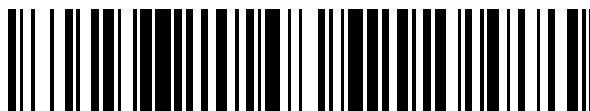


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 736**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2010** **PCT/EP2010/055317**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010** **WO10122087**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2010** **E 10714883 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018** **EP 2421527**

54 Título: **Procedimientos para mejorar la farmacocinética**

30 Prioridad:

25.04.2009 US 172722 P

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

27.09.2018

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

TRAN, JONATHAN Q.

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 683 736 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

Procedimientos para mejorar la farmacocinética

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I y a ritonavir para su uso en el tratamiento del VHC. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula I y ritonavir.

10 El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de hepatopatía crónica en todo el mundo. (Boyer, N. *et al.*, *J. Hepatol.* **2000** 32:98-112). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de 170 millones de personas a nivel mundial (o aproximadamente un 3 % de la población mundial) están infectadas por el VHC de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario. (G.M. Lauer y B.D. Walker, *N. Engl. J. Med.* **2001** 345:41-52) Aproximadamente una quinta parte de los pacientes con infección crónica por el VHC inevitablemente desarrollarán cirrosis hepática, experimentando considerable morbilidad y mortalidad, incluyendo insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular

15 (T. J. Liang *et al.* *Ann. Intern. Med.* **2000** 132:296-305; M.W. Fried *et al.* *N. Engl. J. Med.* **2002** 347:975-982). La infección por el VHC es la principal indicación para el trasplante de hígado en los Estados Unidos (NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C. **2002** Junio 10-12 19(3):146; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768714>).

20 El VHC se ha clasificado como un miembro de la familia de los virus *Flaviviridae*, que incluye los géneros flavivirus, pestivirus y hepacivirus, que incluye los virus de la hepatitis C (Rice, C. M., *Flaviviridae: The viruses and their replication*. En: Fields Virology, editores: B. N. Fields, D. M. Knipe y P. M. Howley, Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, Pa., capítulo 30, 931-959, **1996**). El VHC es un virus con envoltura que contiene un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo de aproximadamente 9,4 kb. El genoma vírico consiste en una región no traducida (UTR) en 5' altamente conservada, un marco abierto de lectura largo que codifica un precursor de

25 poliproteína de aproximadamente 3011 aminoácidos y una UTR en 3' corta.

El análisis genético del VHC ha identificado seis genotipos principales que divergen en más de un 30 % de la secuencia de ADN. Se han distinguido más de 30 subtipos. En los Estados Unidos, aproximadamente un 70 % de los individuos infectados tienen infección por los tipos 1a y 1b. El tipo 1b es el subtipo más prevalente en Asia. (X. Forns y J. Bukh, *Clinics in Liver Disease* **1999** 3:693-716; J. Bukh *et al.*, *Semin. Liv. Dis.* **1995** 15:41-63). Desafortunadamente, la infección por el tipo 1 es más resistente al tratamiento que los genotipos de tipo 2 o bien 3 (N. N. Zein, *Clin. Microbiol. Rev.*, **2000** 13:223-235).

30

35 El genoma del VHC codifica una poliproteína de 3010-3033 aminoácidos (Q. L. Choo, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1991** 88:2451-2455; N. Kato *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990** 87:9524-9528; A. Takamizawa *et al.*, *J. Virol.* **1991** 65:1105-1113). Las proteínas estructurales víricas incluyen una proteína central de la nucleocápside (C) y dos glucoproteínas de la envoltura, E1 y E2. El VHC también codifica dos proteasas, una metaloproteínasa dependiente de cinc codificada por la región NS2-NS3 y una serina proteasa codificada en la región NS3. La proteasa NS3 del VHC es una serina proteasa que ayuda a procesar la mayoría de las enzimas víricas y, por tanto, se considera esencial para la replicación vírica e infectividad. Se requieren estas proteasas para la escisión de regiones específicas de la poliproteína precursora en péptidos maduros. La mitad carboxilo de la proteína no estructural 5, NS5B, contiene la ARN polimerasa dependiente de ARN.

40

45 En la actualidad, están disponibles una serie limitada de tratamientos aprobados para el tratamiento de la infección por el VHC. Se han revisado enfoques terapéuticos nuevos y existentes para tratar la infección por el VHC e inhibir la actividad de la polimerasa NS5B del VHC: R. G. Gish, *Sem. Liver. Dis.*, **1999** 19:5; Di Besceglie, A. M. y Bacon, B. R., *Scientific American*, octubre: **1999** 80-85; G. Lake-Bakaar, *Curr. Drug Targ. Infect. Dis.* **2003** 3(3):247-253; P. Hoffmann *et al.*, *Exp. Opin. Ther. Patents* **2003** 13(11):1707-1723; M. P. Walker *et al.*, *Exp. Opin. Investing. Drugs* **2003** 12(8):1269-1280; S.-L. Tan *et al.*, *Nature Rev. Drug Discov.* **2002** 1:867-881; J. Z. Wu y Z. Hong, *Curr. Drug Targ-Infect. Dis.* **2003** 3(3):207-219.

50

La ribavirina (amida del ácido 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico; Virazole®) es un análogo nucleosídico antivírico de amplio espectro, no inductor de interferón y sintético.

