

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202090412 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.05.27

(51) Int. Cl. A61K 31/454 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.07.20

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВГС

(31) 15/667,212

(32) 2017.08.02

(33) US

(86) PCT/US2018/042992

(87) WO 2019/027694 2019.02.07

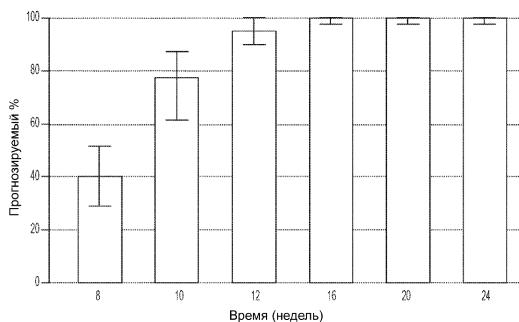
(71) Заявитель:  
ЭББВИ ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Коллинз Кристин, Фу Бо, Гулати  
Абхишек, Корт Йенс, Кослоски  
Мэттью, Лэй Ян, Лин Чих-Вэй, Лю  
Жань, Менса Федерико, Нг Иок Чань,  
Пайлот-Матнас Тами, Пугач Дэвид,  
Шульман Нэнси С., Тринх Роджер,  
Виани Роландо М., Ван Стэнли, Чжан  
Чженьчжень (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к терапиям для лечения ВГС без применения интерферона. Предпочтительно, проводится лечение более короткой продолжительности, например не более 12 недель. В одном аспекте лечение включает введение по меньшей мере двух противовирусных препаратов прямого действия субъекту с инфекцией ВГС, причем лечение проводится на протяжении 12 недель и не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере два противовирусных препарата прямого действия включают (а) соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и (b) соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

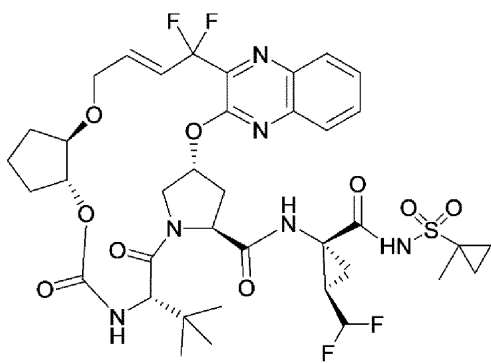


A1

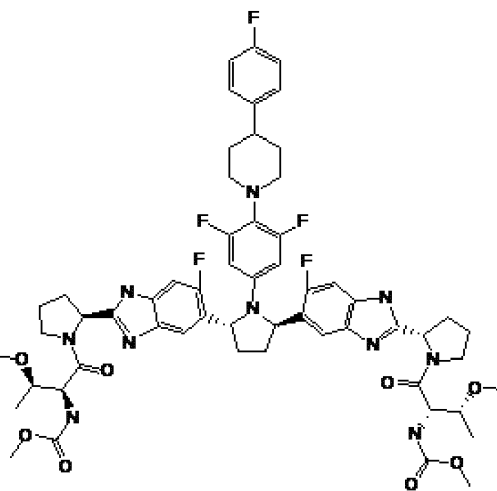
202090412

202090412

A1



Соединение 1



Соединение 2

202090412

A1

A1

202090412

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561421EA/018

### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВГС

Область техники

[0001] Данное изобретение относится к лечению от вируса гепатита С (ВГС) без использования интерферона и рибавирина.

Известный уровень техники

[0002] ВГС представляет собой РНК-вирус, принадлежащий к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*. Находящийся в оболочке вирион ВГС содержит геном с положительной цепью РНК, кодирующий все известные вирус-специфические белки в единой непрерывной открытой рамке считывания. Открытая рамка считывания содержит приблизительно 9500 нуклеотидов и кодирует один большой полипротеин, состоящий из приблизительно 3000 аминокислот. Этот полипротеин включает белок сердцевины, белки оболочки E1 и E2, мембраносвязанный белок p7 и неструктурные белки NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B.

[0003] Хроническая инфекция ВГС связана с прогрессирующей патологией печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Хронический гепатит С можно лечить пегинтерфероном-альфа в сочетании с рибавирином. Сохраняются существенные ограничения эффективности и переносимости, поскольку многие пользователи страдают от побочных эффектов, а элиминация вируса из организма часто бывает неполной. Таким образом, существует необходимость в новых методах лечения инфекции ВГС.

[0004] Противовирусные препараты прямого действия (ПППД - DAA - direct-acting antiviral agents) первого поколения связаны с неудачей лечения у некоторых пациентов. Повторное лечение ПППД первого поколения имеет субоптимальную эффективность, и современные стратегии лечения пациентов с предшествующим опытом ПППД включают рибавирин (РБВ). Таким образом, существует потребность в новых терапиях без РБВ для пациентов с предшествующим лечением, особенно у пациентов с предшествующим лечением ингибитором NS5A или у пациентов с предшествующим лечением ингибитором протеазы NS3/4A.

[0005] Пациенты с генотипом (ГТ) 3 ВГС подвержены более высокому риску развития прогрессирующего фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, чем пациенты с другими генотипами ВГС, а пациенты ГТ3 с предшествующим лечением имеют ограниченные доступные варианты лечения без РБВ. Следовательно, существует необходимость в новых методах лечения без РБВ для пациентов ГТ3 и, в частности, для пациентов ГТ3 с предшествующим лечением.

[0006] Кроме того, первоочередной задачей остаются безопасные и эффективные варианты лечения ВГС для реципиентов после трансплантации почки и печени, так как инфекция ВГС может повлиять как на выживаемость пациента, так и на жизнеспособность трансплантата в этих популяциях. Рецидивирующая инфекция ВГС является основной причиной отторжения трансплантата у реципиентов печени. Несмотря на успехи в схемах

без использования ИФН, доступные в настоящее время методы лечения в популяциях с трансплантатами все еще нуждаются в РБВ и/или требуют 24 недель лечения. Таким образом, существует необходимость в новых методах лечения инфекции ВГС у пациентов после трансплантации.

[0007] Почти 100000 человек стоит в очереди на пересадку почки. Во многих штатах ожидание донорской почки может длиться 5 или даже 10 лет. Ежегодно выбрасывается более 500 высококачественных почек от умерших доноров с ВГС-инфекцией. Голдберг (Goldberg) предложил проводить мониторинг вирусной нагрузки ВГС у реципиентов трансплантатов, получивших почку от ГТ1-инфицированного донора, начиная с 3-го дня после трансплантации, и начинать 12-недельный курс элбасвир-гразопревира при получении положительных результатов. N Engl J Med 2017; 376:2394-2395. Элбасвир-гразопревир был одобрен только для ВГС ГТ 1 и 4. Следовательно, существует необходимость в новых методах лечения инфекции ВГС у реципиентов трансплантатов, которые получили солидный орган от донора, инфицированного ВГС. Кроме того, существует необходимость в терапии для предотвращения инфекции ВГС у реципиентов трансплантатов, которые получили или ожидают получения солидного органа от донора, инфицированного ВГС.

#### Сущность изобретения

[0008] В одном аспекте данного изобретения предлагаются способы лечения инфекции ВГС у субъекта, нуждающегося в таком лечении. Указанные способы включают введение по меньшей мере двух противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) субъекту на протяжении не более 16 недель, альтернативно, не более 12 недель, альтернативно, не более 8 недель, или с другой продолжительностью, как указано в данном документе. По меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль); и указанные по меньшей мере два ПППД также могут дополнительно включать один или несколько других ПППД, таких как софосбувир или другой ингибитор полимеразы ВГС. В определенных вариантах реализации продолжительность лечения составляет 16 недель. Продолжительность лечения может также составлять менее 16 недель; например, продолжительность может составлять 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели. Предпочтительно, продолжительность лечения составляет 12 недель. Продолжительность лечения может также составлять менее 12 недель; например, продолжительность может составлять 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели, или не более 8 недель. Предпочтительно, продолжительность лечения составляет 8 недель. Если в схеме лечения используются три или более ПППД, продолжительность лечения предпочтительно, составляет не более 8 недель; например, продолжительность может составлять 8, 7, 6, 5 или 4 недели. Предпочтительно, два или более ПППД вводят в количествах, эффективных для обеспечения устойчивого вирусологического ответа (УВО - SVR - sustained virological response) или для достижения другого желаемого показателя эффективности у субъекта. Субъекту не вводят ни интерферон, ни рибавирин во время

проведения схемы лечения. Другими словами, способы исключают введение субъекту интерферона и рибавирина, тем самым избегая побочных эффектов, связанных с интерфероном или рибавирином.

[0009] В другом аспекте данного изобретения предлагаются способы лечения популяции субъектов с инфекцией ВГС. Способы включают введение субъектам по меньшей мере двух ПППД на протяжении не более 16 недель, альтернативно, не более 12 недель, например, в течение 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5. или 4 недель, или не более 8 недель. По меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль); и указанные по меньшей мере два ПППД также могут дополнительно включать один или несколько других ПППД, таких как софосбувир или другой ингибитор полимеразы ВГС. Предпочтительно, по меньшей мере, два ПППД вводят субъектам в количествах, эффективных для того, чтобы привести к УВО или другому показателю эффективности у по меньшей мере примерно 70% популяции, предпочтительно, по меньшей мере примерно 80% популяции или, более предпочтительно, по меньшей мере примерно 90% популяции.

[0010] В любом способе, описанном в данном документе, по меньшей мере, два ПППД включают (а) Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) Соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль. Указанные по меньшей мере два ПППД могут также необязательно содержать один или несколько других агентов против ВГС. Такие другие необязательные агенты против ВГС могут быть выбраны из ингибиторов протеаз, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы, ненуклеозидных ингибиторов полимеразы, ингибиторов NS3B, ингибиторов NS4A, ингибиторов NS5A, ингибиторов NS5B, ингибиторов циклофилина или их комбинаций. Неограничивающие примеры других необязательных анти-ВГС (antic-HCV) агентов включают PSI-7977 (софосбувир), PSI-938, BMS-790052 (даклатасвир), BMS-650032 (асунапревир), BMS-791325, GS-5885 (ледипасвир), GS-9451 (тегобувир), GS-9190, GS-9256, BI-201335, BI-27127, телапневир, VX-222, TMC-435 (симеправир), МК-5172, МК-7009 (ванипревир), данопревир, R7128 (мерицитабин), и любую их комбинацию.

[0011] Например, ПППД, используемые в способе по данному изобретению, могут включать или состоять из (а) Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и (b) Соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли. В другом примере ПППД, используемые в способе по данному изобретению, могут включать или состоять из (а) Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, (b) Соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли, и (c) ингибитора полимеразы ВГС, где указанный ингибитор полимеразы ВГС может представлять собой нуклеотидный или нуклеозидный ингибитор полимеразы, или ненуклеозидный или ненуклеотидный ингибитор полимеразы. В качестве еще одного примера, ПППД, используемые в способе по данному изобретению, могут включать или состоять из (а) Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, (b) Соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли и (c) нуклеотидного или нуклеозидного ингибитора полимеразы ВГС. В качестве еще одного

примера, ПППД, используемые в способе по данному изобретению, могут включать или состоять из (а) Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, (b) Соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли, и (с) софосбувира. В качестве еще одного примера, ПППД, используемые в способе по данному изобретению, могут включать или состоять из (а) Соединения 2 или его фармацевтически приемлемой соли и (b) софосбувира.

[0012] В любом способе, описанном в данном документе, ПППД можно вводить по любым эффективным схемам и/или частотам дозирования; например, каждый из них может вводиться ежедневно. Каждый ПППД может вводиться отдельно или в комбинации, и каждый ПППД можно вводить один раз в день, два раза в день или три раза в день. Предпочтительно, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят один раз в день (QD).

[0013] Предпочтительно, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 100 мг до 600 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 50 до 500 мг один раз в день. Более предпочтительно, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 200 до 600 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 100 до 500 мг один раз в день. Весьма предпочтительно, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 400 мг до 600 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 100 до 500 мг один раз в день. Неожиданно было обнаружено, что 200-300 мг Соединения 1 обладают сравнимой эффективностью против ВГС с 400 мг Соединения 1. Поэтому, более предпочтительно, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 200 мг до 300 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 100 до 500 мг один раз в день. Например, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить по 200 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят по 120 мг один раз в день. В другом примере, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить по 300 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят по 120 мг один раз в день. В еще одном примере, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить по 400 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят по 120 мг один раз в день. В другом примере, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить по 400 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить по 240 мг один раз в день.

[0014] В еще одном аспекте, данное изобретение относится к комбинации Соединения 1 (или его фармацевтически приемлемой соли) и Соединения 2 (или его фармацевтически приемлемой соли) для использования при лечении инфекции ВГС. Лечение включает введение ПППД субъекту, инфицированному ВГС. Продолжительность

схемы лечения составляет не более шестнадцати недель (например, продолжительность составляет 16 недель; или продолжительность составляет 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9 или 8 недель), альтернативно, не более двенадцати недель (например, продолжительность составляет 12 недель, или продолжительность составляет 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 недели) или, альтернативно, не более восьми недель (например, продолжительность составляет 8 недель или продолжительность составляет 7, 6, 5, 4 или 3 недели). Предпочтительно, продолжительность схемы лечения составляет двенадцать недель. Продолжительность лечения может также составлять, например, не более восьми недель (например, продолжительность составляет 8 недель или продолжительность составляет 7, 6, 5, 4 или 3 недели). Лечение не включает введения интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). Соединение 1 (или его соль) и Соединение 2 (или его соль) можно вводить одновременно или последовательно. Предпочтительно, Соединение 1 (или его соль) и Соединение 2 (или его соль) могут вводиться один раз в день. В качестве неограничивающего примера, пациент, получающий лечение, инфицирован ВГС генотипа 1, таким как генотип 1a или 1b. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 2. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 3. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 4. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 5. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 6. В качестве еще одного неограничивающего примера, пациент представляет собой пациента, не получавшего лечения ВГС, пациента, получавшего лечение ВГС, пациента, не дающего клинического ответа на интерферон (например, пациента с нулевым ответом), или не является кандидатом на лечение интерфероном. В используемом в данной заявке значении, пациенты, не дающие клинического ответа на интерферон, включают пациентов с частичным ответом на интерферон и пациентов с возобновлением симптомов заболевания после отмены интерферона (interferon rebound patients). См. GUIDANCE FOR INDUSTRY - CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION: DEVELOPING DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS FOR TREATMENT (FDA, September 2010, проект руководства), где приведены определения пациентов, не получавших ранее лечения (наивных), частичных респондеров, рецидивирующих респондеров (т.е. пациентов с возобновлением симптомов заболевания после отмены препарата) и пациентов с нулевым ответом. Пациенты, не дающие клинического ответа на интерферон, также включают пациентов с нулевым ответом.

