы HCV или ингибиторов HCV NS5A. Неограничивающие примеры таких дополнительных DAA включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

В каждом аспекте, варианте осуществления, примере или способе, описанных в настоящем документе, соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить, например и без ограничения, в количестве от 100 до 600 мг один раз в день, и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить, например и без ограничения, в количестве от 50 до 500 мг один раз в день. Более предпочтительно, чтобы соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводили от 200 до 600 мг один раз в день, и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводили от 100 до 500 мг один раз в день. Наиболее предпочтительно, чтобы соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводили в количестве от 400 до 600 мг один раз в день, и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводили в количестве от 100 до 500 мг один раз в день. Предпочтительно, чтобы соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно было вводить в количестве 400 мг один раз в день, и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводили в количестве 120 мг один раз в день. Также предпочтительно, чтобы соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно было вводить в количестве 400 мг один раз в день, и соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно было вводить в количестве 240 мг один раз в день.

В каждом аспекте, варианте осуществления, примере или способе, описанных в настоящем документе, рибавирин может находиться в любой подходящей форме или препарате рибавирина, включая его известные пролекарственные соединения. Примеры препаратов рибавирина включают COPEGUS®®, REBETOL® и RIBASPHERE®. Примером пролекарственного соединения рибавирина является тарибавирин, имеющий химическое название 1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамидин. Рибавирин и тарибавирин могут вводиться в соответствии с правилами введения рибавирина и тарибавирина, хорошо известными в данной области. В некоторых вариантах осуществления COPEGUS® или REBETOL® вводят в суточной дозировке, составляющей от примерно 500 мг до примерно 1500 мг, однократно или дробными дозами. В некоторых вариантах осуществления COPEGUS® или REBETOL® вводят в суточной дозировке, составляющей примерно 800 мг. В некоторых вариантах осуществления REBETOL® вводят в суточной дозировке, составляющей примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления COPEGUS® или REBETOL® вводят в суточной дозировке, составляющей примерно 1200 мг. В некоторых вариантах осуществления REBETOL® вводят в суточной дозировке, составляющей примерно 1400 мг. Подходящие дозы рибавирина часто зависят от веса субъекта, например, составляя примерно 1000-1200 мг. Подходящие общие суточные дозировки рибавирина включают, но не ограничиваются этим, от примерно 400 до примерно 1400 мг в день, в альтернативном варианте от примерно 800 до примерно 1400 мг в день, в альтернативном варианте от примерно 400 до примерно 1200 мг, в альтернативном ва-

рианте от примерно 800 до примерно 1200 мг.

Способ по настоящему изобретению может использоваться для лечения не получавшего ранее лечения пациента или получавшего ранее лечение пациента. Получавшие ранее лечение пациенты включают не отвечающих на лечение пациентов (например, не дающих клинического ответа), пациентов с частичным ответом и пациентов с рецидивом. Способ по настоящему изобретению также может использоваться для лечения пациентов, которые не являются кандидатами на лечение интерфероном. Пациенты, которые не являются кандидатами на лечение интерфероном, включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: пациенты с непереносимостью интерферона, пациенты, которые отказываются от лечения интерфероном, пациенты с заболеваниями, которые исключают прием интерферона, и пациенты, которые имеют повышенный риск развития побочных эффектов или инфекций при приеме интерферона.

В любом описанном в данном документе способе один или несколько дополнительных DAA необязательно могут использоваться в схеме лечения в дополнение к соединению 1 (или его соли) и соединению 2 (или его соли). Эти дополнительные DAA могут представлять собой ингибиторы протеазы HCV, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы полимеразы HCV, ненуклеозидные ингибиторы полимеразы HCV, ингибиторы HCV NS3B, ингибиторы HCV NS4A, ингибиторы HCV NS5A, ингибиторы HCV NS5B, ингибиторы входления HCV, циклофилиновые ингибиторы или их комбинации.

Предпочтительные ингибиторы протеазы HCV для этой цели включают, но не ограничены ими, телапревир (Vertex), боцепревир (Merck), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), GS-9451 (Gilead) и BMS-650032 (BMS). Другие подходящие протеазные ингибиторы включают, но не ограничены ими, ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), BMS-650032 (BMS), данопревир (RG7227/ITMN-191, Roche), GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), MK-5172 (Merck), нарлапревир (Schering-Plough Corp), PHX-1766 (Phenomix), TMC-435 (Tibotec), ванипревир (MK-7009, Merck), VBY708 (Virobay), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex) или их комбинацию.

Предпочтительные ненуклеозидные ингибиторы полимеразы HCV для использования в настоящем изобретении включают, но не ограничены ими, GS-9190 (Gilead), BI-207127 (Boehringer Ingelheim) и VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem).