55 La ribavirina tiene actividad *in vitro* frente a varios virus de ADN y ARN, incluyendo *Flaviviridae* (Gary L. Davis. *Gastroenterology* **2000** 118:S104-S114). Aunque, en monoterapia, la ribavirina reduce las concentraciones séricas de aminotransferasa a un valor normal en un 40 % de los pacientes, no disminuye las concentraciones séricas de ARN del VHC. La ribavirina también muestra toxicidad significativa y se sabe que induce anemia. La viramidina es un profármaco de ribavirina convertido en ribavirina mediante adenosina desaminasa en los hepatocitos. (J. Z. Wu, *Antivir. Chem. Chemother.* **2006** 17(1):33-9).

60

Los interferones (IFN) han estado disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica durante casi una década. Los IFN son glucoproteínas producidas por células inmunitarias en respuesta a una infección vírica. Se reconocen dos tipos de interferones distintos: El tipo 1 incluye varios interferones alfa y un interferón beta, el tipo 2 incluye un interferón gamma. Los interferones de tipo 1 se producen principalmente por las células infectadas y protegen a las células vecinas de la infección de nueva aparición. Los IFN inhiben la replicación vírica de muchos virus, incluyendo

65

el VHC, y cuando se usan como único tratamiento para la infección por hepatitis C, el IFN reduce el ARN del VHC sérico a concentraciones indetectables. Adicionalmente, el IFN normaliza las concentraciones séricas de aminotransferasa. Desafortunadamente, los efectos del IFN son temporales. La suspensión del tratamiento da como resultado una tasa de recaída de un 70 % y solo un 10-15 % muestra una respuesta virológica mantenida con concentraciones séricas normales de alanina transferasa. (Davis, Luke-Bakaar, *supra*)

En la actualidad, la politerapia del VHC con ribavirina e interferón α es el tratamiento habitual estándar para el VHC en pacientes sin tratamiento previo. La combinación de ribavirina y PEG-IFN (*infra*) da como resultado una respuesta vírica mantenida (RVM) definida como el ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (ARN del VHC) indetectable 24 semanas después de la finalización del tratamiento (M.W. Fried *et al. supra*) en un 54-56 % de los pacientes con VHC de tipo 1. La RVM se aproxima a un 80 % para el VHC de tipo 2 y 3. (Walker, *supra*) Además, PEG-IFN se administra mediante inyección, y las toxicidades generales inespecíficas y hematológicas de PEG-IFN y de RBV son difíciles de tolerar por muchos pacientes durante el tratamiento requerido de larga duración (hasta 48 semanas). En la actualidad, no existe tratamiento habitual para los pacientes que han recaído o bien no han respondido (pacientes sin respuesta) al tratamiento con PEG-IFN/RBV. Dada la alta prevalencia de la enfermedad por HCC a nivel mundial, la alta tasa de fracaso terapéutico con el tratamiento habitual actual y los problemas de tolerabilidad con el tratamiento habitual actual, existe una necesidad médica sustancial aún no cubierta de mejorar y aumentar las opciones terapéuticas para estas poblaciones de pacientes. La eficacia de las defensas del huésped se ve afectada por la capacidad del VHC para alterar, evadir y antagonizar la respuesta inmunitaria del huésped, no solo garantizando la infección vírica continuada, sino también bastante a menudo resistiendo la acción antivírica del tratamiento con IFN (M. Gale, Jr. y E.M. Foy, *Nature* **2005**. 436:939-945). Por lo tanto, una estrategia que seleccione como diana el propio virus puede mejorar los resultados del tratamiento en comparación con las opciones de tratamiento actuales.

Ahora se ha identificado una serie de nuevas dianas moleculares potenciales para el desarrollo de fármacos como tratamientos frente al VHC, incluyendo, pero sin limitarse a, la autoproteasa NS2-NS3, la proteasa NS3, la helicasa NS3 y la polimerasa NS5B. La ARN polimerasa dependiente de ARN es absolutamente esencial para la replicación del genoma de ARN monocatenario de sentido positivo. Esta enzima ha suscitado un interés significativo entre los químicos farmacéuticos.

Los inhibidores de la polimerasa del VHC son otra diana para el descubrimiento de fármacos y los compuestos en desarrollo incluyen R-1626, R-7128, IDX184/IDX102, PF-868554 (Pfizer), VCH-759 (ViroChem), GS-9190 (Gilead), A-837093 y A-848837 (Abbot), MK-3281 (Merck), GSK949614 y GSK625433 (Glaxo), ANA598 (Anadys), VBY 708 (ViroBay).

También se han identificado los inhibidores de la proteasa NS3 del VHC como potencialmente útiles para el tratamiento del VHC. Los inhibidores de la proteasa en ensayos clínicos incluyen VX-950 (Telaprevir, Vertex), SCH503034 (Brocprevir, Schering), TMC435350 (Tibotec/Medivir) e ITMN-191 (Intermune). Otros inhibidores de la proteasa en etapas más tempranas del desarrollo incluyen MK7009 (Merck), BMS-790052 (Bristol Myers Squibb), VBY-376 (Virobay), IDXSCA/IDXSCB (Idenix), BI12202 (Boehringer), VX-500 (Vertex), PHX1766 Phenomix).

El documento WO 2008/046860 divulga una combinación farmacéutica de un inhibidor de NS3/4a del VHC o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como R7227 e inhibidor del citocromo P450.

Kempf, D.J., *et al.* (2007) *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, vol. 18, n.º 3, pp. 163 - 167, divulgan la potenciación farmacocinética de los inhibidores de la proteasa VX-950 y SCH503034 mediante su dosificación simultánea con ritonavir.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un inhibidor de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C de acuerdo con la fórmula I y ritonavir para su uso en el tratamiento de un virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesite.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y ritonavir.