[0015] В одном примере этого аспекта изобретения, лечение проводится на протяжении 12 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой наивного пациента, инфицированного ВГС генотипа 1. В другом примере лечение проводится на протяжении 11 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой наивного пациента, инфицированного ВГС генотипа 1. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 10 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой наивного пациента, инфицированного ВГС генотипа 1. В еще одном примере лечение проводится на











фармацевтически приемлемой соли) и ингибитора полимеразы ВГС для применения при лечении инфекции ВГС. Лечение включает введение ПППД субъекту, инфицированному ВГС. Продолжительность схемы лечения составляет не более двенадцати недель (например, продолжительность составляет 12 недель; или продолжительность составляет 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 недели). Предпочтительно, продолжительность схемы лечения составляет двенадцать недель. Продолжительность лечения может также составлять, например, не более восьми недель (например, продолжительность составляет 8 недель или продолжительность составляет 7, 6, 5, 4 или 3 недели). Лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин. Соединение 1 (или его соль), Соединение 2 (или его соль) и ингибитор полимеразы ВГС могут вводиться одновременно или последовательно. Предпочтительно, Соединение 1 (или его соль), Соединение 2 (или его соль) и ингибитор полимеразы ВГС могут вводиться один раз в день. В качестве неограничивающего примера, пациент, получающий лечение, инфицирован ВГС генотипа 1, таким как генотип 1a или 1b. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 2. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 3. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 4. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 5. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 6. В качестве еще одного неограничивающего примера, пациент представляет собой пациента, не получавшего лечения ВГС, пациента, получавшего лечение ВГС, пациента, не дающего клинического ответа на интерферон (например, пациента с нулевым ответом), или не является кандидатом на лечение интерфероном. В одном примере этого аспекта изобретения, лечение проводится на протяжении 12 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой наивного пациента, инфицированного ВГС генотипа 1. В другом примере лечение проводится на протяжении 11 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой наивного пациента, инфицированного ВГС генотипа 1. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 10 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой наивного пациента, инфицированного ВГС генотипа 1. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 9 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой наивного пациента, инфицированного ВГС генотипа 1. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 8 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой наивного пациента, инфицированного ВГС генотипа 1. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 7 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой наивного пациента, инфицированного ВГС генотипа 1. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 6 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой наивного пациента, инфицированного ВГС генотипа 1. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 5 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой наивного пациента, инфицированного ВГС генотипа 1. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 4 недель, и субъект, которого лечат,



генотипа 1. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 4 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 1. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 12 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В другом примере лечение проводится на протяжении 11 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 10 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 9 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 8 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 7 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 6 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 5 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 4 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3.

[0022] В еще одном аспекте данное изобретение предлагает комбинацию Соединения 1 (или его фармацевтически приемлемой соли), Соединения 2 (или его фармацевтически приемлемой соли) и софосбувира для применения при лечении инфекции ВГС. Лечение включает введение ПППД субъекту, инфицированному ВГС. Продолжительность схемы лечения составляет не более двенадцати недель (например, продолжительность составляет 12 недель; или продолжительность составляет 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 недели). Предпочтительно, продолжительность схемы лечения составляет двенадцать недель. Продолжительность лечения может также составлять, например, не более восьми недель (например, продолжительность составляет 8 недель или продолжительность составляет 7, 6, 5, 4 или 3 недели). Лечение не включает введения интерферона. Соединение 1 (или его соль), Соединение 2 (или его соль) и софосбувир можно вводить одновременно или последовательно. Предпочтительно, Соединение 1 (или его соль), Соединение 2 (или его соль) и софосбувир можно вводить один раз в день. В







дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 8 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 7 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 6 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 5 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3. В еще одном примере лечение проводится на протяжении 4 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3.

[0023] В еще одном аспекте данное изобретение предлагает комбинацию Соединения 2 (или его фармацевтически приемлемой соли) и софосбувира для применения при лечении инфекции ВГС. Лечение включает введение ПППД субъекту, инфицированному ВГС. Продолжительность схемы лечения составляет не более двенадцати недель (например, продолжительность составляет 12 недель; или продолжительность составляет 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или 3 недели). Предпочтительно, продолжительность схемы лечения составляет двенадцать недель. Продолжительность лечения может также составлять, например, не более восьми недель (например, продолжительность составляет 8 недель или продолжительность составляет 7, 6, 5, 4 или 3 недели). Лечение не включает введения интерферона. Соединение 2 (или его соль) и софосбувир можно вводить одновременно или последовательно. Предпочтительно, Соединение 2 (или его соль) и софосбувир можно вводить один раз в день. В качестве неограничивающего примера, пациент, получающий лечение, инфицирован ВГС генотипа 1, таким как генотип 1a или 1b. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 2. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 3. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 4. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 5. В качестве другого неограничивающего примера пациент инфицирован ВГС генотипа 6. В качестве еще одного неограничивающего примера, пациент представляет собой пациента, не получавшего лечения ВГС, пациента, получавшего лечение ВГС, пациента, не дающего клинического ответа на интерферон (например, пациента с нулевым ответом), или не является кандидатом на лечение интерфероном. В одном примере этого аспекта изобретения, лечение проводится на протяжении 12 недель, и субъект, которого лечат, представляет собой наивного пациента, инфицированного ВГС генотипа 1. В другом примере лечение проводится на протяжении





собой пациента, не дающего клинического ответа (например, с нулевым ответом), инфицированного ВГС генотипа 3.

[0024] Схема лечения по данному изобретению, как правило, представляет собой полную схему лечения, т.е. не предполагается какой-либо последующей схемы, содержащей интерферон. Таким образом, лечение или применение, описанное в данном документе, обычно не включает какого-либо последующего лечения, содержащего интерферон или рибавирин.

[0025] В одном аспекте, изобретение относится к способу лечения или профилактики инфекции вируса гепатита С (ВГС) генотипов 1-6 у реципиента трансплантата, получающего солидный орган от донора, инфицированного ВГС, включающему введение реципиенту двух противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) один раз в день на протяжении не более 16 недель, причем указанный способ не включает введения ни интерферона, ни рибавирина указанному реципиенту, и указанные два ПППД представляют собой (1) Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и (2) Соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль. В этом способе, предпочтительно, солидный орган представляет собой почку, а его продолжительность составляет 8 недель или 12 недель. В соответствии с данным изобретением, лечение может начинаться до или одновременно с операцией по пересадке. Предпочтительно, лечение включает введение указанному реципиенту 300 мг Соединения 1 и 120 мг Соединения 2 один раз в день. Кроме того, предпочтительно, донор инфицирован ВГС генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

[0026] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции вируса гепатита С (ВГС) генотипа 1-6 у реципиента трансплантата, включающему введение реципиенту двух противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) один раз в день в течение периода времени, не превышающего 16 недель, причем указанный способ не включает введения указанному реципиенту интерферона или рибавирина, и указанные два ПППД представляют собой (1) Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и (2) Соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно, в этом способе реципиент трансплантата не имел ВГС до получения солидного органа от донора, инфицированного ВГС. Кроме того, предпочтительно, лечение начинается после операции по пересадке. Подразумевается, что пациент после операции стабилен и способен получать лечение. В аспекте изобретения лечение может начинаться вскоре после пересадки или более чем через год после операции по пересадке. Продолжительность лечения может составлять 8, 12 или 16 недель. В одном аспекте реципиентом трансплантата является реципиент трансплантата печени, а в другом аспекте реципиентом трансплантата является реципиент почечного трансплантата. Предпочтительно, лечение включает введение указанному реципиенту 300 мг Соединения 1 и 120 мг Соединения 2 один раз в день. В одном аспекте реципиент трансплантата не страдает циррозом.

[0027] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения инфекции

вируса гепатита С (ВГС) генотипа 1-6 у пациента, получавшего ранее лечение, включающему введение пациенту двух противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) один раз в день в течение периода времени не более 16 недель, причем указанный способ не включает введения указанному пациенту интерферона или рибавирина, и указанные два ПППД представляют собой (1) Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и (2) Соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно, лечение включает пациента, получавшего ранее лечение, который представляет собой пациента, получавшего ранее лечение ингибитором NS5A, инфицированного ВГС генотипа 1. Также предпочтительно, продолжительность такого лечения составляет 16 недель. Кроме того, в одном аспекте пациенты включают пациентов, получавших ранее лечение, причем пациент представляет собой пациента, получавшего ранее лечение ингибитором протеазы NS3/4A, инфицированного ВГС генотипа 1. Предпочтительно, продолжительность лечения составляет 12 недель. В одном аспекте пациент, получавший ранее лечение, представляет собой пациента, получавшего ранее лечение интерфероном, пегилированным интерфероном, рибавирином и/или софосбувиром, инфицированного ВГС генотипа 3. Кроме того, предпочтительно, в этом способе продолжительность лечения составляет 16 недель. Предпочтительно, пациент, получавший ранее лечение, представляет собой пациента, получавшего ранее лечение интерфероном, пегилированным интерфероном, рибавирином и/или софосбувиром, инфицированного ВГС генотипа 1, 2, 4, 5 или 6. В другом аспекте пациент не страдает циррозом, и продолжительность лечения составляет 8 недель, или пациент имеет компенсированный цирроз, а продолжительность лечения составляет 12 недель.

[0028] Другие признаки, объекты и преимущества данного изобретения будут очевидны из следующего далее подробного описания. Однако, следует понимать, что подробное описание, в котором представлены предпочтительные варианты реализации изобретения, приведено только для иллюстрации, а не в качестве ограничения. Различные изменения и модификации в пределах объема изобретения будут очевидными для специалистов в данной области техники из подробного описания.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0029] Графические материалы приведены для иллюстрации, а не в качестве ограничения.

[0030] На Фиг. 1 представлены прогнозируемые средние процентные значения устойчивого вирусологического ответа (УВО) и 90% доверительные интервалы УВО для схем с 2 ПППД без применения интерферона/рибавирина, включающих использование Соединения 1 (400 мг один раз в день) и Соединения 2 (120 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 1.

[0031] На Фиг. 2 представлены прогнозируемые средние процентные значения УВО и 90% доверительные интервалы УВО для схем с 2 ПППД без применения интерферона/рибавирина, включающих использование Соединения 1 (400 мг один раз в день) и Соединения 2 (60 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом

1.

[0032] На Фиг. 3 представлены прогнозируемые средние процентные значения УВО и 90% доверительные интервалы УВО для схем с 2 ПППД без применения интерферона/рибавирина, включающих использование Соединения 1 (600 мг один раз в день) и Соединения 2 (480 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 1.

[0033] На Фиг. 4 представлены прогнозируемые средние процентные значения устойчивого вирусологического ответа (УВО) и 90% доверительные интервалы УВО для схем с 2 ПППД без применения интерферона/рибавирина, включающих использование Соединения 1 (400 мг один раз в день) и Соединения 2 (120 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 3.

[0034] На Фиг. 5 представлены прогнозируемые средние процентные значения УВО и 90% доверительные интервалы УВО для схем с 2 ПППД без применения интерферона/рибавирина, включающих использование Соединения 1 (400 мг один раз в день) и Соединения 2 (60 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 3.

[0035] На Фиг. 6 представлены прогнозируемые средние процентные значения УВО и 90% доверительные интервалы УВО для схем с 2 ПППД без применения интерферона/рибавирина, включающих использование Соединения 1 (600 мг один раз в день) и Соединения 2 (480 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 3.

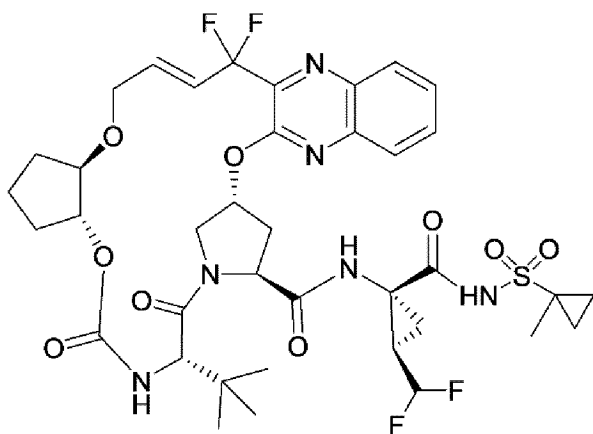
[0036] На Фиг. 7 представлены прогнозируемые средние процентные значения УВО и 90% доверительные интервалы УВО для схем с 3 ПППД без применения интерферона/рибавирина, включающих использование Соединения 1 (400 мг один раз в день), Соединения 2 (120 мг один раз в день) и софосбувира (400 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 1.

[0037] На Фиг. 8 представлены прогнозируемые средние процентные значения УВО и 90% доверительные интервалы УВО для схем с 2 ПППД без применения интерферона/рибавирина, включающих использование Соединения 2 (120 мг один раз в день) и софосбувира (400 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 1.

[0038] На Фиг. 9 изображен синергетический эффект комбинации Соединения 1 и Соединения 2 на ингибирование ВГС *in vitro*.

Подробное описание СУЩНОСТИ изобретения

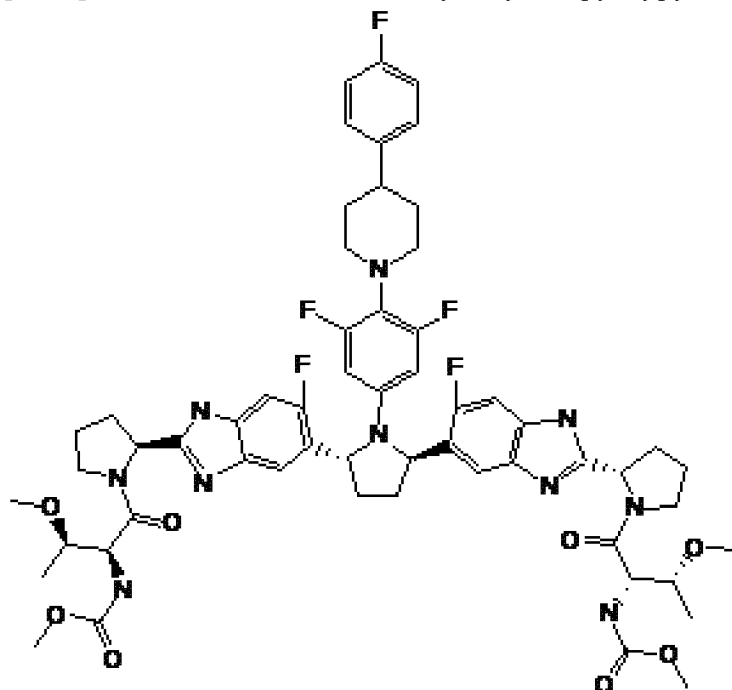
[0039] Способы по данному изобретению включают введение Соединения 1 (или его фармацевтически приемлемой соли) и Соединения 2 (или его фармацевтически приемлемой соли) нуждающемуся в этом субъекту. Соединение 1 имеет следующую структуру:



Соединение 1

Соединение 1 является мощным ингибитором протеазы ВГС и описано в публикации заявки на патент США № 2012/0070416.

[0040] Соединение 2 имеет следующую структуру:



Соединение 2

Соединение 2 является мощным ингибитором NS5A и описано в публикации заявки на патент США № 2012/0220562.

[0041] Лечение на основе интерферона/рибавирина может требовать значительных физических усилий, и в некоторых случаях может приводить к временной нетрудоспособности. Значительная часть пациентов будет испытывать совокупность побочных эффектов, от «гриппоподобного» синдрома (наиболее распространенный, наблюдается в течение нескольких дней после еженедельного введения интерферона), до тяжелых побочных эффектов, включая анемию, сердечно-сосудистые явления и психиатрические проблемы, такие как самоубийство или суицидальные мысли. Последние усугубляются общим физиологическим стрессом, испытываемым пациентами. Рибавирин также имеет ряд побочных эффектов, в том числе анемию, высокое количество

принимаемых таблеток (например, 5-6 таблеток в день, разделенных на два приема), и ограниченную возможность применения для женщин детородного возраста из-за тератогенности.

[0042] Способы по данному изобретению обеспечивают эффективное лечение инфекции ВГС без применения интерферона или рибавирина и в течение более короткого периода времени, в качестве примера и без ограничений, при продолжительности лечения не более шестнадцати недель, альтернативно, не более пятнадцати недель, альтернативно, не более четырнадцати недель, альтернативно, не более тринадцати недель, альтернативно, не более двенадцати недель, альтернативно, не более одиннадцати недель, альтернативно, не более десяти недель, альтернативно, не более девяти недель, альтернативно, не более восьми недель, альтернативно, не более семи недель, альтернативно, не более шести недель, альтернативно, не более пяти недель, альтернативно, не более четырех недель или, альтернативно, не более трех недель.

[0043] В одном аспекте, данное изобретение относится к способам лечения инфекции ВГС у субъекта, включающим введение субъекту по меньшей мере двух ПППД в отсутствие интерферона и рибавирина в течение не более шестнадцати недель, альтернативно, не более двенадцати недель, альтернативно, не более восьми недель, например, в течение 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недель. Другими словами, способы исключают интерферон и рибавирин, т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин. Указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль), которые могут вводиться совместно или отдельно или независимо, с одинаковыми или разными частотами введения доз. Предпочтительно, указанные по меньшей мере два ПППД вводят один раз в день. Их также можно вводить, например, два раза в день или три раза в день.