Предпочтительные нуклеотидные ингибиторы полимеразы HCV включают, но не ограничены ими, PSI-7977 (Gilead) и PSI-938 (Gilead). Другие подходящие и неограничивающие примеры подходящих ингибиторов полимеразы HCV включают ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), филибутивир, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), тегобувир, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-759 (Vertex), GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), GSK625433 (GlaxoSmithKline), BCX-4678 (BioCryst), ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex), ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex) или их комбинацию. Полимеразный ингибитор может представлять собой нуклеозидный или нуклеотидный полимеразный ингибитор, такой как GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Gilead), PSI-938 (Gilead), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex), ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex) или их комбинацию. Полимеразный ингибитор может также представлять собой ненуклеозидный полимеразный ингибитор, такой как PF-00868554 (Pfizer), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), филибутивир, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), тегобувир (Gilead), TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex) или их комбинацию.

Предпочтительные ингибиторы NS5A включают, но не ограничены ими, BMS-790052 (BMS) и GS-5885 (Gilead). Неограничивающие примеры подходящих ингибиторов NS5A включают GSK62336805 (GlaxoSmithKline), ACH-2928 (Achillion), AZD2836 (Astra-Zeneca), AZD7295 (Astra-Zeneca), BMS-790052 (BMS), BMS-824393 (BMS), GS-5885 (Gilead), PPI-1301 (Presidio), PPI-461 (Presidio), A-831 (Arrow Therapeutics), A-689 (Arrow Therapeutics) или их комбинацию.

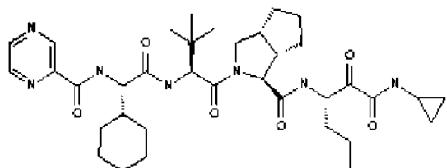
Неограничивающие примеры подходящих циклофилиновых ингибиторов включают алиспоровир (Novartis & Debiopharm), NM-811 (Novartis), SCY-635 (Scynexis) или их комбинацию.

Неограничивающие примеры подходящих ингибиторов входления HCV включают ITX-4520 (iTherx), ITX-5061 (iTherx) или их комбинацию.

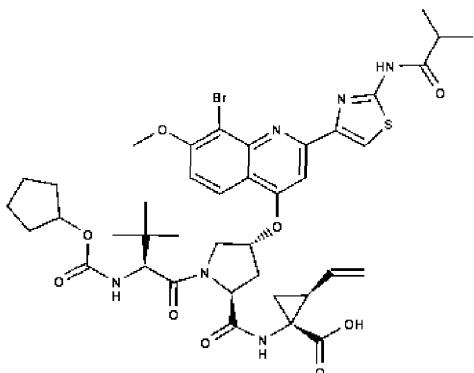
Конкретные примеры других DAA-агентов, которые подходят для включения в способ по настоящему изобретению, включают, но не ограничены ими, AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (ингибитор NS5A), A-689 (Arrow Therapeutics) (ингибитор NS5A), INX08189 (Inhibitex) (полимеразный ингибитор), ITMN-191 (Intermune/Roche) (ингибитор протеазы NS3/4A), VBY-376 (протеазный ингибитор) (Virobay), ACH-1625 (Achillion, протеазный ингибитор), IDX136 (Idenix, протеазный ингибитор), IDX316 (Idenix, протеазный ингибитор), VX-813 (Vertex), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec), ITMN-191 (Intermune, Roche), MK-7009 (Merck), IDX-PI (Novartis), R7128 (Roche), PF-868554 (Pfizer) (ненуклеозидный полимеразный ингибитор), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Idenix), IDX-375 (Idenix, ингибитор поли-

меразы NS5B), PPI-461 (Presidio), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), CTS-1027 (Conatus), GS-9620 (Gilead), PF-4878691 (Pfizer), RO5303253 (Roche), ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex), ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex), GSK62336805 (GlaxoSmithKline) или любые их комбинации.

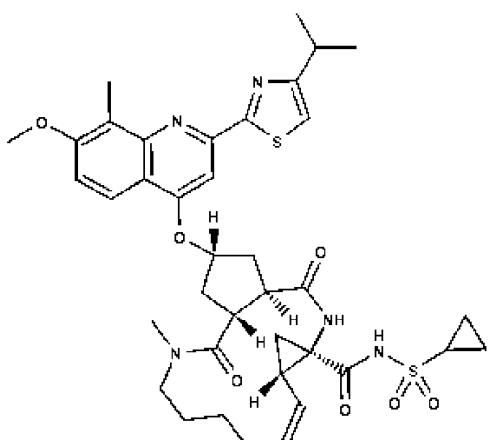
Химические структуры некоторых из этих необязательных ингибиторов HCV приведены ниже