La expresión "un" o "una" entidad como se usa en el presente documento se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tales, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se pueden usar de manera intercambiable en el presente documento.

Como se usa en esta memoria descriptiva, ya sea en una expresión de transición o en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende(n)" y "que comprende(n)" se han de interpretar como que tienen un significado abierto. Es decir, los términos se han de interpretar de manera sinónima con las expresiones "que tiene(n) al menos" o "que incluye(n) al menos". Cuando se usa en el contexto de un procedimiento, el término "que comprende" significa que el procedimiento incluye al menos las etapas enumeradas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto o composición, el término "que comprende" significa que el compuesto o composición incluye al menos las características o componentes enumerados, pero también puede incluir características o

componentes adicionales.

El término "opcional" u "opcionalmente" como se usa en el presente documento significa que se puede producir, pero no necesariamente, un acontecimiento o circunstancia descrito posteriormente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el acontecimiento o circunstancia y casos en los que no.

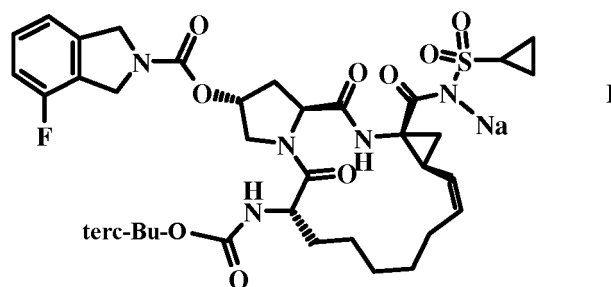
Como se usa en el presente documento, se pretende que la enumeración de un intervalo numérico para una variable transmita que la invención se puede poner en práctica con la variable igual a cualquiera de los valores dentro de ese intervalo.

Por tanto, para una variable que sea inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los valores extremos del intervalo. De manera similar, para una variable que sea inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los valores extremos del intervalo. Como ejemplo, una variable que se describa como que tiene valores entre 0 y 2 puede ser 0, 1 o 2 para variables que sean inherentemente discretas y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 o cualquier otro valor de un número real para variables que sean inherentemente continuas.

Existe una necesidad de obtener composiciones y combinaciones terapéuticas para tratar el VHC. La poliquimioterapia antineoplásica ha demostrado que es eficaz en el tratamiento del VHC, sin embargo, el cumplimiento terapéutico por parte del paciente mejora a medida que disminuye el número de dosis y la frecuencia de administración.

Serían útiles compuestos y pautas posológicas mejorados en los tratamientos frente al VHC.

El compuesto I (R7227) es un inhibidor peptidomimético, macrocíclico altamente potente y selectivo de la actividad de la proteasa NS3/4A seleccionado para su desarrollo como agente oral para el tratamiento de la infección por el VHC debido a la potencia mostrada en la inhibición de la proteasa NS3/4A. R7227 muestra una exposición significativa en el hígado de las especies animales, que es el sitio primario o único de replicación del VHC en los seres humanos, y tiene un perfil toxicológico aceptable. R7227 es un inhibidor altamente potente de la proteólisis por NS3/4A con una concentración inhibidora de un 50 % (CI_{50}) $\leq 0,225$ nM y un alto grado de especificidad por la diana pretendida. En ensayos de potencia basados en células que emplean un replicón del VHC de genotipo 1, R7227 tiene una CI_{50} de 1,77 nM. R7227 muestra adicionalmente efectos antivíricos sinérgicos con el interferón alfa 2a conjugado con polietilenglicol ("pegilado") (PEG-IFN- α 2a, Pegasys®, Roche) en este mismo ensayo basado en células que sugiere que R7227 será útil en el tratamiento del VHC.



Se ha descubierto que los citocromos, especialmente la isoforma CYP3A4, metabolizan R7227, dando como resultado un requerimiento de concentraciones de dosis más frecuentes y más altas para mantener las concentraciones sanguíneas terapéuticamente eficaces.

En los primeros estudios preclínicos, el fenotipado del citocromo P450 usando inhibidores químicos sugiere que múltiples isoenzimas CYP, incluyendo 3A4, 2C19, 1A2, 2D6 y 2C9, participan en el metabolismo de (R7227). Otros experimentos con CYP recombinantes muestran que solo CYP3A4 metabolizó R7227 hasta un punto que pudiera influir en la farmacocinética. Por lo tanto, un inhibidor de citocromo P450-monooxigenasa en una cantidad eficaz para inhibir el metabolismo del inhibidor de la proteasa podría incrementar la biodisponibilidad de R7227 en comparación con la administración en ausencia del inhibidor de CYP.

Algunos fármacos se metabolizan por las enzimas del citocromo P450. Estas enzimas oxidan típicamente a los fármacos, dando como resultado características farmacocinéticas desfavorables (por ejemplo, concentraciones sanguíneas disminuidas, semivida disminuida). En estos casos, la inhibición del metabolismo del fármaco puede dar lugar a mejoras en el perfil farmacocinético del fármaco. (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 6.037.157; D. E. Kempf *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997** 41:654-660; W.J. Curatolo y G. Foulds, publicación de patente de EE. UU. 2004/0091527 y M.G. Cordingley, publicación de patente de EE. UU. US2004/0152625). Para averiguar si la politerapia con un antagonista del citocromo P450 mejorará la farmacocinética de un fármaco, se deben dilucidar las rutas metabólicas implicadas.