[0044] В одном аспекте, данное изобретение относится к способам лечения инфекции ВГС у субъекта, включающим введение субъекту по меньшей мере двух ПППД, в отсутствие интерферона и рибавирина, в течение не более чем двенадцати недель, альтернативно, не более чем восьми недель, например, в течение 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недель. Иными словами, способы исключают интерферон и рибавирин, т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин. Указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС, которые могут вводиться совместно или отдельно или независимо, с одинаковыми или разными частотами введения доз. Предпочтительно, указанные по меньшей мере два ПППД вводят один раз в день. Их также можно вводить, например, два раза в день или три раза в день.

[0045] В одном аспекте, данное изобретение относится к способам лечения инфекции ВГС у субъекта, включающим введение субъекту по меньшей мере двух ПППД, в отсутствие интерферона и рибавирина, в течение не более чем двенадцати недель, альтернативно, не более чем восьми недель, например, в течение 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или



4 недель. Иными словами, способы исключают интерферон и рибавирин, т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин. Указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир, которые могут вводиться совместно или отдельно или независимо с одинаковыми или разными частотами введения доз. Предпочтительно, указанные по меньшей мере два ПППД вводят один раз в день. Их также можно вводить, например, два раза в день или три раза в день.

[0046] В одном аспекте, данное изобретение относится к способам лечения инфекции ВГС у субъекта, включающим введение субъекту по меньшей мере двух ПППД, в отсутствие интерферона и рибавирина, в течение не более чем двенадцати недель, альтернативно, не более чем восьми недель, например, в течение 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недель. Иными словами, способы исключают интерферон и рибавирин, т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин. Указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир, которые могут вводиться совместно или отдельно или независимо с одинаковыми или разными частотами введения доз. Предпочтительно, указанные по меньшей мере два ПППД вводят один раз в день. Их также можно вводить, например, два раза в день или три раза в день.

[0047] Различные меры могут быть использованы для выражения эффективности способа по данному изобретению. Одной из таких мер является УВО (устойчивый вирусологический ответ), который при использовании в данном документе означает, что вирус не обнаруживается в конце терапии и на протяжении, по меньшей мере, 8 недель после окончания терапии (УВО8); предпочтительно, вирус не обнаруживается в конце терапии и на протяжении по меньшей мере 12 недель после окончания терапии (УВО12); более предпочтительно, вирус не обнаруживается в конце терапии и на протяжении по меньшей мере 16 недель после окончания терапии (УВО16); и весьма предпочтительно, чтобы вирус не обнаруживался в конце терапии и на протяжении по меньшей мере 24 недель после окончания терапии (УВО24). УВО24 часто рассматривается как функциональное определение исцеления; и высокая частота УВО менее чем через 24 недели после лечения (например, УВО8 или УВО12) может быть предиктором высокой частоты УВО24.

[0048] Предпочтительно, способ, описанный в данном документе, достигает по меньшей мере 70% УВО8. Более предпочтительно, способ, описанный в данном документе, достигает по меньшей мере 80% УВО8. Весьма предпочтительно, способ, описанный в данном документе, достигает по меньшей мере 90% УВО8. Наиболее предпочтительно, способ, описанный в данном документе, достигает по меньшей мере 95% УВО8.

[0049] Предпочтительно, способ, описанный в данном документе, достигает по меньшей мере 70% УВО12. Более предпочтительно, способ, описанный в данном документе, достигает по меньшей мере 80% УВО12. Весьма предпочтительно, способ, описанный в данном документе, достигает по меньшей мере 90% УВО12. Наиболее

предпочтительно, способ, описанный в данном документе, достигает по меньшей мере 95% УВО12. Способ без достижения значительного уровня УВО у пациентов не считается эффективным лечением, несмотря на то, что другие меры эффективности (например, RVR (быстрый вирусологический ответ), eRVR (расширенный быстрый вирусологический ответ), EVR (ранний вирусологический ответ) или ETR (вирусологический ответ в конце лечения)) могут продемонстрировать подавление вируса ВГС во время лечения или непосредственно на конец лечения.

[0050] В некоторых вариантах реализации схема лечения по изобретению включает лечение популяции субъектов с инфекцией ВГС (например, субъектов, ранее не получавших лечения), и схема включает введение субъектам по меньшей мере двух ПППД на протяжении не более 12 недель или другого периода времени, раскрытого в данном документе (например, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недель), причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и вводятся субъектам в количествах, эффективных для обеспечения УВО (например, УВО12 или УВО24), по меньшей мере, у примерно 70% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 75% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 80% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 85% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 90% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 95% популяции, альтернативно, примерно 100% популяции. В некоторых вариантах реализации схема лечения по изобретению включает лечение популяции субъектов, ранее получавших IFN (интерферон) (например, пациентов, не дающих ответа на интерферон), с инфекцией ВГС, и способ включает введение субъектам по меньшей мере двух ПППД на протяжении не более 16 недель, альтернативно, не более 12 недель, или другого периода времени, раскрытого в данном документе, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и вводятся субъектам в количествах, эффективных для обеспечения УВО (например, УВО12 или УВО24), по меньшей мере, у примерно 50% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 55% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 60% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 65% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 70% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 75% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 80% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 85% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 90% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 95% популяции или, альтернативно, примерно 100% популяции. В некоторых вариантах реализации схема лечения по изобретению включает лечение популяции субъектов, ранее получавших ПППД (например, субъектов, получавших ингибитор NS5A, или субъектов, получавших ингибитор протеазы (PI) NS3/4A), с инфекцией ВГС, и способ включает введение субъектам по меньшей мере двух ПППД на протяжении не более 16 недель, альтернативно, не более 12 недель, или другого периода

времени, раскрытого в данном документе, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и вводятся субъектам в количествах, эффективных для обеспечения УВО (например, УВО12 или УВО24), по меньшей мере, у примерно 50% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 55% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 60% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 65% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 70% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 75% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 80% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 85% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 90% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 95% популяции или, альтернативно, примерно 100% популяции.

[0051] В некоторых вариантах реализации схема лечения по изобретению включает лечение популяции субъектов с инфекцией ВГС (например, субъектов, ранее не получавших лечения), и схема включает введение субъектам по меньшей мере двух ПППД на протяжении не более 12 недель или другого периода времени, раскрытого в данном документе (например, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недель), причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС, и вводятся субъектам в количествах, эффективных для обеспечения УВО (например, УВО12 или УВО24), по меньшей мере, у примерно 70% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 75% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 80% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 85% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 90% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 95% популяции, альтернативно, примерно 100% популяции. В некоторых вариантах реализации схема лечения по изобретению включает лечение популяции субъектов, получавших ранее IFN (интерферон) (например, пациентов, не дающих ответа на интерферон), с инфекцией ВГС, и способ включает введение субъектам по меньшей мере двух ПППД на протяжении не более 12 недель, или другого периода времени, раскрытого в данном документе, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС, и вводятся субъектам в количествах, эффективных для обеспечения УВО (например, УВО12 или УВО24), по меньшей мере, у примерно 50% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 55% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 60% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 65% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 70% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 75% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 80% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 85% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 90% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 95% популяции или, альтернативно, примерно 100% популяции.

[0052] В некоторых вариантах реализации схема лечения по изобретению включает лечение популяции субъектов с инфекцией ВГС (например, субъектов, ранее не получавших лечения), и схема включает введение субъектам по меньшей мере двух ПППД на протяжении не более 12 недель или другого периода времени, раскрытого в данном документе (например, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недель), причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир, и вводятся субъектам в количествах, эффективных для обеспечения УВО (например, УВО12 или УВО24), по меньшей мере, у примерно 70% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 75% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 80% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 85% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 90% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 95% популяции, альтернативно, примерно 100% популяции. В некоторых вариантах реализации схема лечения по изобретению включает лечение популяции субъектов, получавших ранее IFN (интерферон) (например, пациентов, не дающих ответа на интерферон), с инфекцией ВГС, и способ включает введение субъектам по меньшей мере двух ПППД на протяжении не более 12 недель или другого периода времени, раскрытого в данном документе, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир, и вводятся субъектам в количествах, эффективных для обеспечения УВО (например, УВО12 или УВО24), по меньшей мере, у примерно 50% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 55% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 60% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 65% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 70% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 75% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 80% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 85% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 90% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 95% популяции или, альтернативно, примерно 100% популяции.

[0053] В некоторых вариантах реализации схема лечения по изобретению включает лечение популяции субъектов с инфекцией ВГС (например, субъектов, ранее не получавших лечения), и схема включает введение субъектам по меньшей мере двух ПППД на протяжении не более 12 недель или другого периода времени, раскрытого в данном документе (например, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недель), причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир и вводятся субъектам в количествах, эффективных для обеспечения УВО (например, УВО12 или УВО24), по меньшей мере, у примерно 70% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 75% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 80% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 85% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 90% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 95% популяции, альтернативно, примерно 100% популяции. В

некоторых вариантах реализации схема лечения по изобретению включает лечение популяции субъектов, получавших ранее IFN (интерферон) (например, пациентов, не дающих ответа на интерферон), с инфекцией ВГС, и способ включает введение субъектам по меньшей мере двух ПППД на протяжении не более 12 недель или другого периода времени, раскрытого в данном документе, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир и вводятся субъектам в количествах, эффективных для обеспечения УВО (например, УВО12 или УВО24) у по меньшей мере примерно 50% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 55% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 60% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 65% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 70% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 75% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 80% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 85% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 90% популяции, альтернативно, по меньшей мере примерно 95% популяции или, альтернативно, примерно 100% популяции.

[0054] Неожиданно, лечение без применения интерферона с использованием комбинации Соединения 1 (или его фармацевтически приемлемой соли) и Соединения 2 (или его фармацевтически приемлемой соли), в отсутствие интерферона и рибавирина, и на протяжении не более чем 12 недель, может достигать значительного УВО. Кроме того, неожиданно, лечение без применения интерферона и рибавирина с использованием комбинации Соединения 1 (или его фармацевтически приемлемой соли) и Соединения 2 (или его фармацевтически приемлемой соли) и на протяжении не более 16 недель, может достигать значительного УВО у пациентов, получавших ранее ингибитор NS5A, инфицированных ВГС генотипа 1, и у субъектов, ранее получавших IFN (например, не дающих ответа на интерферон), инфицированных ВГС генотипа 3.

[0055] Соответственно, в одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 8 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других

генотипов ВГС. ПППД могут вводиться 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), указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0056] В другом аспекте, данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 7 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться 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), указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0057] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 6 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон,

не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться 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), указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0058] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 5 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться 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), указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0059] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 4 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят

ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться 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), указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0060] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 3 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться 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), указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0061] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного



количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 24 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться 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), указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0062] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается от 13 до 23 недель (например, продолжительность лечения выбирается из 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 недель) и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться 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), указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из

ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0063] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 16 недель, альтернативно 12 недель, или альтернативно 8 недель, и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться 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), указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0064] В используемом в данной заявке значении, ингибитор полимеразы ВГС может представлять собой нуклеозидный ингибитор полимеразы, нуклеотидный ингибитор полимеразы, ненуклеозидный ингибитор полимеразы или ненуклеотидный ингибитор полимеразы.

[0065] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 11 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без

ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться 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), указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0066] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 10 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться 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), указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0067] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль). Лечение продолжается 9

недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться 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), указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0068] В другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Лечение продолжается 8 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и ингибитору полимеразы ВГС, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0069] В другом аспекте, данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Лечение продолжается 7 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и ингибитору полимеразы ВГС, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0070] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Лечение продолжается 6 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли),

Соединению 2 (или его соли) и ингибитору полимеразы ВГС, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0071] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Лечение продолжается 5 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и ингибитору полимеразы ВГС, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0072] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Лечение продолжается 4 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с

нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и ингибитору полимеразы ВГС, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0073] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Лечение продолжается 3 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и ингибитору полимеразы ВГС, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0074] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС.

Лечение продолжается 24 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и ингибитору полимеразы ВГС, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0075] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Лечение продолжается от 13 до 23 недель (например, продолжительность лечения выбирается из 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 недель) и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и ингибитору полимеразы ВГС, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД



включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0076] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Лечение продолжается 12 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и ингибитору полимеразы ВГС, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0077] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Лечение продолжается 11 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть

эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и ингибитору полимеразы ВГС, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0078] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Лечение продолжается 10 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и ингибитору полимеразы ВГС, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0079] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Лечение продолжается 9 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом,

получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и ингибитору полимеразы ВГС, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-7977, PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0080] В другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 8 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0081] В другом аспекте, данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей

мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 7 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0082] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 6 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры

таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0083] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 5 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0084] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 4 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в

соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0085] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 3 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0086] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 24 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого

проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0087] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается от 13 до 23 недель (например, продолжительность лечения выбирается из 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 недель) и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0088] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения

инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 12 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0089] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 11 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру, указанные по меньшей мере два ПППД



могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телупревив, VX-222, мерицитабин и данопревив.

[0090] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 10 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телупревив, VX-222, мерицитабин и данопревив.

[0091] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 9 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве

примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру, указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС, или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0092] В другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 8 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0093] В другом аспекте, данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 7 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого

проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0094] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 6 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0095] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей

мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 5 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0096] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 4 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и

данопревир.

[0097] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 3 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, телапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0098] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 24 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или

несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[0099] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается от 13 до 23 недель (например, продолжительность лечения выбирается из 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 недель) и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[00100] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 12 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как

ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[00101] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 11 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[00102] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 10 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом,

получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[00103] В еще одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения инфекции ВГС, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации по меньшей мере двух ПППД, причем указанные по меньшей мере два ПППД включают Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Лечение продолжается 9 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. не вводят ни интерферон, ни рибавирин). ПППД можно вводить с одинаковыми или разными частотами введения доз. Пациент, лечение которого проводится, может быть пациентом, не получавшим ранее лечения; пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон, или с нулевым ответом; или пациента, не способного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3; или ВГС генотипа 4, 5 или 6. Лечение в соответствии с этим аспектом технологии также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД могут вводиться примерно в одно и то же время или в разное время. В дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру указанные по меньшей мере два ПППД могут также включать один или несколько дополнительных ПППД, выбранных, например, из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Неограничивающие примеры таких дополнительных ПППД включают PSI-938, TMC-435, BMS-790052, BMS-650032, GS-5885, GS-9190, GS-9451, BI-201335, BI-207127, теллапревир, VX-222, мерицитабин и данопревир.

[00104] В каждом аспекте, варианте осуществления, примере или способе, описанных в данном документе, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить, в качестве примера и без ограничений, в количестве от 100 мг до 600 мг один раз в день, и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль)



можно вводить, в качестве примера и без ограничений, в количестве от 50 до 500 мг один раз в день. Более предпочтительно, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 200 до 600 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 100 до 500 мг один раз в день. Весьма предпочтительно, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 400 мг до 600 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 100 до 500 мг один раз в день. Наиболее предпочтительно, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 200 до 300 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят в дозе от 100 до 500 мг один раз в день. Предпочтительно, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить по 200 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят по 120 мг один раз в день. Также предпочтительно, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить по 300 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят по 120 мг один раз в день. В другом примере, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить по 400 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят по 120 мг один раз в день. В еще одном примере, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить по 400 мг один раз в день, а Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить по 240 мг один раз в день.

[00105] В каждом аспекте, варианте осуществления, примере или способе, описанных в данном документе, софосбувир можно вводить, например, без ограничения, по 400 мг один раз в день.

[00106] Способ по данному изобретению можно использовать для лечения наивного пациента или пациента, ранее получавшего лечение. Пациенты, ранее получавшие лечение, включают пациентов, не дающих ответа на интерферон (например, с нулевым ответом), с частичным ответом и рецидивирующих. Способ по данному изобретению также можно использовать для лечения пациентов, не являющихся кандидатами на лечение интерфероном. Пациенты, которые не являются кандидатами на лечение интерфероном, включают, без ограничений, одну или несколько из следующих групп: пациентов, не переносящих интерферон, пациентов, которые отказываются принимать лечение интерфероном, пациентов с медицинскими показаниями, не позволяющими им принимать интерферон, и пациентов, которые имеют повышенный риск побочных эффектов или инфекции при приеме интерферона.