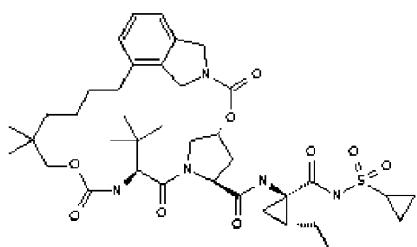
Телапревир



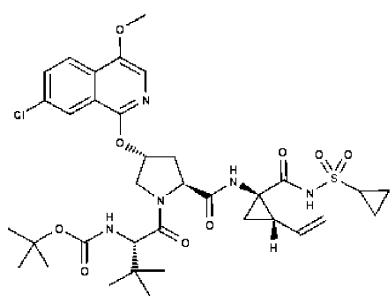
BI-201335



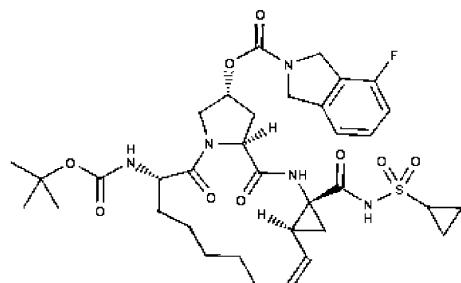
TMC-435 (TMC-435350)



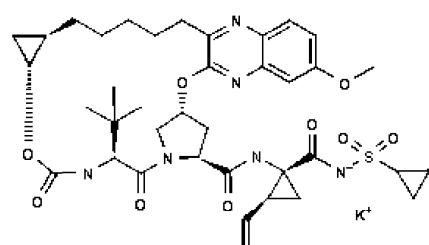
Ванипревир, MK-7009



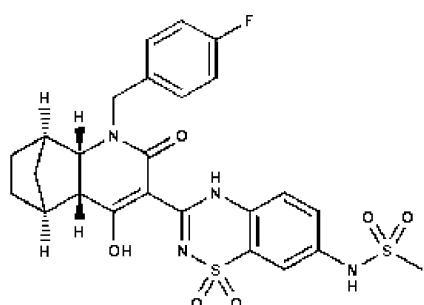
BMS-650032 (Азунапревир)



данопревир

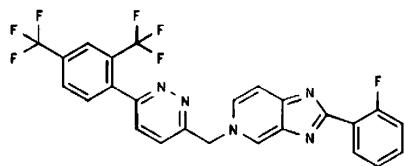


MK-5172

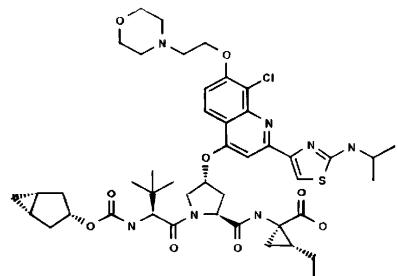


ANA-598 (Сетробувир)

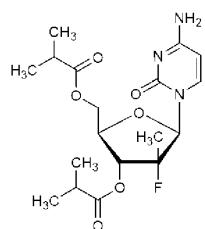
030482



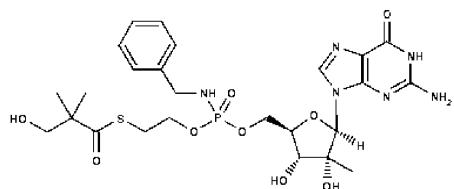
GS-333126 (GS-9190 или тегобувир)



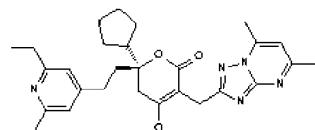
GS-9451



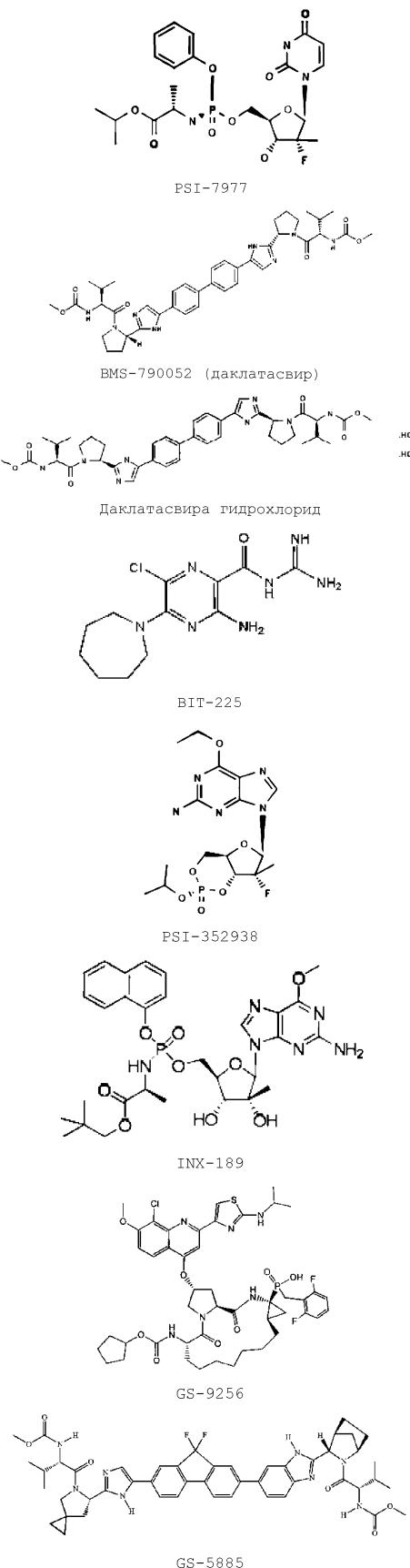
Мерицитабин (R-4048 или RG7128)