El citocromo P450 (CYP P450) es una superfamilia de hemoproteínas muy grande y diversa. Ambos compuestos exógenos y endógenos como sustratos para las isoformas del citocromo P450. La citocromo P450 3A4 (CYP3A4; EC 1.14.13.97) es una de las enzimas más importantes implicadas en el metabolismo de los xenobióticos en el cuerpo. La CYP3A4 está implicada en la oxidación de la gama más grande de sustratos de todas las CYP. Aunque la CYP3A4 se encuentra predominantemente en el hígado, también está presente en otros órganos y tejidos del cuerpo.

Se puede usar cualquier inhibidor de CYP que mejore la farmacocinética de la proteasa NS3 pertinente. Estos inhibidores de CYP incluyen, pero no se limitan a, ritonavir (documento WO 94/14436), ketoconazol, troleandomicina, 4-metilpirazol, ciclosporina, clometiazol, cimetidina, itraconazol, fluconazol, miconazol, fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona, sertralina, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir, lopinavir, delavirdina y eritromicina.

Ritonavir es un potente inhibidor de la actividad de la CYP3A4 y, en la actualidad, se utiliza en bajas dosis no terapéuticas (por ejemplo, 100 mg dos veces diariamente) para potenciar o "reforzar" la FC de otros inhibidores de la proteasa (IP) del VIH. Dada la alta prevalencia de la infección simultánea por VIH/VHC, se podría usar R7227 para el tratamiento del VHC en pacientes infectados de manera simultánea por VIH/VHC que recibieron IP del VIH reforzados con ritonavir, dando como resultado posibles interacciones entre los IP del VIH reforzados con ritonavir y R7227.

Sin embargo, además del efecto inhibidor sobre 3A4, ritonavir parece inducir las actividades de otras enzimas, incluyendo las CYP 1A2, 2C9 y 2C19. Aunque durante la dosificación breve el efecto inhibidor de ritonavir será predominante, dando como resultado concentraciones elevadas de R7227, la dosificación prolongada anticipada en el tratamiento del VHC podría inducir otras isoformas que podrían oxidar el R7227, compensando el efecto inhibidor deseado.

Ritonavir se comercializa por Abbott Laboratories con el nombre de NORVIR® como un inhibidor de la proteasa del VIH (número de registro del Chemical Abstract 1555213-67-5).

R7227 y ritonavir pueden estar en una forma de dosificación separada. Las dosis de cada uno se pueden tomar a o bien aproximadamente a la misma vez o las dosis se pueden tomar en diferentes intervalos.

R7227 y ritonavir también se pueden administrar de manera simultánea. R7227 y ritonavir pueden estar presentes en una única formulación para una comodidad del paciente incrementada.

Los intervalos de dosis de ritonavir para su administración simultánea con R7227 en un paciente son, por ejemplo, de 25 a 600 mg/día, o de 25 a 500 mg/día de R7227 y de 50 a 400 mg/día de ritonavir.

Otros intervalos de dosis apropiados de ritonavir para su administración simultánea con R7227 en un paciente son, por ejemplo, de 50 a 300 mg/día de R7227 y de 100 a 200 mg/día de ritonavir.

En un modo de realización de la presente invención, se proporciona el compuesto de fórmula I, o base libre u otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ritonavir para su uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesite.

Se ha demostrado que la politerapia es un componente valioso del tratamiento antivírico y por lo tanto R7227 y ritonavir para su uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesite puede comprender la administración de otro componente que comprenda un agente adicional seleccionado de un agente inmunomodulador; un agente antivírico; otro inhibidor de la proteasa del VHC; un inhibidor de otra diana en el ciclo de vida del VHC; tal como un inhibidor de la polimerasa del VHC o combinaciones de los mismos.

En un modo de realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I y ritonavir para su uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesite y al menos un agente adicional seleccionado de un agente inmunomodulador y/o un agente antivírico y/u otro inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC y/o un inhibidor de la polimerasa NS5B y/o un inhibidor vírico de amplio espectro y/u otro inhibidor del citocromo P-450.

En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona R7227 y ritonavir para su uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesite, que comprende administrar de manera simultánea interferón α , β o γ y/o timosina y/o ribavirina y/o R7128 junto con R7227 y ritonavir.

En un modo de realización de la presente invención, se proporciona el uso de R7227 y un inhibidor de citocromo P450-monooxigenasa, en el que la cantidad del inhibidor de citocromo P450-monooxigenasa es suficiente para elevar las concentraciones sanguíneas de R7227 en comparación con las concentraciones sanguíneas en ausencia de un inhibidor de citocromo P450-monooxigenasa para incrementar la biodisponibilidad de un inhibidor de la

proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C, R7227, o para la fabricación de un medicamento para incrementar la biodisponibilidad de un inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C, R7227, en el que el inhibidor de citocromo P450-monooxigenasa es ritonavir.

5 En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona el uso de R7227 y ritonavir para incrementar la biodisponibilidad de R7227, o para la fabricación de un medicamento para incrementar la biodisponibilidad de R7227. Ritonavir se comercializa por Abbott Laboratories con el nombre de NORVIR® como un inhibidor de la proteasa del VIH (número de registro del Chemical Abstract 1555213-67-5).

10 En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona el uso de R7227 y ritonavir para la preparación de un medicamento para incrementar la biodisponibilidad de R7227, en el que R7227 y ritonavir están en una forma de dosificación separada. Las dosis de cada uno se pueden tomar a o bien aproximadamente a la misma vez o las dosis se pueden tomar en diferentes intervalos.