[00107] В любом способе, описанном в данном документе, при использовании Соединения 1 и Соединения 2, один или несколько дополнительных ПППД могут необязательно использоваться в схеме лечения в дополнение к Соединению 1 (или его соли) и Соединению 2 (или его соли). Подобным образом, в любом способе, описанном в данном документе, при использовании Соединения 1, Соединения 2 и софосбувира, один или несколько дополнительных ПППД могут необязательно использоваться в схеме

лечения в дополнение к Соединению 1 (или его соли), Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру. Аналогично, в любом способе, описанном в данном документе, при использовании Соединения 2 и софосбувира, один или несколько дополнительных ПППД могут необязательно использоваться в схеме лечения в дополнение к Соединению 2 (или его соли) и софосбувиру. Такие дополнительные ПППД могут быть ингибиторами протеазы ВГС, нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами полимеразы ВГС, ненуклеозидными ингибиторами полимеразы ВГС, ингибиторами NS3B ВГС, ингибиторами NS4A ВГС, ингибиторами NS5A ВГС, ингибиторами NS5B ВГС, ингибиторами проникновения ВГС, ингибиторами циклофилина или их комбинациями.

[00108] Предпочтительные ингибиторы протеазы ВГС для этой цели включают, без ограничений, телапревир (Vertex), боцепревир (Merck), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), GS-9451 (Gilead) и BMS-650032 (BMS). Другие пригодные ингибиторы протеазы включают, без ограничений, АСН-1095 (Achillion), АСН-1625 (Achillion), АСН-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), МК-5172 (Merck), нарлапревир (Schering-Plough Corp.), PHX-1766 (Phenomix), ТМС-435 (Tibotec), ванипревир (МК-7009, Merck), VBY708 (Virobay), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex) или их комбинацию.

[00109] Предпочтительные ненуклеозидные ингибиторы полимеразы ВГС для использования в настоящем изобретении включают, без ограничений, GS-9190 (Gilead), BI-207127 (Boehringer Ingelheim) и VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem). Предпочтительные нуклеотидные ингибиторы полимеразы ВГС включают, без ограничений, PSI-7977 (Gilead) и PSI-938 (Gilead). Другие пригодные и неограничивающие примеры пригодных ингибиторов полимеразы ВГС включают ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), филибувир, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), МК-3281 (Merck), тегобувир, ТМС-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-759 (Vertex), GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), МК-0608 (Merck), RG7128 (Roche), ТМС64912 (Medivir), GSK625433 (GlaxoSmithKline), BCX-4678 (BioCryst), ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex), ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex) или их комбинацию. Ингибитором полимеразы может быть нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор полимеразы, такой как GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), МК-0608 (Merck), PSI-7977 (Gilead), PSI-938 (Gilead), RG7128 (Roche), ТМС64912 (Medivir), ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex), ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex) или их комбинация. Ингибитором полимеразы также может быть ненуклеозидный ингибитор полимеразы, такой как PF-00868554 (Pfizer), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), филибувир, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), МК-3281 (Merck), тегобувир (Gilead), ТМС-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-

222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex) или их комбинация.

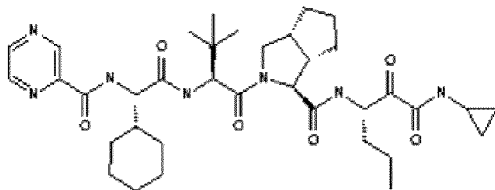
[00110] Предпочтительные ингибиторы NS5A включают, без ограничений, BMS-790052 (BMS) и GS-5885 (Gilead). Неограничивающие примеры пригодных ингибиторов NS5A включают GSK62336805 (GlaxoSmithKline), ACH-2928 (Achillion), AZD2836 (Astra-Zeneca), AZD7295 (Astra-Zeneca), BMS-790052 (BMS), BMS-824393 (BMS), GS-5885 (Gilead), PPI-1301 (Presidio), PPI-461 (Presidio) A-831 (Arrow Therapeutics), A-689 (Arrow Therapeutics) или их комбинацию.

[0100] Неограничивающие примеры пригодных ингибиторов циклофилина включают алиспоровир (Novartis & Debiopharm), NM-811 (Novartis), SCY-635 (Scynexis) или их комбинацию.

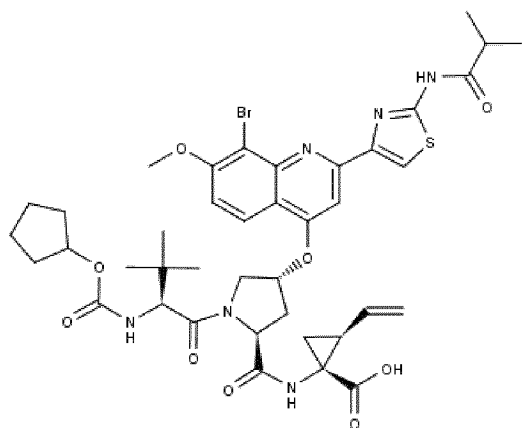
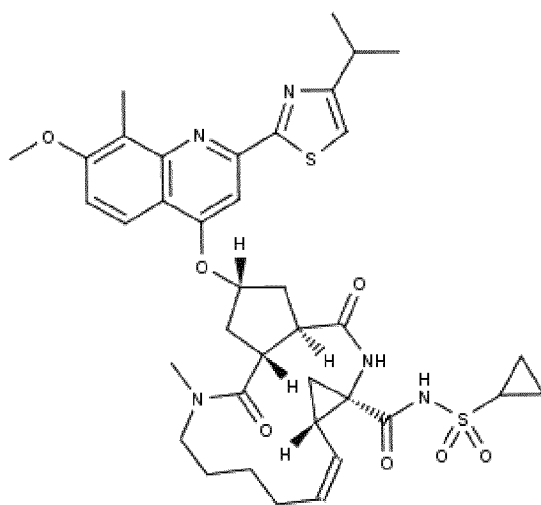
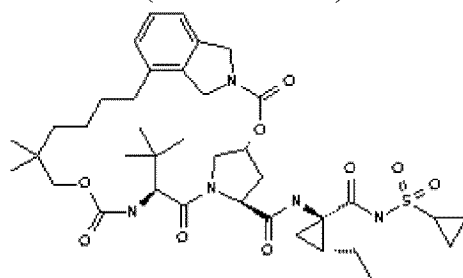
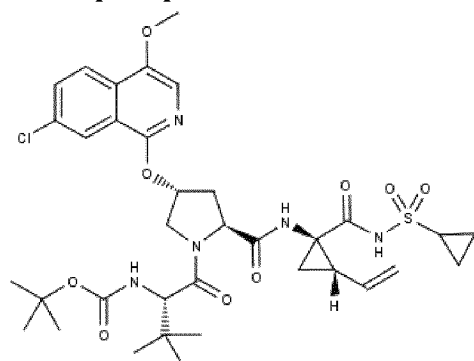
[0101] Неограничивающие примеры пригодных ингибиторов проникновения ВГС включают ITX-4520 (iTherx), ITX-5061 (iTherx) или их комбинацию.

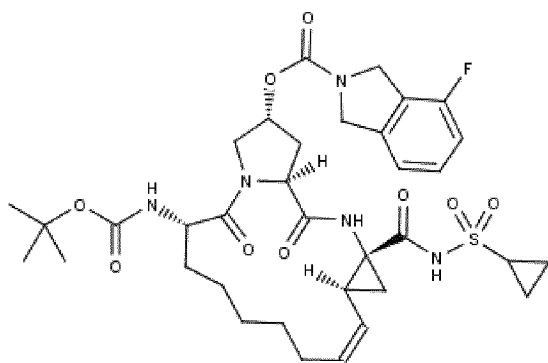
[0102] Конкретные примеры других агентов ПППД, пригодных для использования в способе по данному изобретению, включают, без ограничений, AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (ингибитор NS5A), A-689 (Arrow Therapeutics) (ингибитор NS5A), INX08189 (Inhibitex) (ингибитор полимеразы), ITMN-191 (InterMune/Roche) (ингибитор протеазы NS3/4A), VBY-376 (ингибитор протеазы) (Virobay), ACH-1625 (Achillion, ингибитор протеазы), IDX136 (Idenix, ингибитор протеазы), IDX316 (Idenix, ингибитор протеазы), VX-813 (Vertex), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec), ITMN-191 (Intermune, Roche), МК-7009 (Merck), IDX-PI (Novartis), R7128 (Roche), PF-868554 (Pfizer) (нуклеозидный ингибитор полимеразы), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Idenix), IDX-375 (Idenix, ингибитор полимеразы 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.

[0103] Химическая структура некоторых из этих необязательных ингибиторов ВГС представлена ниже:

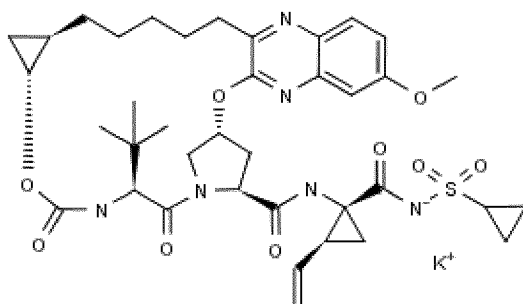


**Телапревир**

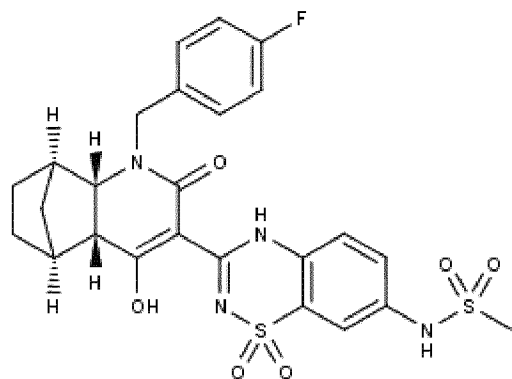
**BI-201335****TMC-435 (TMC-435350)****Ванипревир, МК-7009****BMS-650032 (Асунапревир)**



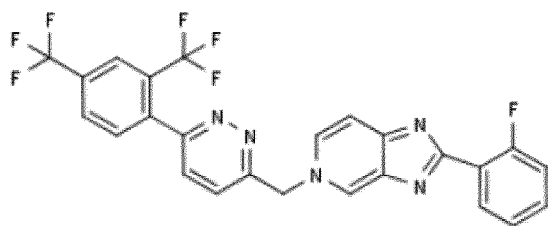
Данопревир



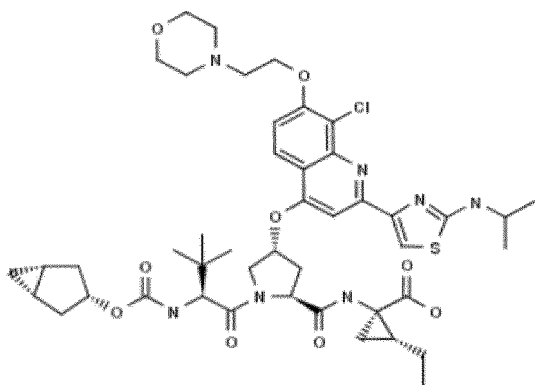
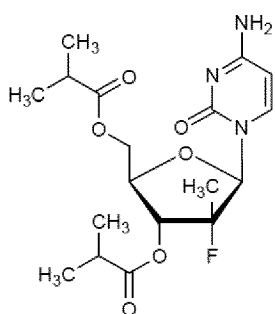
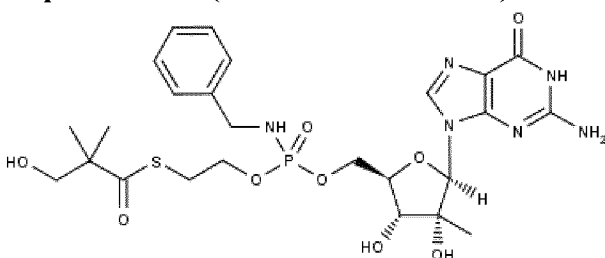
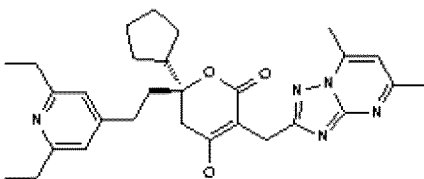
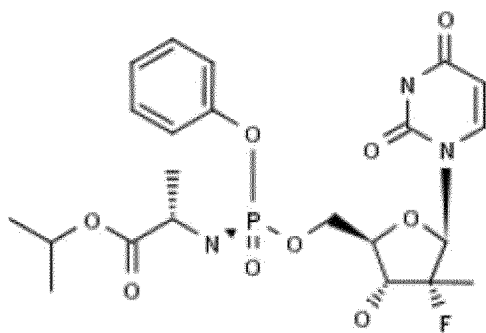
МК-5172

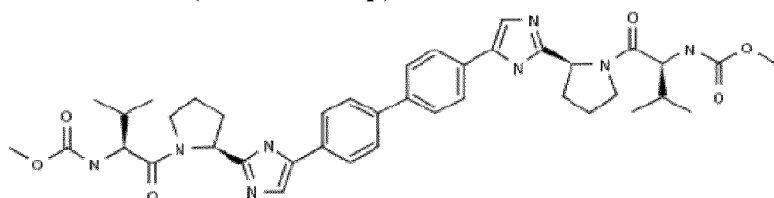


ANA-598 (Сетробувир)



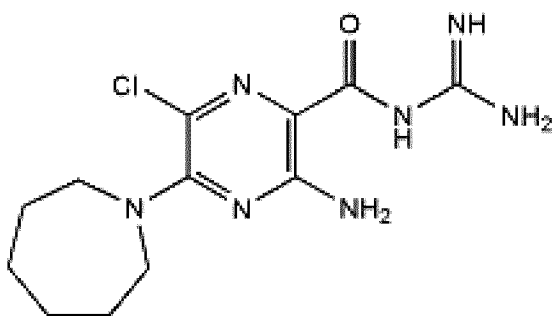
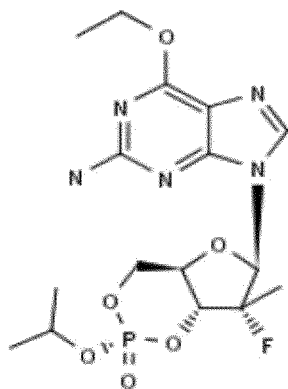
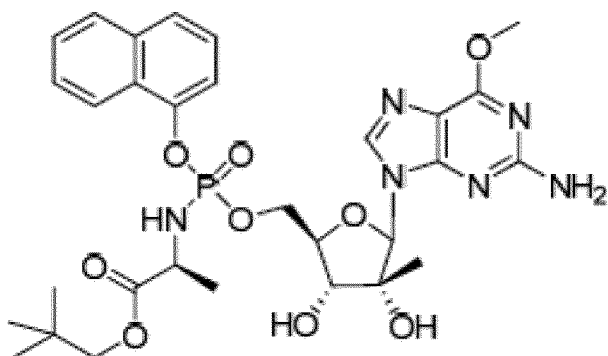
GS-333126 (GS-9190 или теобувир)

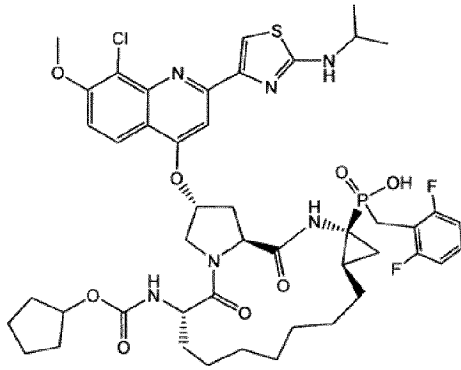
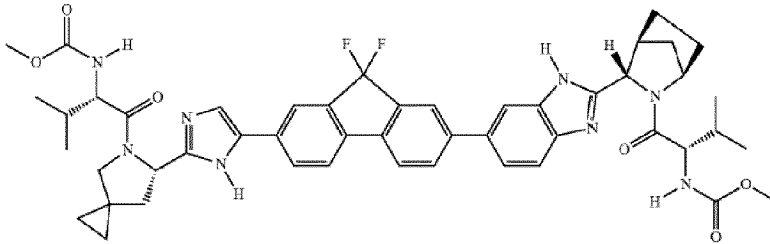
**GS-9451****Мерицитабин (R-4048 или RG7128)****IDX-184****Филибувир (PF-00868554)****PSI-7977**

**BMS-790052 (даклатасвир)**

.HCl

.HCl

**Даклатасвира дигидрохлорид****BIT-225****PSI-352938**

**INX-189****GS-9256****GS-5885**

[0104] Любой ингибитор ВГС или ПППД, описанный в данном документе, охватывает его пригодные солевые формы, когда он используется для терапевтического воздействия или в фармацевтических составах.