IDX-184



Филибувир (PF-00868554)



Любой ингибитор HCV или DAA, описанный в данном документе, охватывает свои подходящие солевые формы при использовании в терапевтических способах или фармацевтических составах.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения относится к способам лечения пациентов, инфицированных HCV с генотипом 1, таким как 1a или 1b. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 DAA и рибавирина на протяжении не более 12 недель (напри-

чавшие лечение пациенты или ранее получавшие лечение пациенты. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, но не ограничиваясь этим, не более 11 недель, не более 10 недель, не более 9 недель, но предпочтительно не более 8 недель, не более 7 недель, не более 6 недель, не более 5 недель, не более 4 недель или не более 3 недель, например, продолжительность составляет 12 недель или продолжительность составляет 8 недель.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения относится к способам лечения пациентов с инфекцией HCV с генотипом 5. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 DAA на протяжении более 12 недель (например, продолжительность составляет 12 недель), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8 недель), где лечение не включает введение ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль). Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить в терапевтически эффективных количествах, чтобы обеспечить SVR (например, SVR12 или SVR24) после завершения лечения. Пациентами могут быть ранее не получавшими лечение пациенты или ранее получавшие лечение пациенты. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, но не ограничиваясь этим, не более 11 недель, не более 10 недель, не более 9 недель, но предпочтительно не более 8 недель, не более 7 недель, не более 6 недель, не более 5 недель, не более 4 недель или не более 3 недель, например, продолжительность составляет 12 недель или продолжительность составляет 8 недель.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения относится к способам лечения пациентов с инфекцией HCV с генотипом 6. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 DAA на протяжении более 12 недель (например, продолжительность составляет 12 недель), например не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8 недель), где лечение не включает введение ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 DAA включают соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль). Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить в терапевтически эффективных количествах, чтобы обеспечить SVR (например, SVR12 или SVR24) после завершения лечения. Пациентами могут быть ранее не получавшими лечение пациенты или ранее получавшие лечение пациенты. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, но не ограничиваясь этим, не более 11 недель, не более 10 недель, не более 9 недель, но предпочтительно не более 8 недель, не более 7 недель, не более 6 недель, не более 5 недель, не более 4 недель или не более 3 недель, например, продолжительность составляет 12 недель или продолжительность составляет 8 недель.

Следует понимать, что конкретный уровень дозировки для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных препаратов и тяжесть заболевания, в отношении которого проводится лечение.

В любом описанном в данном документе способе соединение 1 (или его фармацевтически приемлемая соль) и соединение 2 (его фармацевтически приемлемая соль) могут быть совместно введены в одну лекарственную форму. Неограничивающие примеры подходящих лекарственных форм включают жидкие или твердые лекарственные формы. Предпочтительно, чтобы соединение 1 и соединение 2 были введены в одну твердую лекарственную форму, в которой по меньшей мере одно из DAA находится в аморфной форме или наиболее предпочтительно является молекулярно диспергированным в матриксе, который включает фармацевтически приемлемый водорастворимый полимер и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество. Другие DAA также могут находиться в аморфной форме или могут быть молекулярно диспергированными в матриксе или могут быть введены в другой(их) форме(ах) (например, в кристаллической форме). Более предпочтительно, чтобы каждый из двух DAA находился в аморфной форме или наиболее предпочтительно был молекулярно диспергированным в матриксе, который включает фармацевтически приемлемый водорастворимый полимер и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество.

В любом описанном в данном документе способе пациентом, получающим лечение, может быть еще не получавший лечение пациент.

В любом описанном в данном документе способе пациентом, получающим лечение, может быть пациент, не отвечающий на интерферон.

В любом описанном в данном документе способе пациентом, получающим лечение, может быть пациент, не дающий клинического ответа на интерферон.

В любом описанном в данном документе способе пациентом, получающим лечение, может быть пациент, не имеющий цирроза.