15 En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona el uso de R7227 y ritonavir para la preparación de un medicamento para incrementar la biodisponibilidad de R7227, en el que R7227 y ritonavir se administran de manera simultánea. R7227 y ritonavir pueden estar presentes en una única formulación para una comodidad del paciente incrementada.

20 En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona el uso de R7227 en combinación con ritonavir para incrementar la biodisponibilidad de R7227, en el que R7227 y ritonavir se administran en una única forma de dosificación, o para la preparación de un medicamento para incrementar la biodisponibilidad de R7227, en el que R7227 y ritonavir se administran en una única forma de dosificación.

25 En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona el uso de R7227 y ritonavir para la fabricación de un medicamento que comprende la administración simultánea de una dosis de 25 a 600 mg/día, particularmente de 25 a 500 mg/día de R7227 y de 50 a 400 mg/día de ritonavir.

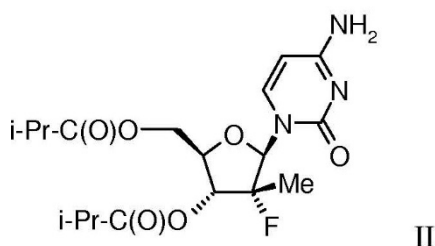
30 En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona el uso de R7227 y ritonavir para la fabricación de un medicamento para incrementar la biodisponibilidad para la administración simultánea de una dosis de 50 a 300 mg/día de R7227 y de 100 a 200 mg/día de ritonavir.

35 En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona el uso del compuesto de fórmula I, una base libre u otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ritonavir para tratar el VHC, o para la fabricación de un medicamento para tratar el VHC.

Se ha demostrado que la politerapia es un componente valioso del tratamiento antivírico y por lo tanto el tratamiento del VHC con R7227 y ritonavir puede comprender la administración de otro componente que comprenda un agente adicional seleccionado de un agente inmunomodulador; un agente antivírico; otro inhibidor de la proteasa del VHC; un inhibidor de otra diana en el ciclo de vida del VHC; tal como un inhibidor de la polimerasa del VHC o combinaciones de los mismos.

40 En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I y ritonavir en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de un agente inmunomodulador y/o un agente antivírico y/o otro inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC y/o un inhibidor de la polimerasa NS5B y/o un inhibidor vírico de amplio espectro y/o otro inhibidor del citocromo P-450 para tratar el VHC, o para la preparación de un medicamento para tratar el VHC.

50 En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula II (R7128)



junto con R7227 y ritonavir para tratar el VHC, o para la preparación de un medicamento para tratar el VHC.

55 En todavía otro modo de realización de la presente invención, se proporciona el uso de interferón α , β o γ y/o timosina y/o ribavirina y/o R7128, junto con R7227 y ritonavir, para tratar el VHC, o para la fabricación de un medicamento para tratar el VHC.

En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende R7227 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de citocromo P450-monooxigenasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que citocromo P450-monooxigenasa es ritonavir.

En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende R7227, o base libre u otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de citocromo P450-monooxigenasa, y al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que citocromo P450-monooxigenasa es ritonavir.

En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende R7227, o base libre u otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro modo de realización de la presente invención, se proporciona un kit que comprende un inhibidor de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C de acuerdo con la fórmula I y ritonavir.

En un modo de realización de la presente invención, se proporciona un envase farmacéutico que contiene/comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, ritonavir, y, opcionalmente, un prospecto informativo que contiene instrucciones para el uso de los inhibidores.

Se informó de que una baja dosis de ritonavir incrementaba la exposición de midazolam, el sustrato sonda de CYP3A más sensible, en aproximadamente 7 veces. (A. A. Mathias *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2009** 85(1)64-70). La simulación con SimCYP® (SymCYP Limited, Blades Enterprise Centre, John Street, Sheffield S2 4SU, Reino Unido) predijo que ritonavir podría incrementar la exposición de R7227 entre aprox. 2 y 4 veces, suponiendo que la contribución de CYP3A a la eliminación global de R7227 es de un 50 % y de un 100 %, respectivamente. Cuando se administra de manera simultánea con ritonavir en este estudio, el incremento en 4 veces predicho en la exposición de R7227 todavía es significativamente más bajo que el observado a la dosis segura y tolerable más alta de 1600 mg en el estudio SAD en voluntarios sanos.

Las múltiples dosis de 100 mg de ritonavir cada 12 horas incrementaron significativamente la $ABC_{0 \rightarrow \infty}$, $C_{máx}$ y C_{12h} de R7227 en aproximadamente 5,5 veces, 3,25 veces y de 27 a 42 veces, respectivamente. El efecto de múltiples dosis de ritonavir sobre la C_{12h} de R7227 es más bajo que el efecto agudo de una única dosis de ritonavir, posiblemente debido a la inducción de las enzimas CYP por ritonavir tras múltiples dosificaciones, lo que contrarresta parte del efecto inhibidor agudo de ritonavir sobre CYP 3A4. Por tanto, se mejoró sustancialmente la farmacocinética de R7227 mediante la administración simultánea de ritonavir.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de formas de dosificación y vehículos de administración oral. La administración oral puede ser en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran mediante otras vías de administración, que incluyen administración continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea y por supositorio, entre otras vías de administración. El modo de administración preferente es, en general, oral usando una pauta posológica diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de padecimiento y la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, junto con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, se puede disponer en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria pueden estar compuestas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diaria pretendido que se va a emplear. Se pueden emplear las composiciones farmacéuticas como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación mantenida, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % del compuesto o compuestos activos (p/p). Se pretende que el término "preparación" o "forma de dosificación" incluya tanto formulaciones sólidas como líquidas del compuesto activo y un experto en la técnica apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo del órgano o tejido diana y de la dosis y parámetros farmacocinéticos deseados.