[0105] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1, таким как 1a или 1b. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 16 недель (например, продолжительность составляет 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), альтернативно, не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения интерферона или рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД 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 для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 16 недель, альтернативно, не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0106] В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2 или 3. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 16 недель (например, продолжительность составляет 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), альтернативно, не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения интерферона или рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД 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 для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 16 недель, альтернативно, не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0107] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД 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 для

обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0108] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 3. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 16 недель, альтернативно, не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), причем лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и по меньшей мере 2 ПППД 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 для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 16 недель, альтернативно, не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0109] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12

недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД 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 для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0110] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 5. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД 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 для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель,

или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0111] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 6. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД 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 для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0112] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1, таким как 1a или 1b. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, длительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина (т.е. ни интерферон, ни рибавирин не вводятся), и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по

меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0113] В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2 или 3. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0114] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4

недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0115] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 3. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или

продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0116] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0117] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 5. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее

предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0118] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 6. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и ингибитор полимеразы ВГС можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0119] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1, таким как 1a или 1b. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность



составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0120] В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2 или 3. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность

составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0121] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0122] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 3. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения

может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0123] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0124] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 5. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его

фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0125] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 6. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль), Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0126] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1, таким как 1a или 1b. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на

протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8, или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0127] В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2 или 3. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8, или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель,

или продолжительность составляет 4 недели.

[0128] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 2. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8, или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0129] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 3. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8, или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0130] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 4. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8, или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0131] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 5. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8, или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами,

получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0132] В некоторых вариантах реализации данного изобретения предлагаются способы лечения пациентов с инфекцией ВГС генотипа 6. Способы включают введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), при этом лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД включают Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир. Соединение 2 (его фармацевтически приемлемую соль) и софосбувир можно вводить в терапевтически эффективных количествах для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8, или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели.

[0133] Следует понимать, что конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, способ введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть заболевания, лечение которого проводится.

[0134] В любом способе, описанном в данном документе, в котором используют Соединение 1 и Соединение 2, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемая соль) и Соединение 2 (его фармацевтически приемлемая соль) могут быть вместе включены в одну лекарственную форму. Неограничивающие примеры пригодных лекарственных



форм включают жидкие или твердые лекарственные формы. Предпочтительно, составляют композицию Соединения 1 и Соединения 2 в одной твердой лекарственной форме, в которой по меньшей мере один из ПППД находится в аморфной форме или, очень предпочтительно, в молекулярно диспергированном состоянии в матрице, содержащей фармацевтически приемлемый водорастворимый полимер и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество. Другие ПППД также могут находиться в аморфной форме или в молекулярно диспергированном состоянии в матрице, или включаются в состав композиции в другой форме (формах) (например, в кристаллической форме). Более предпочтительно, каждый из двух ПППД находится в аморфной форме или, очень предпочтительно, в молекулярно диспергированном состоянии в матрице, содержащей фармацевтически приемлемый водорастворимый полимер и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество.

[0135] В любом способе, описанном в данном документе, при использовании Соединения 1, Соединения 2 и софосбувира, может быть составлена композиция Соединения 1 (или его фармацевтически приемлемой соли), Соединения 2 (его фармацевтически приемлемой соли) и софосбувира в одной лекарственной форме. Неограничивающие примеры пригодных лекарственных форм включают жидкие или твердые лекарственные формы. Предпочтительно, композицию Соединения 1, Соединения 2 и софосбувира составляют в одной твердой лекарственной форме, в которой по меньшей мере один из ПППД находится в аморфной форме или, очень предпочтительно, в молекулярно диспергированном состоянии в матрице, содержащей фармацевтически приемлемый водорастворимый полимер и фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество. Другие ПППД также могут находиться в аморфной форме или в молекулярно диспергированном состоянии в матрице, или включаются в состав композиции в другой форме (формах) (например, в кристаллической форме).

[0136] В любом способе, описанном в данном документе, в котором используют Соединение 2 и софосбувир, может быть приготовлена композиция Соединения 2 (или его фармацевтически приемлемой соли) и софосбувира вместе в одной лекарственной форме. Неограничивающие примеры пригодных лекарственных форм включают жидкие или твердые лекарственные формы. Предпочтительно, композицию Соединения 2 и софосбувира составляют в одной твердой лекарственной форме, в которой по меньшей мере один из ПППД находится в аморфной форме или, очень предпочтительно, в молекулярно диспергированном состоянии в матрице, содержащей фармацевтически приемлемый водорастворимый полимер и фармацевтически приемлемый поверхностно-активное вещество. Другие ПППД также могут находиться в аморфной форме или в молекулярно диспергированном состоянии в матрице, или включаются в состав композиции в другой форме (формах) (например, в кристаллической форме).

[0137] В любом способе, описанном в данном документе, пациент, который получает лечение, может быть пациентом, ранее не получавшим лечения.

[0138] В любом способе, описанном в данном документе, пациент, получающий

лечение, может быть пациентом, не дающим ответа на интерферон.

[0139] В любом способе, описанном в данном документе, пациент, получающий лечение, может быть пациентом с нулевым ответом на интерферон.

[0140] В любом способе, описанном в данном документе, пациент, получающий лечение, может не иметь цирроза.

[0141] В любом способе, описанном в данном документе, пациент, получающий лечение, может быть пациентом с циррозом.

[0142] В любом способе, описанном в данном документе, пациент, получающий лечение, может быть пациентом с компенсированным циррозом.

[0143] В любом способе, описанном в данном документе, в котором используют Соединение 1 и Соединение 2, ПППД, используемые в способе, могут состоять из Соединения 1 и Соединения 2. В любом способе, описанном в данном документе, в котором используют Соединение 1 и Соединение 2, ПППД, используемые в способе, могут состоять из Соединения 1 и Соединения 2. В любом способе, описанном в данном документе, в котором используют Соединение 1 и Соединение 2, ПППД, используемые в способе, могут состоять из Соединения 1 (или его фармацевтически приемлемой соли) и Соединения 2 (или его фармацевтически приемлемой соли). В любом способе, описанном в данном документе, в котором используют Соединение 1 и Соединение 2, ПППД, используемые в способе, могут состоять из Соединения 1 (или его фармацевтически приемлемой соли), Соединения 2 (или его фармацевтически приемлемой соли) и нуклеотидного ингибитора полимеразы ВГС. В любом способе, описанном в данном документе, в котором используют Соединение 1 и Соединение 2, ПППД, используемые в способе, могут состоять из Соединения 1, Соединения 2 и нуклеотидного ингибитора полимеразы ВГС. В любом способе, описанном в данном документе, в котором используют Соединение 1 и Соединение 2, используемые в способе ПППД могут состоять из Соединения 1 и Соединения 2. В любом описанном в данном документе способе, в котором используют Соединение 1 и Соединение 2, Соединение 1 и Соединение 2 можно вводить с пищей. В любом способе, описанном в данном документе, в котором используют Соединение 1 и Соединение 2, Соединение 1 и Соединение 2 можно вводить без пищи.

[0144] В любом методе, описанном в данном документе, пациент может иметь почечную недостаточность, включая гемодиализ. В любом способе, описанном в данном документе, пациент может иметь хроническую болезнь почек (ХБП) стадии 3b (pСКФ (расчетная скорость клубочковой фильтрации) от 30 до <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), стадии 4 (pСКФ от 15 до <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или стадии 5 (pСКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или зависимость от диализа). В любом методе, описанном в данном документе, пациент может иметь коинфекцию ВИЧ.

[0145] В любом способе, описанном в данном документе, пациент является реципиентом трансплантата, таким как реципиент трансплантата печени или реципиент трансплантата почки. В некоторых таких вариантах реализации, способы включают

введение такому пациенту комбинации по меньшей мере 2 ПППД на протяжении не более 16 недель (например, продолжительность составляет 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), альтернативно, не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели), причем лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина, и указанные по меньшей мере 2 ПППД 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 для обеспечения УВО (например, по меньшей мере 75% УВО8 или, предпочтительно, по меньшей мере 80% УВО8 или, очень предпочтительно, по меньшей мере 90% УВО8 или, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% УВО8) после завершения лечения. Пациенты могут быть пациентами, ранее не получавшими лечения, или пациентами, получавшими ранее лечение. Продолжительность лечения может составлять не более 16 недель, альтернативно, не более 12 недель, включая, без ограничений, 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 11 недель, или продолжительность составляет 10 недель, или продолжительность составляет 9 недель, или продолжительность составляет 8 недель, или продолжительность составляет 7 недель, или продолжительность составляет 6 недель, или продолжительность составляет 5 недель, или продолжительность составляет 4 недели. Пациент может быть инфицирован ВГС генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Дополнительно или альтернативно, пациент получил или может ожидать получения солидного органа, такого как печень или почка, от донора, инфицированного ВГС генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

[0146] В некоторых вариантах реализации, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить по 300 мг один раз в день, и Соединение 2 (или его фармацевтически приемлемую соль) вводят по 120 мг один раз в день.

[0147] В определенных вариантах реализации может проводиться лечение ПППД реципиента трансплантата до, во время или после трансплантации для предотвращения или лечения инфекции ВГС.

[0148] В определенных вариантах реализации лечение ПППД может начинаться, как только пациент стабилизируется с медицинской точки зрения после трансплантации. Например, лечение ПППД может начинаться через период от примерно двух (2) до примерно четырех (4) недель после трансплантации печени. В качестве другого примера, лечение ПППД может начинаться через более чем три (3) месяца после трансплантации, например, через более чем три (3) месяца после трансплантации печени или через более чем три (3) месяца после трансплантации почки.

[0149] В определенных вариантах реализации лечение ПППД может начинаться до трансплантации. Например, лечение ПППД может начаться, когда реципиента трансплантата почки транспортируют в операционную для получения почки от донора, инфицированного ВГС.

[0150] В некоторых вариантах реализации способы включают введение Соединения 1 (или его фармацевтически приемлемой соли) и Соединения 2 (его фармацевтически приемлемой соли) ВГС-отрицательному реципиенту трансплантата, который получил или ожидает получения солидного органа от ВГС-положительного донора. В некоторых таких вариантах реализации солидный орган представляет собой печень, почку, сердце, легкое или другой солидный орган. В некоторых таких вариантах реализации введение начинается до трансплантации. Например, Соединение 1 (или его фармацевтически приемлемая соль) и Соединение 2 (его фармацевтически приемлемая соль) могут быть введены ВГС-отрицательному реципиенту трансплантата почки до получения почки от ВГС-положительного донора (например, по дороге в операционную).

[0151] В некоторых вариантах реализации ВГС-отрицательному реципиенту трансплантата почки вводят 300 мг Соединения 1 и 120 мг Соединения 2 в день получения почки от ВГС-положительного донора. В некоторых таких вариантах реализации ВГС-положительный донор инфицирован ВГС генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых таких вариантах реализации лечение проводят до пересадки (например, по дороге в операционную). В некоторых вариантах реализации реципиенту трансплантата почки вводят 300 мг Соединения 1 и 120 мг Соединения 2 один раз в день на протяжении не более 16 недель (например, продолжительность составляет 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), альтернативно, не более 12 недель (например, продолжительность составляет 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или 4 недели), например, не более 8 недель (например, продолжительность составляет 8, 7, 6, 5 или 4 недели) после трансплантации. Например, лечение начинается в день пересадки (например, по дороге в операционную) и продолжается в течение 4, 6, 8 или 12 недель после пересадки. В некоторых таких вариантах реализации лечение не включает введения ни интерферона, ни рибавирина.

[0152] Также предусматривается способ лечения ВГС, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества комбинации двух или более ПППД. Лечение продолжается 4 недели и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. проводится без использования интерферона и рибавирина). ПППД можно вводить с одинаковой или различной частотой дозирования. Пациент, получающий лечение, может быть пациентом, ранее не получавшим лечения, пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон (например, с нулевым ответом) или пациента, неспособного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3. Лечение в соответствии с этим аспектом также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД

можно вводить примерно в одно время или в разное время, и они могут быть вместе включены в состав одной композиции или в разные композиции. Каждый ПППД может быть выбран из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Например, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В еще одном случае комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных ингибиторов полимеразы). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов протеазы ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы). В одном примере комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира. Соединение 3 представляет собой (2R,6S,13aS,14aR,16aS, Z)-N-(циклопропилсульфонил)-6-(5-метилпиразин-2-карбоксамидо)-5,16-диоксо-2-(фенантридин-6-илокси)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-гексадекагидроциклопропа[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазациклопентадецин-14a-карбоксамид, и Соединение 4 представляет собой

диметил-(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-трет-бутилфенил)пирролидин-2,5-диил)бис(4,1-фенилен))бис(азандиил)бис(лксометилен)бис(пирролидин-2,1-диил)бис(3-метил-1-оксобутан-2,1-диил)дикарбамат, которые оба описаны в публикации заявки на патент США № 2013/0102526, поданной 19 октября 2012 г. и озаглавленной «Способы лечения ВГС» (Methods for Treating HCV), которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Соединение 3, предпочтительно, вводят совместно с ритонавиром. Более предпочтительно, композицию Соединения 3 составляют совместно с ритонавиром. Считается, что комбинация Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира без рибавирина и интерферона может достигать показателя частоты УВО по меньшей мере приблизительно 80% против ВГС генотипа 1 после 4-недельного лечения. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор протеазы ВГС и другой ингибитор полимеразы ВГС. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор протеазы ВГС и другой









[0153] Кроме того, предусматривается способ лечения ВГС, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации двух или более ПППД. Лечение продолжается 5 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. проводится без использования интерферона и рибавирина). ПППД можно вводить с одинаковой или различной частотой дозирования. Пациент, получающий лечение, может быть пациентом, ранее не получавшим лечения, пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон (например, с нулевым ответом) или пациента, неспособного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3. Лечение в соответствии с этим аспектом также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД можно вводить примерно в одно время или в разное время, и они могут быть вместе включены в состав одной композиции или в разные композиции. Каждый ПППД может быть выбран из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Например, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В еще одном случае комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных ингибиторов полимеразы). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов протеазы ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере

одного ингибитора NS5A (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы). В одном примере комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира. Соединение 3, предпочтительно, вводят совместно с ритонавиром. Более предпочтительно, композицию Соединения 3 составляют совместно с ритонавиром. Считается, что комбинация Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира, без рибавирина и интерферона, может достигать показателя частоты УВО по меньшей мере приблизительно 80% против ВГС генотипа 1 после 5-недельного лечения. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух







100 мг ритонавира один раз в день, 25 мг Соединения 4 один раз в день и 400 мг софосбувира один раз в день; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1.