В любом описанном в данном документе способе пациентом, получающим лечение, может быть пациент, имеющий цирроз.

В любом описанном в данном документе способе пациентом, получающим лечение, может быть

пациент с компенсированным циррозом.

Следует понимать, что описанные выше варианты и нижеследующие примеры приведены в качестве иллюстрации, а не ограничения. Различные изменения и модификации в пределах объема настоящего изобретения будут очевидны для специалистов в данной области техники из настоящего описания.

Пример 1. Клиническое моделирование для способов безинтерфероновой комбинированной терапии с применением DAA.

Схемы лечения, включающие введение соединения 1 и соединения 2 были оценены с помощью клинических моделей, описанных в публикации заявки на патент США № 2013/0102526, поданной 19 октября 2012 г. и озаглавленной "Способы лечения HCV", которая полностью включена в данный документ путем ссылки. Эти схемы лечения включают введение соединения 1 и соединения 2, но не включают введение ни интерферона, ни рибавирина. Однако аналогичные уровни SVR ожидаются при добавлении рибавирина в эти схемы.

На фиг. 1 показаны прогнозируемые медианные SVR в процентах и 90%-ный доверительный интервал SVR для 2-DAA схем, состоящих из применения соединения 1 (400 мг один раз в день) и соединения 2 (120 мг один раз в день) для лечения ранее не получавших лечения субъектов, инфицированных HCV с генотипом 1. Оценивали различную продолжительность лечения. Прогнозируемый уровень SVR для 12-недельного лечения составлял примерно 95%. Во всех фигурах настоящей заявки вертикальная полоска наверху столбика для каждого процентного уровня SVR представляет 90%-ный доверительный интервал для SVR, а на оси X ("Время (недели)") указана продолжительность каждой схемы лечения.

На фиг. 2 проиллюстрированы прогнозируемые медианные SVR в процентах и 90%-ный доверительный интервал SVR для 2-DAA схем, состоящих из применения соединения 1 (400 мг один раз в день) и соединения 2 (60 мг один раз в день) для лечения ранее не получавших лечения субъектов, инфицированных HCV с генотипом 1. Оценивали различную продолжительность лечения. Прогнозируемый уровень SVR для 12-недельного лечения составлял примерно 85-90%.

На фиг. 3 показаны прогнозируемые медианные SVR в процентах и 90%-ный доверительный интервал SVR для 2-DAA схем, состоящих из применения соединения 1 (600 мг один раз в день) и соединения 2 (480 мг один раз в день) для лечения ранее не получавших лечения субъектов, инфицированных HCV с генотипом 1. Оценивали различную продолжительность лечения. Прогнозируемый уровень SVR для 12-недельного лечения составлял примерно 100%.

На фиг. 4 отражены прогнозируемые медианные SVR в процентах и 90%-ный доверительный интервал SVR для 2-DAA схем, состоящих из применения соединения 1 (400 мг один раз в день) и соединения 2 (120 мг один раз в день) для лечения ранее не получавших лечения субъектов, инфицированных HCV с генотипом 3. Оценивали различную продолжительность лечения. Прогнозируемый уровень SVR для 12-недельного лечения составлял примерно 95%.

На фиг. 5 проиллюстрированы прогнозируемые медианные SVR в процентах и 90%-ный доверительный интервал SVR для 2-DAA схем, состоящих из применения соединения 1 (400 мг один раз в день) и соединения 2 (60 мг один раз в день) для лечения ранее не получавших лечения субъектов, инфицированных HCV с генотипом 3. Оценивали различную продолжительность лечения. Прогнозируемый уровень SVR для 12-недельного лечения составлял примерно 85-90%.

На фиг. 6 показаны прогнозируемые медианные SVR в процентах и 90%-ный доверительный интервал SVR для 2-DAA схем, состоящих из применения соединения 1 (600 мг один раз в день) и соединения 2 (480 мг один раз в день) для лечения ранее не получавших лечения субъектов, инфицированных HCV с генотипом 3. Оценивали различную продолжительность лечения. Прогнозируемый уровень SVR для 12-недельного лечения составлял примерно 100%.

Пример 2. Комбинация соединения 1 и соединения 2 *in vitro*.

На фиг. 7 показано, что комбинация соединения 1 и соединения 2 оказывает достоверный синергетический эффект на ингибирование HCV, показанный на клеточной системе репликации HCV GT 1b Con-1. Результат был получен с использованием модели Причарда и Шипмана (Prichard et al. ANTIVIRAL RESEARCH 14: 181-205 (1990)).