El término "excipiente" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, en general, segura, no tóxica y ni biológicamente indeseable ni de otro modo, e incluye excipientes que son aceptables para su uso veterinario, así como para su uso farmacéutico en seres humanos. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en solitario, pero, en general, se administrarán en mezcla con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticos adecuados seleccionados.

con respecto a la vía de administración y a la práctica farmacéutica estándar pretendidas.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que, en general, sea segura, no tóxica y ni biológicamente indeseable ni de otro modo e incluye que sea aceptable para su uso farmacéutico en seres humanos.

Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo también puede conferir inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al ingrediente activo que estaba ausente en la forma no salina e incluso puede afectar positivamente a la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *terc*-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza por un ion de metal, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, obleas, supositorios y granulados dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también puedan actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. En forma pulverulenta, el vehículo es, en general, un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla, en general, con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas también son adecuadas para su administración oral e incluyen formulaciones líquidas, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas. Estas incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan en preparaciones en forma líquida poco antes de su uso. Las emulsiones se pueden preparar en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga. Se pueden preparar soluciones acuosas disolviendo el componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes adecuados. Se pueden preparar suspensiones acuosas dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa rápida o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringuillas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos oleosos o no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma pulverulenta, obtenido mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución para su constitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración como supositorios. En primer lugar, se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y se dispersa homogéneamente el componente activo, por ejemplo, mediante agitación. Entonces, se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y se solidifica.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración vaginal. En la técnica, se sabe

que los óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen, además del ingrediente activo, dichos vehículos son apropiados.

Si se desea, se pueden preparar formulaciones con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación mantenida o prolongada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular en dispositivos de administración transdérmica o subcutánea de fármacos. Estos sistemas de administración son ventajosos cuando es necesaria la liberación mantenida del compuesto y cuando es fundamental el cumplimiento terapéutico por parte del paciente de una pauta terapéutica. Los compuestos en los sistemas de administración transdérmica se fijan con frecuentemente a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también se puede combinar con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azone (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de administración de liberación mantenida se insertan por vía subcutánea en el plano subcutáneo mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, poli(ácido láctico).

Las formulaciones adecuadas, junto con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos, se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* **1995**, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19.^a edición, Easton, Pensilvania. Un científico experto en formulación puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración particular sin hacer que las composiciones de la presente invención sean inestables o sin comprometer su actividad terapéutica.

La modificación de los presentes compuestos para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, se puede lograr fácilmente mediante modificaciones leves (formulación de sales, esterificación, etc.) que estén dentro de la experiencia habitual en la técnica. También está dentro de la experiencia habitual en la técnica modificar la vía de administración y la pauta posológica de un compuesto particular a fin de controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para obtener un efecto beneficioso máximo en los pacientes.

La administración simultánea incluye administrar cada inhibidor en la misma forma de dosificación o en diferentes formas de dosificación. Cuando se administran en diferentes formas de dosificación, los inhibidores se pueden administrar a la misma vez o en diferentes veces y en cualquier orden. En consecuencia, se puede administrar ritonavir junto con el inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C de fórmula I en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas.

Si ritonavir y el inhibidor de la proteasa R7227 se administran en formas de dosificación separadas, cada inhibidor se puede administrar aproximadamente de manera simultánea. De forma alternativa, se puede administrar ritonavir en cualquier periodo de tiempo en torno a la administración del inhibidor de la proteasa. Es decir, se puede administrar ritonavir antes de, junto con o tras el inhibidor R7227. El periodo de tiempo de administración debe ser tal que R7227 afecte al metabolismo del inhibidor de la proteasa. Por ejemplo, si se administra R7227 en primer lugar, se debe administrar ritonavir antes de que el inhibidor de la proteasa se metabolice y/o excrete.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La concentración terapéutica de eficacia en el tratamiento del VHC se determina, en general, midiendo las concentraciones de ARN vírico. La dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Esa dosificación puede variar dentro de amplios límites dependiendo de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, la edad y el estado clínico general del paciente, otros medicamentos con los que se está tratando al paciente, la vía y forma de administración y las preferencias y experiencia del médico implicado.

Las concentraciones de dosificación de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 800 mg por día, preferentemente entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 mg por día de R7227 son útiles para la prevención y el tratamiento de la enfermedad mediada por el VHC. Para ritonavir, las concentraciones de dosificación de entre aproximadamente 50 a aproximadamente 400 mg por día serían típicas. Más típicas serían las concentraciones de dosificación de entre aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg por día. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de, y de acuerdo con, la presente invención se administrarán desde aproximadamente 1 a aproximadamente 2 veces por día. La cantidad del ingrediente activo que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. En general, se inicia el tratamiento con dosificaciones más pequeñas que son más bajas que la dosis óptima del compuesto. En lo sucesivo, se incrementa la dosificación en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo para el paciente individual. Un experto habitual en el tratamiento de enfermedades descritas en el presente documento podrá averiguar, sin demasiada experimentación y valiéndose de su conocimiento personal, experiencia y las divulgaciones de esta solicitud, una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente dados.