[0154] Кроме того, предусматривается способ лечения ВГС, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации двух или более ПППД. Лечение продолжается 6 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. проводится без использования интерферона и рибавирина). ПППД можно вводить с одинаковой или различной частотой дозирования. Пациент, получающий лечение, может быть пациентом, ранее не получавшим лечения, пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон (например, с нулевым ответом) или пациента, неспособного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3. Лечение в соответствии с этим аспектом также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД можно вводить примерно в одно время или в разное время, и они могут быть вместе включены в состав одной композиции или в разные композиции. Каждый ПППД может быть выбран из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Например, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеотидного ингибитора полимеразы)). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В еще одном случае комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных ингибиторов полимеразы). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов протеазы ВГС. В другом случае, комбинация двух или более

ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы). В одном примере комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира. Соединение 3, предпочтительно, вводят совместно с ритонавиром. Более предпочтительно, композицию Соединения 3 составляют совместно с ритонавиром. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще









100 мг ритонавира один раз в день, 25 мг Соединения 4 один раз в день и 400 мг софосбувира один раз в день; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1.

[0155] Кроме того, предусматривается способ лечения ВГС, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации двух или более ПППД. Лечение продолжается 7 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. проводится без использования интерферона и рибавирина). ПППД можно вводить с одинаковой или различной частотой дозирования. Пациент, получающий лечение, может быть пациентом, ранее не получавшим лечения, пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон (например, с нулевым ответом) или пациента, неспособного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3. Лечение в соответствии с этим аспектом также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД можно вводить примерно в одно время или в разное время, и они могут быть вместе включены в состав одной композиции или в разные композиции. Каждый ПППД может быть выбран из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Например, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеотидного ингибитора полимеразы) или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В еще одном случае комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных ингибиторов полимеразы). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов протеазы ВГС. В другом случае, комбинация двух или более

ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы). В одном примере комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира. Соединение 3, предпочтительно, вводят совместно с ритонавиром. Более предпочтительно, композицию Соединения 3 составляют совместно с ритонавиром. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще









100 мг ритонавира один раз в день, 25 мг Соединения 4 один раз в день и 400 мг софосбувира один раз в день; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1.

[0156] Кроме того, предусматривается способ лечения ВГС, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации двух или более ПППД. Лечение продолжается 8 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. проводится без использования интерферона и рибавирина). ПППД можно вводить с одинаковой или различной частотой дозирования. Пациент, получающий лечение, может быть пациентом, ранее не получавшим лечения, пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон (например, с нулевым ответом) или пациента, неспособного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3. Лечение в соответствии с этим аспектом также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД можно вводить примерно в одно время или в разное время, и они могут быть вместе включены в состав одной композиции или в разные композиции. Каждый ПППД может быть выбран из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Например, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеотидного ингибитора полимеразы) или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В еще одном случае комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных ингибиторов полимеразы). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов протеазы ВГС. В другом случае, комбинация двух или более

ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы). В одном примере комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира. Соединение 3, предпочтительно, вводят совместно с ритонавиром. Более предпочтительно, композицию Соединения 3 составляют совместно с ритонавиром. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще







100 мг ритонавира один раз в день, 25 мг Соединения 4 один раз в день и 400 мг софосбувира один раз в день; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1.

[0157] Кроме того, предусматривается способ лечения ВГС, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации двух или более ПППД. Лечение продолжается 9 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. проводится без использования интерферона и рибавирина). ПППД можно вводить с одинаковой или различной частотой дозирования. Пациент, получающий лечение, может быть пациентом, ранее не получавшим лечения, пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон (например, с нулевым ответом) или пациента, неспособного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3. Лечение в соответствии с этим аспектом также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД можно вводить примерно в одно время или в разное время, и они могут быть вместе включены в состав одной композиции или в разные композиции. Каждый ПППД может быть выбран из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Например, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеотидного ингибитора полимеразы). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В еще одном случае комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных ингибиторов полимеразы). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов протеазы ВГС. В другом случае, комбинация двух или более

ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы). В одном примере комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира. Соединение 3, предпочтительно, вводят совместно с ритонавиром. Более предпочтительно, композицию Соединения 3 составляют совместно с ритонавиром. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще









100 мг ритонавира один раз в день, 25 мг Соединения 4 один раз в день и 400 мг софосбувира один раз в день; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1.

[0158] Кроме того, предусматривается способ лечения ВГС, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации двух или более ПППД. Лечение продолжается 10 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. проводится без использования интерферона и рибавирина). ПППД можно вводить с одинаковой или различной частотой дозирования. Пациент, получающий лечение, может быть пациентом, ранее не получавшим лечения, пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон (например, с нулевым ответом) или пациента, неспособного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3. Лечение в соответствии с этим аспектом также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД можно вводить примерно в одно время или в разное время, и они могут быть вместе включены в состав одной композиции или в разные композиции. Каждый ПППД может быть выбран из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Например, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В еще одном случае комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных ингибиторов полимеразы). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов протеазы ВГС. В другом случае, комбинация двух или более

ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы). В одном примере комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира. Соединение 3, предпочтительно, вводят совместно с ритонавиром. Более предпочтительно, композицию Соединения 3 составляют совместно с ритонавиром. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще







100 мг ритонавира один раз в день, 25 мг Соединения 4 один раз в день и 400 мг софосбувира один раз в день; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1.

[0159] Кроме того, предусматривается способ лечения ВГС, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации двух или более ПППД. Лечение продолжается 11 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. проводится без использования интерферона и рибавирина). ПППД можно вводить с одинаковой или различной частотой дозирования. Пациент, получающий лечение, может быть пациентом, ранее не получавшим лечения, пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон (например, с нулевым ответом) или пациента, неспособного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3. Лечение в соответствии с этим аспектом также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД можно вводить примерно в одно время или в разное время, и они могут быть вместе включены в состав одной композиции или в разные композиции. Каждый ПППД может быть выбран из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Например, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеотидного ингибитора полимеразы). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В еще одном случае комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных ингибиторов полимеразы). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов протеазы ВГС. В другом случае, комбинация двух или более



ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы). В одном примере комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира. Соединение 3, предпочтительно, вводят совместно с ритонавиром. Более предпочтительно, композицию Соединения 3 составляют совместно с ритонавиром. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще







100 мг ритонавира один раз в день, 25 мг Соединения 4 один раз в день и 400 мг софосбувира один раз в день; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1.

[0160] Кроме того, предусматривается способ лечения ВГС, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества комбинации двух или более ПППД. Лечение продолжается 12 недель и не включает введения какого-либо интерферона или рибавирина (т.е. проводится без использования интерферона и рибавирина). ПППД можно вводить с одинаковой или различной частотой дозирования. Пациент, получающий лечение, может быть пациентом, ранее не получавшим лечения, пациентом, получавшим ранее лечение, включая, без ограничений, рецидивирующего пациента, пациента с частичным ответом на интерферон, не дающего ответа на интерферон (например, с нулевым ответом) или пациента, неспособного принимать интерферон. Пациент может быть инфицирован, в качестве примера и без ограничений, ВГС генотипа 1, таким как ВГС генотипа 1a или ВГС генотипа 1b; или ВГС генотипа 2 или 3. Лечение в соответствии с этим аспектом также может быть эффективным против других генотипов ВГС. ПППД можно вводить примерно в одно время или в разное время, и они могут быть вместе включены в состав одной композиции или в разные композиции. Каждый ПППД может быть выбран из ингибиторов протеазы ВГС, ингибиторов полимеразы ВГС или ингибиторов NS5A ВГС. Например, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС). В еще одном случае комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора протеазы ВГС, по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов полимеразы ВГС (например, комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере двух нуклеозидных ингибиторов полимеразы). В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов протеазы ВГС. В другом случае, комбинация двух или более

ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере двух ингибиторов NS5A ВГС. В другом случае, комбинация двух или более ПППД может представлять собой комбинацию по меньшей мере одного ингибитора полимеразы ВГС и по меньшей мере одного ингибитора NS5A (например, комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС и по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы, или комбинацию по меньшей мере одного ингибитора NS5A ВГС, по меньшей мере одного нуклеозидного или нуклеотидного ингибитора полимеразы и по меньшей мере одного нуклеозидного ингибитора полимеразы). В одном примере комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира. Соединение 3, предпочтительно, вводят совместно с ритонавиром. Более предпочтительно, композицию Соединения 3 составляют совместно с ритонавиром. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию Соединения 3, Соединения 4 и софосбувира; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В другом примере, комбинация двух или более ПППД представляет собой комбинацию софосбувира, ингибитора NS5A ВГС и другого ингибитора полимеразы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент инфицирован ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не получавшим ранее лечения, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще одном примере комбинация двух или более ПППД включает софосбувир, ингибитор NS5A ВГС и ингибитор протеазы ВГС; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1. В еще









100 мг ритонавира один раз в день, 25 мг Соединения 4 один раз в день и 400 мг софосбувира один раз в день; и пациент является пациентом, не дающим ответа на интерферон, инфицированным ВГС генотипа 1.

[0161] В любом способе, описанном в данном документе, ингибитор полимеразы ВГС, упоминаемый в нем, может представлять собой IDX21437 (уридин-нуклеотидный аналог ингибитора полимеразы NS5B ВГС, Idenix).

[0162] В любом способе, описанном в данном документе, ингибитор полимеразы ВГС, упоминаемый в нем, также может представлять собой IDX21459.

[0163] В любом способе, описанном в данном документе, ингибитор ВГС NS5A, упоминаемый в нем, может представлять собой GS-5816.

[0164] В любом способе, описанном в данном документе, ингибитор ВГС NS5A, упоминаемый в нем, также может представлять собой МК-8742.

[0165] В любом способе, описанном в данном документе, пациент, получающий лечение, предпочтительно, является пациентом с ВГС генотипа 1.

[0166] Следует понимать, что вышеописанные варианты реализации и следующие далее примеры приведены в качестве иллюстрации, а не ограничения. Различные изменения и модификации, не выходящие за пределы объема данного изобретения, станут очевидными для специалистов в данной области техники из настоящего описания.

### **Пример 1. Клиническое моделирование комбинированных терапий ПППД без интерферона**

[0167] Схемы лечения, включающие введение Соединения 1 и Соединения 2, оценивались с использованием клинических моделей, описанных в публикации заявки на патент США № 2013/0102526, поданной 19 октября 2012 г. и озаглавленной «Способы лечения ВГС» (Methods for Treating HCV), которая включена в данное описание посредством ссылки в полном объеме. Эти схемы лечения включали введение Соединения 1 и Соединения 2, но не включали введения ни интерферона, ни рибавирина. Ожидаются сравнимые показатели УВО для пациентов, не дающих ответа на интерферон.

[0168] Фиг. 1 изображает прогнозируемые средние процентные значения УВО и 90% доверительные интервалы УВО для схем с 2 ПППД, состоящих из применения Соединения 1 (400 мг один раз в день) и Соединения 2 (120 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 1. Проводилась оценка различной продолжительности лечения. Прогнозируемая частота УВО для 12-недельного лечения составила примерно 95%. Как используется на всех фигурах данной заявки, вертикальная черта в верхней части каждого столбца процентных значений УВО представляет 90-процентный доверительный интервал УВО, а ось x («Время (недели)») указывает продолжительность каждой схемы лечения.

[0169] На Фиг. 2 представлены прогнозируемые средние процентные значения УВО и 90% доверительные интервалы УВО для схем с 2 ПППД, состоящих из применения Соединения 1 (400 мг один раз в день) и Соединения 2 (60 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 1. Проводилась оценка различной

продолжительности лечения. Прогнозируемая частота УВО для 12-недельного лечения составляла примерно 85-90%.

[0170] На Фиг. 3 представлены прогнозируемые средние процентные значения УВО и 90% доверительные интервалы УВО для схем с 2 ПППД, состоящих из применения Соединения 1 (600 мг один раз в день) и Соединения 2 (480 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 1. Проводилась оценка различной продолжительности лечения. Прогнозируемая частота УВО для 12-недельного лечения составила примерно 100%.

[0171] Фиг. 4 изображает прогнозируемые средние процентные значения УВО и 90% доверительные интервалы УВО для схемы с 2 ПППД, состоящей из применения Соединения 1 (400 мг один раз в день) и Соединения 2 (120 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 3. Проводилась оценка различной продолжительности лечения. Прогнозируемая частота УВО для 12-недельного лечения составила примерно 95%.

[0172] На Фиг. 5 представлены прогнозируемые средние процентные значения УВО и 90% доверительные интервалы УВО для схемы с 2 ПППД, состоящей из применения Соединения 1 (400 мг один раз в день) и Соединения 2 (60 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 3. Проводилась оценка различной продолжительности лечения. Прогнозируемая частота УВО 12-недельного лечения составила примерно 85-90%.

[0173] На Фиг. 6 представлены прогнозируемые средние процентные значения УВО и 90% доверительные интервалы УВО для схем с 2 ПППД, состоящих из применения Соединения 1 (600 мг один раз в день) и Соединения 2 (480 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 3. Проводилась оценка различной продолжительности лечения. Прогнозируемая частота УВО 12-недельного лечения составила примерно 100%.

[0174] Схемы лечения, включающие введение Соединения 1, Соединения 2 и софосбувира, или Соединения 2 и софосбувира, также оценивали с использованием этой же клинической модели. На Фиг. 7 представлен прогнозируемый УВО для схемы лечения, состоящей из применения Соединения 1 (400 мг один раз в день), Соединения 2 (120 мг один раз в день) и софосбувира (400 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 1. Схема лечения не включала введения ни интерферона, ни рибавирина. Проводилась оценка различной продолжительности лечения. Прогнозируемые показатели УВО для 2-недельной, 4-недельной, 6-недельной, 8-недельной, 10-недельной и 12-недельной схем лечения составляли примерно 40%, 85%, 100%, 100%, 100% и 100%, соответственно. Ожидаются сравнимые показатели УВО для пациентов, не дающих ответа на интерферон.

[0175] На Фиг. 8 представлен прогнозируемый УВО для схемы лечения, состоящей из применения Соединения 2 (120 мг один раз в день) и софосбувира (400 мг один раз в день) для лечения наивных субъектов с генотипом 1. Схема лечения не включала введения

ни интерферона, ни рибавирина. Проводилась оценка различной продолжительности лечения. Прогнозируемые показатели УВО 6-недельной, 8-недельной, 10-недельной и 12-недельной схем лечения составляли примерно 60%, 95%, 100% и 100%, соответственно. Ожидаются сравнимые показатели УВО для пациентов, не дающих ответа на интерферон.

### Пример 2. Комбинация Соединения 1 и Соединения 2 *in vitro*

[0176] На Фиг. 9 видно, что комбинация Соединения 1 и Соединения 2 оказывает значительный синергетический эффект на ингибирование ВГС в тестах репликации ВГС ГТ (генотипа) 1b клетками Con-1. Результат был получен с использованием модели Причарда и Шипмана (Prichard and Shipman) (Prichard et al. ANTIVIRAL RESEARCH 14:181-205 (1990)).

[0177] Соединение 1 ингибировало репликацию стабильных субгеномных репликонов ВГС, содержащих гены NS3 из ГТ 1a, 1b, 2a, 3a, 4a или 6a, со значениями  $EC_{50}$  в диапазоне от 0,85 до 2,8 нМ. Следует отметить, что Соединение 1 было эффективным против репликона, содержащего протеазу ГТ3a, со значением  $EC_{50}$ , равным 1,6 нМ. Соединение 1 сохраняло свою активность против общих вариантов ГТ1a и 1b в положениях аминокислот NS3 155 и 168, которые придают устойчивость к другим ингибиторам протеазы ВГС (Pis). Исследования селекции резистентных колоний в клетках ГТ1a и 1b с субгеномными репликонами идентифицировали A156T в ГТ1a и A156V в ГТ1b в качестве наиболее частых вариантов, которые обуславливают снижение чувствительности к Соединению 1 в 1400 и 1800 раз, соответственно. Однако эти варианты имели способность репликации *in vitro*, составляющую всего 1,5% и 9,2% от их соответствующих репликонов дикого типа. В содержащей репликон протеазе NS3 ГТ3a, Соединение 1 отбирало очень небольшое число колоний при концентрациях,  $\geq 100$ -кратно превышающих его значение  $EC_{50}$ . Колонии, которые выжили при отборе, содержали либо одну лишь A156G, либо Q168R, селективируемый совместно с Y56H, которые приводили к потере чувствительности к Соединению 1 в 1500 или 1100 раз, соответственно.