Соединение 1 ингибиравало репликацию стабильных субгеномных репликонов HCV, содержащих гены NS3 из GT 1a, 1b, 2a, 3a, 4a или 6a, с величинами EC₅₀ в диапазоне от 0,85 до 2,8 нМ. Следует отметить, что соединение 1 оказывало сильное действие в отношении репликона, содержащего протеазу GT3a, с величиной EC₅₀, составляющей 1,6 нМ. Соединение 1 сохраняло свою активность против распространенных вариантов GT1a и 1b по аминокислотным позициям 155 и 168 в NS3, которые придают резистентность к других ингибиторам протеазы HCV (PI). Исследования отобранных резидентных колоний в клетках, содержащих субгеномные репликоны GT1a и 1b, идентифицировали A156T в GT1a и A156V в GT1b в качестве наиболее часто встречающихся вариантов, которые придавали снижение восприимчивости к соединению 1 в 1400 и 1800 раз соответственно. Однако эти варианты имели способность к репликации *in vitro*, составляющую только 1,5 и 9,2% от способности к репликации соответствующих им репликонов дикого типа. В случае репликона, содержащего протеазу GT3a NS3, соединение 1 отбрало очень мало колоний при концентрациях, более чем в 100 раз превышающих его величину EC₅₀. Колонии, которые выживали при отборе, содержали либо одну мутацию A156G, либо совместно

отбирающиеся мутации Q168R и Y56H, которые придавали 1500- или 1100-кратную потерю восприимчивости к соединению 1 соответственно.

Таблица 2
Противовирусная активность соединения 1 в анализе культивирования субгеномных стабильных репликонов HCV в клетках

Подтип репликона HCV	N ^b	0% плазмы человека ^a	
		Средняя EC ₅₀ , нМ, ± среднеквадрат. отклонение	
Генотип 1a	9	0,85±0,15	
Генотип 1b	8	0,94±0,35	
Генотип 2a	2	2,7±1,1	
Генотип 3a	2	1,6±0,49	
Генотип 4a	4	2,8±0,41	
Генотип 6a	4	0,86±0,11	

a. Анализ «0% плазмы человека» включает 5% фетальной бычьей сыворотки.
b. Число независимых реплик.

Таблица 3
Противовирусная активность соединения 1 в анализе культивирования субгеномных стабильных репликонов HCV в клетках

Подтип репликона HCV	N ^b	40% плазмы человека ^a	
		Средняя EC ₅₀ , нМ, ± среднеквадрат. отклонение	
Генотип 1a	10	5,3±1,0	
Генотип 1b	8	10±5,0	

a. - анализ "0% плазмы человека" включает 5%-ной фетальной бычьей сыворотки.
b. - число независимых реплик.

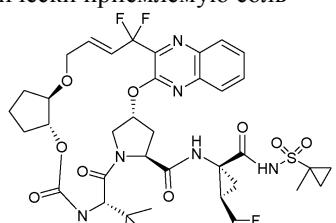
При тестировании против распространенных вариантов генотипа 1 HCV, ассоциированных с резистентностью NS3, таких как V36M, R155K, D168A и D168V для GT 1a (H77), или T54A, R155K, D168V и V170A для GT 1b (Con-1), соединение 1 показывало ингибирующую активность, практически равную активности против репликона HCV дикого типа. Также было показано, что соединение 1 обладает высокой активностью в отношении многих вариантов, резистентных к ингибиторам NS5A и NS5B *in vitro* (например, M28T, M28V, Q30D, Q30R, Y93C, Y93H, Y93N, L31V+Y93H, C316Y, M414T, Y448C, Y448H, S556G и S559G для GT 1a и L28T, Y93H, S282T, C316Y, Y448H и S556G для GT 1b).

Вышеприведенное описание настоящего изобретения обеспечивает иллюстрацию и описание, но не предполагается в качестве исчерпывающего или ограничивающего изобретение раскрытоого точного описания. Модификации и вариации возможны в свете вышеизложенных идей, или они могут возникнуть при осуществлении изобретения на практике. Поэтому следует отметить, что объем настоящего изобретения определяется формулой изобретения и ее эквивалентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

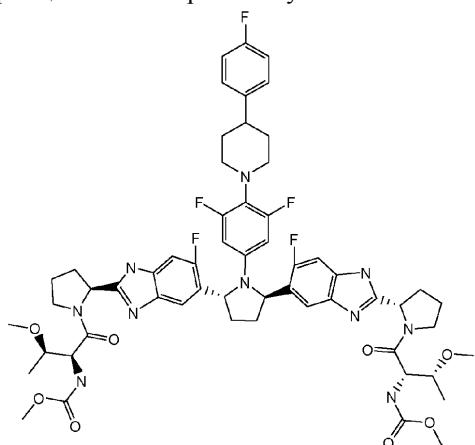
1. Способ лечения вирусного гепатита С (HCV), включающий введение пациенту с HCV двух противовирусных препаратов прямого действия (DAA) и рибавирина, в котором указанному пациенту не вводят интерферон и указанное лечение продолжается в течение 12 недель и в котором указанные два DAA представляют собой

соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль



Соединение 1

и соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль



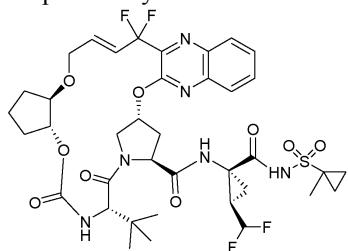
Соединение 2.