Las formas de dosificación preferentes de ritonavir se han divulgado por L. A. Al-Razzak *et al.* en la patente de EE. UU. n.º 5.484.801 publicada el 16 de enero de 1996, la patente de EE. UU. n.º 5.948.436 publicada el 7 de

septiembre de 1999, el documento WO 95/07696 publicado el 23 de marzo de 1995 y el documento WO 95/09614 publicado el 13 de abril de 1995.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden recetar al paciente en "envases para el paciente" que contienen el tratamiento al completo en un único paquete, por regla general, un envase alveolado. Los envases para el paciente tienen una ventaja sobre las recetas tradicionales, donde un fármaco divide el suministro al paciente de un producto farmacéutico de un suministro a granel, ya que el paciente siempre tiene acceso al prospecto del paquete contenido en el envase para el paciente, normalmente ausente en las recetas tradicionales. La inclusión de un prospecto del paquete ha demostrado que mejora el cumplimiento terapéutico por parte del paciente con las instrucciones del médico.

La administración de la combinación de la invención por medio de un único envase para el paciente, o envases para el paciente de cada formulación, que contienen dentro un prospecto del paquete que da instrucciones al paciente del uso correcto de la invención es una característica adicional deseable de la presente invención que puede mejorar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, es un envase que comprende R7227 y ritonavir de la invención y un prospecto informativo que contiene instrucciones sobre el uso de la combinación de la invención. En un modo de realización alternativo de la presente invención, el envase farmacéutico comprende además uno o más agentes adicionales como se describe en el presente documento. El agente o agentes adicionales se pueden proporcionar en el mismo envase o en envases separados.

Otro aspecto de esto implica un kit empaquetado para que un paciente lo use en el tratamiento de la infección por el VHC o en la prevención de la infección por el VHC, que comprende: una única o una pluralidad de formulaciones farmacéuticas de cada componente farmacéutico; un recipiente que aloja la(s) formulación/formulaciones farmacéutica(s) durante su almacenamiento y antes de su administración; e instrucciones para llevar a cabo la administración del fármaco de una manera eficaz para tratar o prevenir la infección por el VHC.

En consecuencia, la presente invención proporciona kits para la administración simultánea o secuencial de R7227 y ritonavir (y, opcionalmente, un agente adicional) o derivados de los mismos se preparan de manera convencional. Típicamente, dicho kit comprenderá, por ejemplo, una composición de cada inhibidor y, opcionalmente, el/los agente(s) adicional(es) en un vehículo farmacéuticamente aceptable (y en una o en una pluralidad de formulaciones farmacéuticas) e instrucciones escritas para la administración simultánea o secuencial.

En otro modo de realización, se proporciona un kit empaquetado que contiene una o más formas de dosificación para su autoadministración; un medio de recipiente, preferentemente sellado, para alojar las formas de dosificación durante su almacenamiento y antes de su uso; e instrucciones para que un paciente lleve a cabo la administración del fármaco.

Las instrucciones serán típicamente instrucciones escritas en un prospecto del paquete, una etiqueta y/o en otros componentes del kit, y la forma o formas de dosificación son como se describe en el presente documento. Cada forma de dosificación se puede alojar de manera individual, como en una lámina de un laminado de hoja metálica-plástico, con cada forma de dosificación aislada de las demás en celdas o burbujas individuales, o las formas de dosificación se pueden alojar en un único recipiente, como en un frasco de plástico. Los presentes kits también incluirán típicamente medios para empaquetar los componentes del kit individuales, es decir, las formas de dosificación, el medio de recipiente y las instrucciones de uso escritas. Dichos medios de empaquetado pueden tomar la forma de una caja de cartón o papel, una bolsa de plástico o de hoja metálica, etc.

Ejemplo

Potenciación farmacocinética de R7227 en adultos sanos

Se seleccionaron sujetos para su participación en este estudio dentro de los 21 días antes de la dosificación. El estudio incluyó a 14 voluntarios sanos (n=14 por grupo). El programa de dosificación se ilustra a continuación:

TABLA I					
Procedimiento	Día del estudio				
	1	2	3	4 a 11	12
Dosificación de R7227 ¹	x		x		x
Dosificación de ritonavir ²			x	x	x
Obtenciones FC	FC 24 h		FC 24 h		FC 24 h
¹ R7227 100 mg, única dosis oral					
² Ritonavir 100 mg, dosis por vía oral cada 12 h.					

Formulación de R7227 - Se formuló R7227 en cápsulas de gelatina blanda ovaladas y transparentes de tamaño 10 para administración oral a una concentración de 100 mg por cápsula (equivalente de ácido libre anhidro). La solución de llenado de cápsula consiste en R7227-001, polietilenglicol PEG400 (Macrogol 400) y butilhidroxitolueno (BHT). Todos los excipientes son de calidad farmacopeica (NF o EP). Se usa gelatina de tipo 195 (NF, EP) como la masa de gel a granel para la cubierta de la cápsula, con pequeñas cantidades de sorbitol líquido 70/85/00 (NF, EP) y agua (USP) usados como plastificantes.

Todas las medicinas del estudio se administraron con una comida. Los días de administración de R7227 (solo o con ritonavir), las medicinas del estudio se administraron después de la finalización de un desayuno alto en grasa estándar y los desayunos en estos días fueron idénticos. Se administró por vía oral R7227 como una única dosis de 100 mg de cápsula de gelatina blanda los días 1, 3 y 12. Los días 3 y 12, se administró R7227 con la dosis matutina de ritonavir. Se administraron por vía oral 100 mg de ritonavir dos veces diariamente (cada 12 horas) desde el día 3 al día 12.

Se obtuvieron muestras de sangre (5 ml) para determinar las concentraciones plasmáticas de R7227 (y los metabolitos cuando los ensayos estuvieron disponibles) de acuerdo con el siguiente programa.