**Таблица 2. Противовирусная активность Соединения 1 в анализе клеточной культуры с субгеномным стабильным репликоном ВГС**

Подтип репликона ВГС	N <sup>b</sup>	0% плазмы человека <sup>a</sup>
		Среднее $EC_{50}$ , нМ, $\pm$ ст. отклонение
Генотип 1a	9	0,85 $\pm$ 0,15
Генотип 1b	8	0,94 $\pm$ 0,35
Генотип 2a	2	2,7 $\pm$ 1,1
Генотип 3a	2	1,6 $\pm$ 0,49
Генотип 4a	4	2,8 $\pm$ 0,41
Генотип 6a	4	0,86 $\pm$ 0,11

a. Анализ с 0% плазмы человека содержит 5% сыворотки плода коровы

b. Количество независимых экспериментов

**Таблица 3. Противовирусная активность Соединения 1 в анализе клеточной культуры с субгеномным стабильным репликоном ВГС**

Подтип репликона ВГС	N <sup>b</sup>	40% плазмы человека <sup>a</sup>
		Среднее ЕС <sub>50</sub> , нМ, ± ст. отклонение
Генотип 1a	10	5,3 ± 1,0
Генотип 1b	8	10 ± 5,0

a. Анализ с 0% плазмы человека содержит 5% сыворотки плода коровы

b. Количество независимых экспериментов

[0178] При тестировании против общих вариантов, связанных с резистентностью к NS3 ВГС генотипа 1, таких как V36M, R155K, D168A и D168V в ГТ 1a (H77) или T54A, R155K, D168V и V170A в ГТ 1b (Con-1), Соединение 1 продемонстрировало ингибирующую активность, почти эквивалентную активности против репликона ВГС дикого типа. Было также показано, что Соединение 1 обладает мощной активностью в отношении многих вариантов, связанных с резистентностью к ингибитору NS5A и к ингибитору NS5B *in vitro* (например, M28T, M28V, Q30D, Q30R, Y93C, Y93H, Y93N, L31V+Y93H, C316Y, M414T, Y448C, Y448H, S556G и S559G в ГТ 1a, и L28T, Y93H, S282T, C316Y, Y448H и S556G в ГТ 1b).

**Пример 3. Высокий УВО у пациентов с ВГС генотипа 1 (ГТ1) без цирроза и не получавших ранее лечения, или пациентов с нулевым ответом на пегилированный интерферон/рибавирин, получавших лечение комбинацией Соединения 1 и Соединения 2**

[0179] Соединение 1 и Соединение 2 характеризуются мощной пангенотипической противовирусной активностью *in vitro* против основных генотипов (ГТ) ВГС, включая активность против ключевых известных вариантов, связанных с резистентностью, и высоким барьером отбора на резистентность. Монотерапия Соединением 1 или Соединением 2 приводила к снижению вирусной нагрузки ВГС в среднем на 4 log<sub>10</sub> МЕ/мл по сравнению с исходным уровнем в плазме у пациентов, инфицированных ГТ1, с компенсированным циррозом и без него.

[0180] В этом исследовании фазы 2 оценивается лечение Соединением 1 и Соединением 2 в течение 12 недель пациентов без цирроза, инфицированных ВГС ГТ1. Субъекты без цирроза, инфицированные ГТ1, ранее не получавшие лечение (ТН), или не дающие ответа на лечение пегилированным интерфероном/рибавирином (пегИФН/РБВ), получали один раз в день Соединение 1 200 мг+Соединение 2 120 или 40 мг на протяжении 12 недель, с последующим наблюдением в течение 24 недель. Эффективность измеряли по устойчивому вирусологическому ответу после последней дозы исследуемого препарата (УВО). Безопасность оценивали путем мониторинга неблагоприятных явлений (АЕ), проведения лабораторных испытаний и других стандартных методов оценки.

[0181] В исследования были включены 79 субъектов (мужчины, 52%; средний

возраст [диапазон], 54,0 [26,0-70,0] лет; GT1a, 81%; GT1b, 19%; TN, 63%; без ответа на пегИФН/РБВ, 37%; фиброз >F2, 25%, медиана [диапазон] РНК ВГС  $\log_{10}$  МЕ/мл, 6,8 [4,4-7,5]), из которых 40 получали Соединение 1 200 мг+Соединение 2 120 мг, и 39 получали Соединение 1 200 мг и Соединение 2 40 мг. УВО через 4 недели после последней дозы исследуемого лекарственного средства (УВО4) была достигнута у 29 из 29 (100%) пациентов без ответа на пегИФН/РБВ и у 49 из 50 (98%) пациентов TN (ранее не получавших лечение). Не наблюдалось связанных с лечением серьезных АЕ или клинически значимых лабораторных результатов. Наиболее распространенными АЕ (зарегистрированы у >5% субъектов) были усталость, головная боль, тошнота, диарея и беспокойство.

[0182] 12-недельное лечение инфекции GT1 комбинацией Соединения 1 и Соединения 2 один раз в день у пациентов TN без цирроза и без ответа на пегИФН/РБВ, давало высокие показатели УВО4 (98-100%). Был отмечен один рецидив лечения.

[0183] У пациентов без цирроза, инфицированных ВГС GT1, получавших лечение комбинацией Соединения 1 и Соединения 2 в течение 12 недель, были достигнуты высокие показатели УВО12, независимо от предшествующего опыта лечения или наличия исходных вариантов.

[0184] Ожидается, что лечение комбинацией Соединения 1 и Соединения 2 в течение 12 недель также даст высокий УВО у пациентов GT1 с компенсированным циррозом печени. Аналогично, ожидается высокий УВО у пациентов GT1 при их лечении комбинацией Соединения 1 и Соединения 2 один раз в день в течение всего 8 недель. Пригодная дозировка включает, без ограничений, Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг один раз в день, или Соединение 1 200 мг+Соединение 2 80 мг один раз в день.

**Пример 4. Высокий УВО достигнут с Соединением 1 и Соединением 2 у пациентов с ВГС генотипа 2 (GT2) без цирроза, ранее не получавших лечение, и у пациентов с предшествующим лечением**

[0185] Как показано в Примере 3, Соединение 1 и Соединение 2 являются сильнодействующими ингибиторами GT1. Соединение 1 и Соединение 2 имеют сравнимую *in vitro* противовирусную активность против GT2. В этом примере оцениваются эффективность и безопасность Соединения 1 и Соединения 2 с рибавирином (РБВ) или без него у инфицированных GT2 пациентов без цирроза, не получавших ранее лечения (TN), и ранее получавших лечение (TE) пегилированным интерфероном/РБВ (пегИФН/РБВ).

[0186] Субъекты получали на протяжении 12 недель Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг (группа А), Соединение 1 200 мг+Соединение 2 120 мг (группа В) или Соединение 1 200 мг+Соединение 2 120 мг+РБВ (группа С). Дозы ПППД вводили один раз в день; рассчитываемую по весу дозу РБВ (1000 или 1200 мг) вводили два раза в день. Затем за субъектами наблюдали в течение 24 недель. Эффективность измеряли по устойчивому вирусологическому ответу после последней дозы исследуемого препарата (УВО). Безопасность оценивали путем мониторинга неблагоприятных явлений (АЕ), по

лабораторным тестам и показателям жизненно важных функций.

[0187] 75 пациентов проходили лечение в группах А-С (n=25 в каждой); у 74 был GT2, и у 1 субъекта, первоначально рандомизированного в группу В, была установлена инфекция GT3а. 63% субъектов были мужчинами; средний (диапазон) возраст, 57,0 (20,0-69,0) лет; GT2b, 81%; TN, 88%; TE, 12%; F0-F2, 87%; F3, 13%; средний (диапазон) исходный уровень РНК ВГС  $\log_{10}$  МЕ/мл, 7,1 (4,7-7,8). Никто из испытуемых не продемонстрировал отсутствие вирусологического ответа. Один субъект в группе А преждевременно вышел из исследований препаратов и был потерян для последующего наблюдения. Показатели УВО4 (анализ по назначенному лечению (ITT)) составляют 96% (24/25), 100% (24/24) и 100% (25/25) в группах А, В и С, соответственно. Большинство неблагоприятных явлений (АЕ) были легкими, а наиболее распространенными неблагоприятными явлениями, связанными с ПППД, были усталость, тошнота, головная боль и диарея. Не наблюдалось никаких серьезных неблагоприятных явлений, связанных с ПППД. Типичное снижение гемоглобина наблюдалось в группе с использованием РБВ.

[0188] Лечение Соединением 1+Соединением 2 с РБВ или без него в течение 12 недель было высокоэффективным и хорошо переносимым, достигая показателя УВО4 96-100%.

[0189] Схема приема один раз в день комбинации Соединения 1 и Соединения 2 хорошо переносилась и продемонстрировала высокие показатели УВО12, независимо от предшествующего опыта лечения или наличия исходных вариантов у пациентов без цирроза с инфекцией GT2.

[0190] Ожидается, что лечение комбинацией Соединения 1 и Соединения 2 в течение 12 недель также достигнет высокого УВО у пациентов GT2 с компенсированным циррозом. Аналогично, высокий УВО ожидается у пациентов с GT2 при лечении комбинацией Соединения 1 и Соединения 2 один раз в день в течение всего 8 недель. Пригодная дозировка включает, без ограничений, Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг один раз в день, или Соединение 1 200 мг+Соединение 2 80 мг один раз в день.

**Пример 5. Высокий УВО достигнут с Соединением 1 и Соединением 2 у пациентов с инфекцией ВГС генотипа 3 (GT3) без цирроза, не получавших лечение, и у пациентов с предшествующим лечением**

[0191] Как продемонстрировано в Примере 3, Соединение 1 и Соединение 2 являются сильнодействующими ингибиторами GT1. Соединение 1 и Соединение 2 имеют сравнимую *in vitro* противовирусную активность против GT3. В этом Примере оценивали эффективность и безопасность Соединения 1 и Соединения 2 с рибавирином или без него (РБВ) у инфицированных GT3 пациентов без цирроза, не получавших ранее лечения (TN), и пациентов с опытом лечения (TE) пегилированным интерфероном/РБВ (пегИФН/РБВ).

[0192] Субъекты получали в течение 12 недель Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг (группа D), Соединение 1 200 мг+Соединение 2 120 мг (группа E), Соединение 1 200 мг+Соединение 2 120 мг+РБВ (группа F), или Соединение 1 200 мг+Соединение 2 40 мг (группа G). Дозы ПППД вводили один раз в день; рассчитываемую по весу дозу РБВ

(1000 или 1200 мг) вводили два раза в день. Эффективность измеряли по устойчивому вирусологическому ответу после последней дозы исследуемого препарата (УВО). Безопасность оценивали путем мониторинга неблагоприятных явлений (АЕ), по лабораторным тестам и показателям жизненно важных функций.

[0193] 120 инфицированных ГТЗ субъектов получали лечение в группах D (n=30), E (n=29), F (n=31) или G (n=30). 56% субъектов были мужчинами; средний возраст 52,0 года; ГТЗa, 98%; TN, 92%; TE, 8%; фиброз >F2, 15%; средняя базовая РНК ВГС log<sub>10</sub> МЕ/мл, 6,7. Наблюдалось по 1 случаю отсутствия вирусологического ответа в каждой группе лечения (n=4), 3 из которых были у пациентов TE пегИФН/РБВ. Один субъект в группе G был потерян для последующего наблюдения во время посещения врача на 2 неделе. Показатель УВО4 составлял 96% (27/28), 96% (27/28), 97% (29/30) и 93% (27/29) в группах D, E, F и G, соответственно. Неблагоприятные явления были в основном легкими, наиболее распространенными неблагоприятными явлениями, связанными с ПППД, были усталость, тошнота и головная боль. Не наблюдалось никаких серьезных связанных с ПППД неблагоприятных явлений; 1 субъект вышел из исследований из-за связанных с ПППД и РБВ неблагоприятных явлений - боли в животе и ощущения жара. Типичное снижение гемоглобина наблюдалось в группе с использованием РБВ (группа F).

[0194] Лечение Соединением 1+Соединением 2 в течение 12 недель, с РБВ или без него, у инфицированных ВГС ГТЗ субъектов TN или TE, без цирроза, было хорошо переносимым. Многообещающие показатели УВО4, составляющие 93-96%, были достигнуты без РБВ. Дальнейшее тестирование показало, что группы D, E, F и G достигли 93%, 93%, 94% и 83% УВО12, соответственно.

[0195] Ожидается, что лечение комбинацией Соединения 1 и Соединения 2 в течение 12 недель также достигнет высокого УВО у пациентов с ГТЗ с циррозом. Аналогично, высокий УВО ожидается у пациентов с ГТЗ при лечении комбинацией Соединения 1 и Соединения 2 один раз в день только в течение 8 недель. Пригодная дозировка включает, без ограничений, Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг один раз в день, или Соединение 1 200 мг+Соединение 2 80 мг один раз в день.

#### **Пример 6. Лекарственные взаимодействия между Соединением 1 и Соединением 2 и циклоспорином или такролимусом у здоровых субъектов**

[0196] Комбинация Соединение 1+Соединение 2 продемонстрировала высокую частоту устойчивого вирусологического ответа в исследованиях фазы 2. Было проведено два открытых исследования фазы 1 для оценки фармакокинетики, безопасности и переносимости при совместном введении Соединения 1+Соединения 2 с иммунодепрессантами циклоспорином или такролимусом.

[0197] Здоровые взрослые субъекты получали однократные дозы циклоспорина 100 мг (n=12) или такролимуса 1 мг (n=12), отдельно или в комбинации с Соединением 1 300 мг QD (т.е. один раз в день) + Соединением 2 120 мг QD. Проводили интенсивный забор крови для определения концентраций циклоспорина, такролимуса, Соединения 1 и Соединения 2, и оценивали фармакокинетические параметры (максимальная наблюдаемая



концентрация [ $C_{\max}$ ], площадь под кривой зависимости концентрации от времени [ $AUC_t$  или  $AUC_{\text{inf}}$ ] и минимальная концентрация перед введением очередной дозы [ $C_{24}$ ]). Безопасность и переносимость оценивали на протяжении всего исследования.

[0198] Значения  $C_{\max}$ ,  $AUC_t$  и  $AUC_{\text{inf}}$  циклоспорина в крови подвергались минимальному воздействию (изменение  $\leq 14\%$ ) при совместном введении в установившемся режиме Соединения 1+Соединения 2. Установившиеся значения  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24}$  и  $C_{24}$  в плазме были слегка повышены для Соединения 1 (30%, 37% и 34%, соответственно) и для Соединения 2 (11%, 22% и 26%, соответственно) при совместном введении с циклоспорином. Значения  $C_{\max}$ ,  $AUC_t$  и  $AUC_{\text{inf}}$  такролимуса в крови были слегка повышены (50%, 53% и 45%, соответственно) при совместном введении в установившемся режиме с Соединением 1+Соединением 2. Значения в установившемся режиме  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24}$  и  $C_{24}$  в плазме подвергались минимальному воздействию для Соединения 1 (изменение  $\leq 11\%$ ) и для Соединения 2 (изменение  $\leq 2\%$ ) при совместном введении с такролимусом.

[0199] Ни в одном из исследований не наблюдалось никаких серьезных неблагоприятных явлений. Не было выявлено никаких закономерностей для неблагоприятных явлений, и не было выявлено никаких новых проблем безопасности.

[0200] При совместном введении Соединения 1, Соединения 2 и циклоспорина не требуется корректировка дозы. Не требуется корректировка дозы для Соединения 1 и Соединения 2 при совместном введении с такролимусом. Можно считать, что субъекты, получающие такролимус, должны продолжать использовать свою текущую дозу при начале лечения ПППД, и при необходимости уменьшать дозу такролимуса на основе терапевтического мониторинга.