2. Способ по п.1, в котором пациент не имеет цирроза.

3. Способ по п.1, в котором пациент имеет компенсированный цирроз.

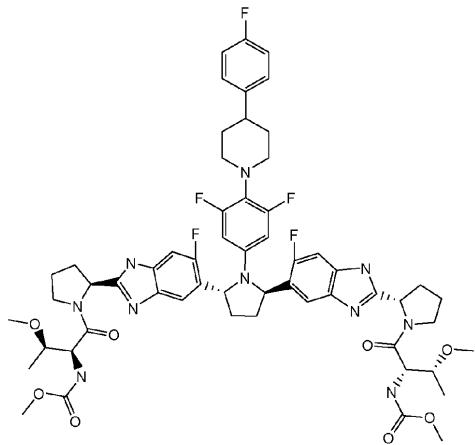
4. Способ лечения вирусного гепатита С (HCV), включающий введение двух противовирусных средств прямого действия (DAA) пациенту с HCV, где указанное лечение не включает в себя введение интерферона указанному пациенту и указанное лечение продолжается в течение 8 недель и где указанные два DAA представляют собой

соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль



Соединение 1

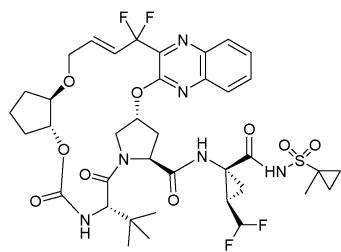
и соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль



Соединение 2.

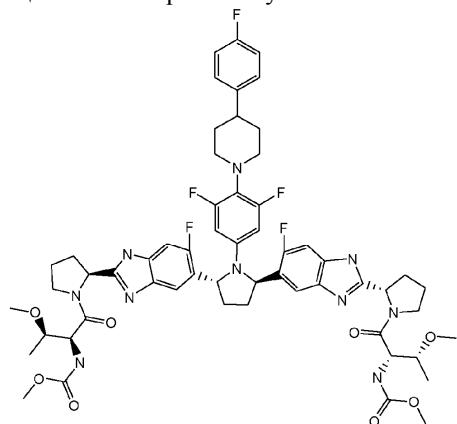
5. Применение двух противовирусных препаратов прямого действия (DAA) в комбинации с рибавирином для лечения вирусного гепатита С (HCV) у пациента, где указанное лечение не включает введение интерферона и указанное лечение продолжается в течение 12 недель и где указанные два DAA представляют собой

соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль



Соединение 1

и соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль



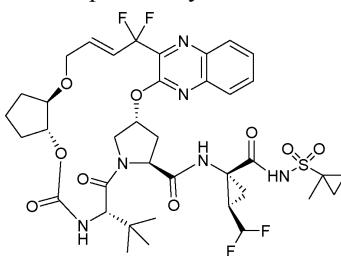
Соединение 2.

6. Применение по п.5, в котором пациент не имеет цирроза.

7. Применение по п.5, в котором пациент имеет компенсированный цирроз.

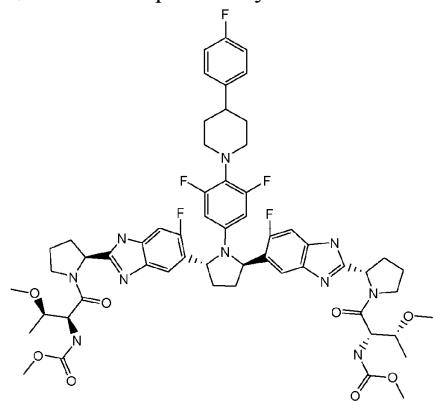
8. Применение двух противовирусных препаратов прямого действия (DAA) в комбинации с рибавирином для лечения вирусного гепатита С (HCV) у пациента, где указанное лечение не включает введение интерферона и указанное лечение продолжается в течение 8 недель и где указанные два DAA представляют собой

соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль

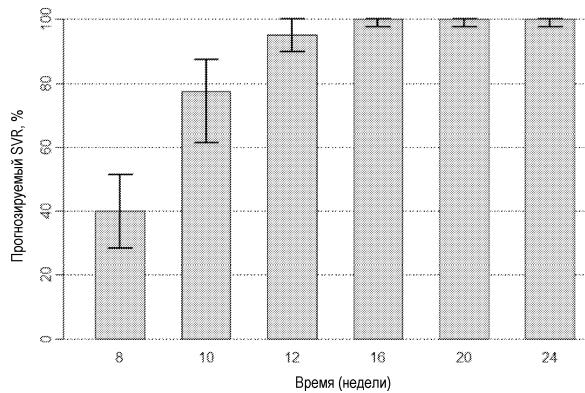


Соединение 1

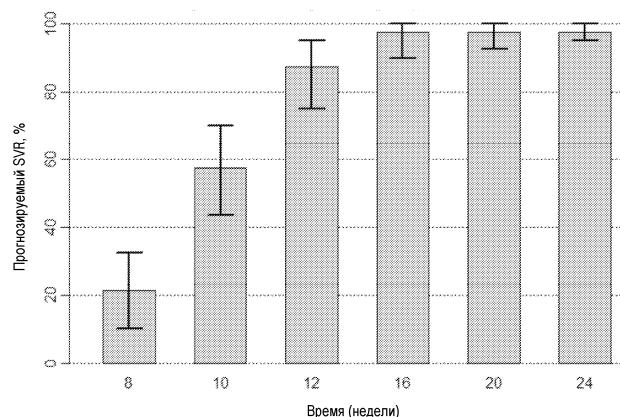
и соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль



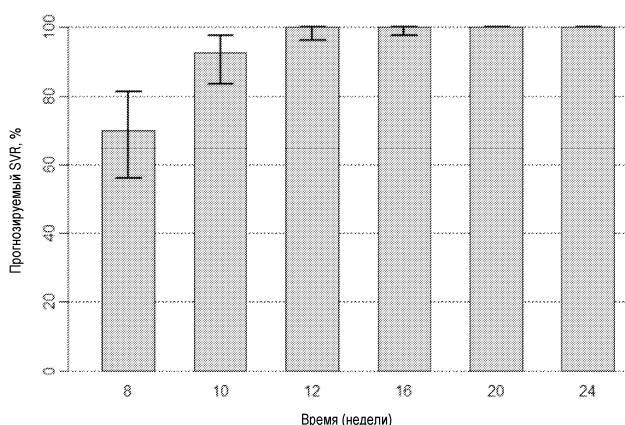
Соединение 2.

030482

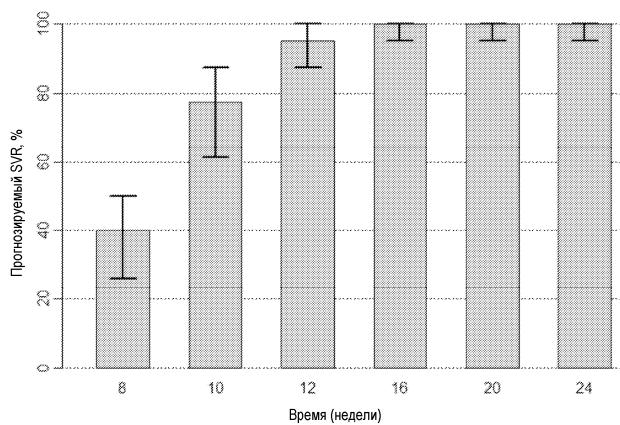
Фиг. 1



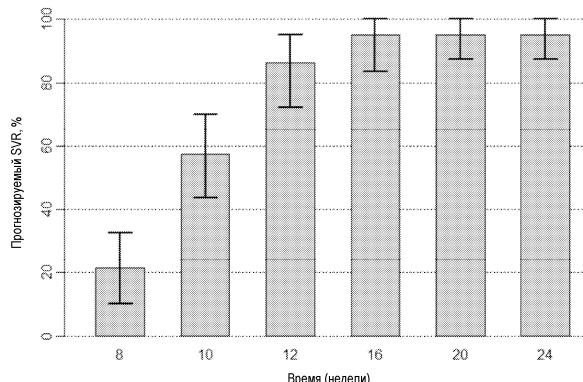
Фиг. 2



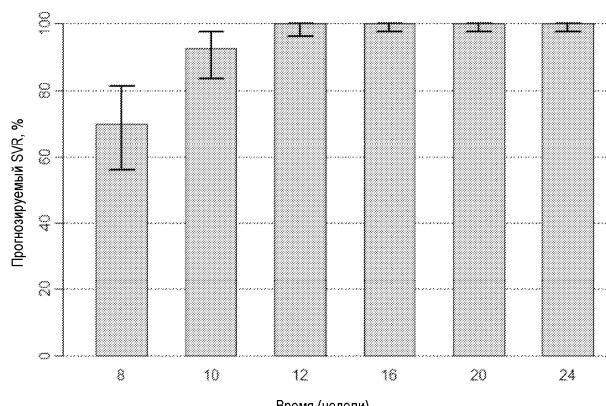
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