Día 1, se obtuvieron muestras FC (5 ml) antes de la dosificación de R7227 (predosis) y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación de R7227;

Días 3 y 12, se obtuvieron muestras FC (5 ml) antes de la dosificación de R7227 (predosis) y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 12, 24, 36 y 48 horas después de la dosificación de R7227.

Los parámetros FC primarios de R7227 que se determinaron son $C_{m\acute{a}x}$ y $ABC_{0-\infty}$. Los parámetros FC secundarios de R7227 que se midieron incluyen $T_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-fin} , CL/F , $t_{1/2}$, C_{12h} y C_{24h} .

Se aplicó el análisis de la varianza (ANOVA) a los parámetros farmacocinéticos primarios transformados logarítmicamente. Se derivaron los intervalos de confianza bilaterales al 90 % para los cocientes de las medias geométricas de los parámetros primarios ($ABC_{0-\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$ de R7227) para las siguientes comparaciones: (R7227 + ritonavir) día 3 frente a R7227 día 1 y (R7227 + ritonavir) día 12 frente a R7227 día 1

Se usó el análisis de la varianza (ANOVA) para analizar todos los parámetros primarios del estudio usando el siguiente modelo:

$$Y_{ij} = \mu + \tau_i + s_j + \varepsilon_{ij}$$

en el que Y_{ij} indica el parámetro FC que se va a analizar, μ indica la media general de la variable transformada, τ_i , el efecto fijado del tratamiento; s_j el efecto aleatorio del sujeto; ε_{ij} (error). Se supone que las desviaciones aleatorias ε_{ij} son independientes y se distribuyen normalmente con media de cero y varianza común σ^2 . Las comparaciones entre los grupos $\tau_{R7227+Ritonavir} - \tau_{R7227}$, la varianza residual σ^2 y los límites de confianza de un 90 % para las comparaciones entre los grupos se estimaron a partir del modelo de ANOVA. Para las variables transformadas logarítmicamente ($ABC_{0-\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$), el cociente de las medias verdaderas de grupo y los límites de confianza para el cociente correspondiente de las medias de las variables no transformadas se calculará mediante potenciación de las diferencias entre las medias de mínimos cuadrados y los límites de confianza para los valores transformados, respectivamente.

TABLA II						
FC R7227 (unidad)	N	Media geométrica de mínimos cuadrados (GLSM)			Cociente de GLSM (IC al 90 %)	
		Día 1 (solo)	Día 3 (con única dosis de ritonavir)	Día 12 (con múltiples dosis de ritonavir)	Día 3 frente a día 1	Día 12 frente a día 1
$ABC_{0-\infty}$ ng*h/ml	12	14,4	82,0	79,4	5,70 (4,07, 7,99)	5,50 (4,05, 7,48)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	12	8,40	26,4	27,3	3,14 (1,87, 5,25)	3,25 (2,12, 4,96)
C_{12h} (ng/ml)	8 ^a	0,02	1,00	0,53	50,6 (25,6, 100)	26,9 (17,7, 41,0)
C_{12h} (ng/ml)	12 ^b	0,01	0,55	0,36	65,2 (34,8, 122)	42,4 (25,7, 70,0)
^a Datos disponibles, no BLQ (0,010 ng/ml), de los tres días de tratamiento. (BLQ = por debajo del límite inferior de cuantificación)						
^b Incluye los valores de C_{12h} extrapolados de 4 sujetos con valores BLQ el día 1						

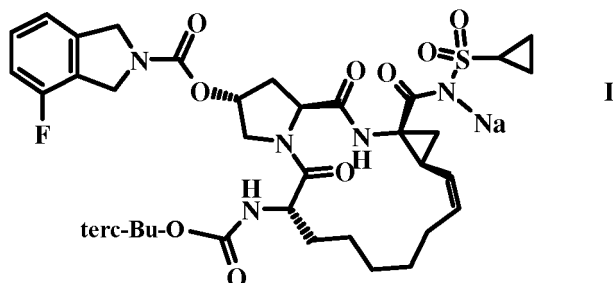
La invención anterior se ha descrito en detalle a modo de ilustración y ejemplo, con propósitos de claridad y entendimiento. Será obvio para un experto en la técnica que se puedan poner en práctica cambios y modificaciones

dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se ha de entender que se pretende que la descripción anterior sea ilustrativa y no restrictiva. Por lo tanto, el alcance de la invención se debe determinar no con referencia a la descripción anterior, sino que, en su lugar, se debe determinar con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con todo el alcance de equivalentes a los que dichas reivindicaciones dan derecho.

- 5 Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad para todos los propósitos en la misma medida que si cada patente individual, solicitud de patente o publicación se indicara de manera individual.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

y ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesite.

- 10 2. Un compuesto de fórmula I, base libre o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un paciente que lo necesite de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende administrar de manera simultánea, junto con un compuesto de fórmula I y ritonavir, al menos un agente adicional seleccionado de un agente inmunomodulador y/o un agente antivírico y/u otro inhibidor de la proteasa NS3/4A del HCV y/o inhibidor de la polimerasa NS5B y/o un inhibidor vírico de amplio espectro y/u otro inhibidor del citocromo P-450.
- 15 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o base libre u otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de citocromo P450-monooxigenasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que el inhibidor de citocromo P450-monooxigenasa es ritonavir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 4. Un kit que comprende un inhibidor de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C de acuerdo con la fórmula I y ritonavir.
- 25 5. Un envase farmacéutico que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, ritonavir y un prospecto informativo que contiene instrucciones de uso de los inhibidores.