**Пример 7. Отсутствие значительных лекарственных взаимодействий между Соединением 1/Соединением 2 и метадоном или бупренорфином/наллоксоном у субъектов, получающих опиоидную поддерживающую терапию**

[0201] Было проведено открытое исследование фазы 1 для оценки фармакокинетики, безопасности и переносимости Соединения 1+Соединение 2 и метадона или бупренорфина/наллоксона. Здоровые в остальных отношениях взрослые субъекты на индивидуальных схемах приема метадона (n=12) или бупренорфина/наллоксона (n=12) для лечения опиоидной зависимости получали Соединение 1 300 мг QD (один раз в день) + Соединение 2 120 мг QD в течение 7 дней. Проводили интенсивный забор крови для определения концентраций метадона, бупренорфина, норбупренорфина, налоксона, Соединения 1 и Соединения 2, и оценивали фармакокинетические параметры (максимальная наблюдаемая концентрация [ $C_{\max}$ ], площадь под кривой зависимости концентрации от времени [ $AUC_{24}$  или  $AUC_t$ ] и минимальная концентрация перед введением очередной дозы [ $C_{24}$ ]). Безопасность и переносимость оценивали на протяжении всего исследования. Потенциальные симптомы абстинентного синдрома или передозировки опиоидов (фармакодинамика) оценивались с помощью проверенных инструментов, включая короткую шкалу тяжести синдрома

отмены опиатов, анкетирование на предмет потребности в наркотиках, и пупиллометрические измерения на протяжении всего исследования.

[0202] Для субъектов, получающих поддерживающую терапию метадонем, нормированные по дозе значения  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24}$  и  $C_{24}$  для R- и S-метадона не зависели от совместного введения с Соединением 1 и Соединением 2 в установившемся режиме (изменение  $\leq 5\%$ ). Для субъектов, получающих поддерживающую терапию бупренорфином/наллоксоном, нормированные по дозе значения  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24}$  и  $C_{24}$  были слегка увеличены для бупренорфина (8%, 17% и 24%, соответственно) и норбупренорфина (25%, 30% и 21%, соответственно) при совместном введении с Соединением 1 и Соединением 2 в установившемся режиме; для налоксона нормированные по дозе значения  $C_{\max}$  и  $AUC_t$  были затронуты минимально (изменение  $\leq 12\%$ ). Фармакодинамика схем с метадонем или бупренорфином/наллоксоном существенно не изменялась при совместном введении с Соединением 1 или Соединением 2 для любой схемы. Воздействия Соединения 1 и Соединения 2 после совместного введения с метадонем или бупренорфином/наллоксоном были аналогичны наблюдаемым в предыдущих исследованиях.

[0203] Субъекты испытывали неблагоприятные явления слабой интенсивности, причем наиболее распространенными (зарегистрированными у  $>5$  субъектов) были боли в животе, запоры и головная боль; все субъекты завершили исследование. Не наблюдалось клинически значимых отклонений лабораторных показателей, ЭКГ или показателей жизненно важных функций.

[0204] Не требуется никаких корректировок дозы при совместном введении Соединения 1 и Соединения 2 с метадонем или бупренорфином/наллоксоном. Не ожидается никаких фармакодинамических взаимодействий.

**Пример 8. Фармакокинетика совместного введения пангенотипических противовирусных препаратов прямого действия, Соединения 1 и Соединения 2, с рибавирином или без него в течение 12 недель субъектам без цирроза, инфицированным ВГС**

[0205] Оценивали фармакокинетику Соединения 1 и Соединения 2 с рибавирином (РБВ) или без него. Были проведены два открытых многоцентровых исследования для оценки эффективности, безопасности и фармакокинетики совместного введения Соединения 1 (200 или 300 мг один раз в день (QD)) и Соединения 2 (40 или 120 мг, QD), с РБВ или без него, ГТ1-, ГТ2- или ГТ3-инфицированным субъектам. Образцы крови для фармакокинетического анализа брали на протяжении всего периода проведения исследуемого лечения. Фармакокинетику Соединения 1 и Соединения 2 после однократного приема (День 1) и в установившемся режиме (Неделя 4) оценивали методами без компарментализации.

[0206] В общей сложности 274 субъекта получали Соединение 1 и Соединение 2 с РБВ или без него. Как Соединение 1, так и Соединение 2 продемонстрировали быстрое всасывание с  $T_{\max}$  в диапазоне от 2 до 4 часов. В установившемся режиме экспозиция

Соединения 1 (площадь под кривой от 0 до 4 часов) после 300 мг составляла 2570 (нг ч)/мл, приблизительно в 3,7 раза выше, чем после введения 200 мг. Совместное введение доз 40 мг или 120 мг Соединения 2, каждой с 200 мг Соединения 1, приводило к экспозиции Соединения 2 157 или 372 (нг ч)/мл, соответственно. Соединение 1 300 мг увеличивало экспозицию Соединения 2 на 120 мг дополнительно на 20-30%. Минимальное накопление экспозиции Соединения 1 или Соединения 2 наблюдалось на Неделе 4 по сравнению с Днем 1. Соединение 2 оказывало минимальное воздействие на экспозицию Соединения 1, однако Соединение 1 200 мг и 300 мг увеличивало экспозицию 120 мг Соединения 2 от 3 до 4 раз по сравнению с экспозицией Соединения 2 при введении отдельно. Генотип ВГС и совместное введение с РБВ не влияли на экспозицию Соединения 1 или Соединения 2.

[0207] Соединение 1 демонстрировало нелинейную фармакокинетику с более чем пропорциональным дозе увеличением экспозиций при увеличении доз, в то время как экспозиция Соединения 2 увеличивалась приблизительно пропорционально дозе при совместном введении с Соединением 1. Соединение 2 оказывало минимальное воздействие на Соединение 1, в то время как Соединение 1 увеличивало экспозицию Соединения 2, причем увеличение экспозиции Соединения 2 зависело от дозы Соединения 1. Соединение 1 или Соединение 2 имели минимальное накопление экспозиций после многократного приема у субъектов, инфицированных ВГС.

#### **Пример 9. Лекарственные взаимодействия между Соединением 1/Соединением 2 и софосбувиром**

[0208] Были проведены исследования фазы 1 для оценки любых потенциальных взаимодействий при совместном введении Соединения 1+Соединение 2 с софосбувиром. Это было открытое рандомизированное исследование с несколькими дозами не натощак на 16 здоровых субъектах, которых распределяли 1:1 в одну из двух когорт для получения либо Соединения 1 400 мг один раз в день (QD) + Соединения 2 120 мг QD, либо софосбувира 400 мг QD в течение 7 дней (Период 1), с последующей комбинацией Соединения 1 400 мг QD+Соединения 2 120 мг QD с софосбувиром 400 мг QD в течение 7 дополнительных дней (Период 2). Интенсивные фармакокинетические оценки были выполнены в Дни 1 и 7 исследования в каждом периоде. Фармакокинетическое взаимодействие между Соединением 1+Соединением 2 и софосбувиром оценивали с помощью анализа повторных измерений с использованием SAS (Система статистического анализа). Безопасность оценивалась путем оценки неблагоприятных явлений, основных показателей состояния организма, ЭКГ и клинических лабораторных тестов.

[0209] Совместное введение с Соединением 1 и Соединением 2 в стабильном режиме увеличивало  $C_{\max}$  и  $AUC_{24}$  софосбувира на 66% и 125%, соответственно;  $C_{\max}$  и  $AUC_{24}$  для основного циркулирующего метаболита софосбувира GS-331007 изменялись минимально (разница  $\leq 21\%$ ), а  $C_{24}$  увеличился на 85%. Софосбувир оказывал минимальное воздействие на экспозицию Соединения 1 и Соединения 2 (разница  $\leq 16\%$ ). Не было выявлено никаких закономерностей для неблагоприятных явлений, и не было

выявлено никаких новых проблем безопасности.

[0210] Это исследование продемонстрировало, что для совместного введения Соединения 1 и Соединения 2 с софосбувиром не требуется корректировка дозы.

**Пример 10. Фармакокинетика, переносимость и безопасность Соединения 2 после однократного или многократного введения у здоровых субъектов**

[0211] Цели данного исследования заключались в том, чтобы определить фармакокинетику (ПК), безопасность и переносимость Соединения 2 после однократных нарастающих доз (SAD) и многократных нарастающих доз (MAD) и влияния пищи на фармакокинетику Соединения 2 у здоровых взрослых. Это было слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 1. Семь доз Соединения 2 в диапазоне от 1,5 мг до 600 мг оценивали в части SAD (n=53, соотношение активного вещества к плацебо 3:1). Дозы Соединения 2 от 30 мг до 600 мг один раз в день (QD) оценивали в части MAD в течение 10 дней (n=39, соотношение активного вещества к плацебо 4:1). Эффект пищи на Соединение 2 120 мг оценивали перекрестным способом у 12 здоровых субъектов. Фармакокинетические (ПК) параметры Соединения 2 оценивали с использованием некомпартментальных методов. Безопасность и переносимость оценивали на протяжении всего исследования.

[0212] Экспозиции Соединения 2 увеличивались сверхпропорционально к дозе в диапазоне доз от 1,5 до 120 мг, в то время как в диапазоне доз от 120 до 600 мг фармакокинетика была линейной. Концентрация Соединения 2 в плазме достигала  $T_{max}$  через 3-5 часов. После введения Соединения 2 один раз в день (QD) в течение 10 дней экспозиции Соединения 2 в установившемся режиме были на 53% выше, чем после первой дозы. Период полувыведения Соединения 2 составлял от 20 до 22 часов. Установившийся режим Соединения 2 был достигнут к Дню 5 исследований. Пища оказывала минимальное влияние на биодоступность Соединения 2 (<14%). Все неблагоприятные явления были оценены как легкие. В ходе исследования не наблюдалось клинически значимых основных показателей состояния организма или лабораторных оценок.

[0213] Это исследование продемонстрировало, что фармакокинетика (ПК) Соединения 2 поддерживает режим дозирования и введения один раз в день (QD) независимо от приема пищи. Все уровни доз были хорошо переносимыми, и максимальная переносимая доза не была достигнута в частях SAD и MAD исследования.

**Пример 11. Высокий УВО у пациентов без цирроза с ВГС генотипа 1, ранее не получавших лечения, или получавших лечение комбинацией Соединения 1 и Соединения 2 в течение 8 недель**

[0214] Соединение 1 и Соединение 2, вводимые совместно на протяжении 12 недель, продемонстрировали высокие показатели устойчивого вирусологического ответа (УВО) и хорошо переносились у пациентов без цирроза с инфекцией ВГС генотипа 1 (ГТ1). В данном Примере приведены данные об эффективности и безопасности комбинации Соединения 1 и Соединения 2, вводимой на протяжении 8 у пациентам без

цирроза с инфекцией ГТ1.

[0215] Пациенты, ранее не получавшие лечение, или пациенты с опытом лечения пегилированным интерфероном, получали один раз в день Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг в течение 8 недель. Определяли УВО на неделе 4 после лечения (УВО<sub>4</sub>; РНК ВГС измеряли с использованием ОТ-ПЦР (RT-PCR) COBAS TaqMan® [нижний предел обнаружения 15 МЕ/мл и нижний предел количественного определения 25 МЕ/мл]) и показатели безопасности.

[0216] Были включены 34 пациента: 56% мужчин, 97% белых, 71% ГТ1а, 68% не-СС IL28В, 15% имели фиброз стадии F3 в начале исследования, и 15% ранее получали лечение. Среднее значение (диапазон) log РНК ВГС log<sub>10</sub> МЕ/мл составляло 6,5 (2,9-7,5) в начале исследования, и 38% пациентов имели РНК ВГС ≥ 6000000 МЕ/мл. После 8-недельного лечения все 34 (100%) пациента достигли УВО<sub>4</sub>, а 97% пациентов достигли УВО<sub>12</sub>. Один пациент не достиг УВО<sub>12</sub> после достижения УВО<sub>4</sub> из-за смерти от рака на поздней стадии, не связанного с исследуемыми препаратами. Не наблюдалось никаких дополнительных серьезных или тяжелых неблагоприятных явлений (НЯ). Наиболее частыми НЯ, наблюдаемыми у >10% пациентов, были усталость (21%) и диарея (12%).

[0217] Это исследование продемонстрировало, что комбинация Соединения 1 и Соединения 2 была хорошо переносимой и достигала высокой частоты УВО у всех наивных или получавших ранее лечение пациентов с инфекцией ГТ1, которые завершили 8 недель лечения, независимо от исходной вирусной нагрузки, предшествующей истории лечения или наличия исходных вариантов NS3 и/или NS5A.

**Пример 12. Высокие показатели УВО для комбинации Соединение 1+Соединение 2 в течение 8 недель у пациентов без цирроза с инфекцией ВГС генотипа 2**

[0218] Соединение 1+Соединение 2 в течение 12 недель хорошо переносились и достигали показателей устойчивого вирусологического ответа (УВО) в диапазоне значений 97-100% у пациентов без цирроза с инфекцией ВГС генотипа (ГТ) 1 или 2. В этом примере, Соединение 1+Соединение 2 совместно вводили пациентам с ВГС ГТ2 с более короткой продолжительностью, равной 8 неделям.

[0219] Пациенты без цирроза, ранее не получавшие лечения, или пациенты с опытом лечения пегилированным интерфероном/рибавирином получали раз в день Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг на протяжении 8 недель. Оценивали РНК ВГС <25 МЕ/мл на 4-й неделе после лечения (УВО<sub>4</sub>) и безопасность.

[0220] В исследование были включены 54 пациента с инфекцией ГТ2 (70% ГТ2b; 59% генотипа не-СС IL28В; 13% с опытом лечения), соответственно. Для этих инфицированных ГТ2 пациентов среднее исходное значение РНК ВГС log<sub>10</sub> МЕ/мл ± стандартное отклонение составило 6,6 ± 0,8, причем 57% пациентов имели базовые уровни ≥6 МЕ/мл. УВО<sub>4</sub> был достигнут у 98% (53/54) пациентов с инфекцией ГТ2. ГТ2-инфицированный пациент без УВО<sub>4</sub> был потерян для наблюдения после 6 недели, когда РНК ВГС не была обнаружена. Других случаев досрочного прекращения терапии из-за

неблагоприятных явлений не было. Неблагоприятные явления были в основном легкими (1 степени), при этом наиболее распространенными НЯ были усталость и головная боль.

[0221] Это исследование продемонстрировало, что комбинация Соединения 1 и Соединения 2, вводимая в течение 8 недель пациентам без цирроза с инфекцией ВГС ГТ2, хорошо переносилась и достигала высокого УВО, независимо от исходной вирусной нагрузки или предшествующей истории лечения.

**Пример 13. Высокие показатели УВО для совместного введения Соединения 1+Соединения 2 в течение 8 недель пациентам без цирроза с инфекцией ВГС генотипа 3**

[0222] Пациенты без цирроза, инфицированные ГТ3, не получавшие ранее лечения, получали один раз в день Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг в течение 8 недель. Оценивали УВО4 (РНК ВГС ниже нижнего предела количественного определения [25 МЕ/мл] на 4-й неделе после лечения) и безопасность.

[0223] В исследование были включены 29 пациентов: 52% мужчин, 90% белых, 86% ГТ3а и 62% не-СС IL28В. Среднее значение (диапазон)  $\log$  РНК ВГС  $\log_{10}$  МЕ/мл составляло 6,3 (5,0-7,5), и 24% пациентов имели исходное значение РНК ВГС  $\geq 6$  МЕ/мл. УВО4 был достигнут у 97% (28/29) пациентов. До настоящего времени ни у одного пациента не наблюдалось отсутствие вирусологического ответа. Один пациент вышел из исследований после 6-й недели лечения (РНК ВГС не обнаруживалось при этом посещении) из-за непереносимости взятия крови. Ни один из пациентов не вышел из исследований из-за неблагоприятных явлений (НЯ) или испытываемых серьезных НЯ. Большинство НЯ были легкой степени тяжести, а наиболее распространенными НЯ (>10% пациентов), о которых сообщали пациенты, были головная боль и усталость.

[0224] Это исследование продемонстрировало, что комбинация Соединения 1 и Соединения 2, вводимая совместно в течение 8 недель пациентам без цирроза, ранее не получавшим лечение, с инфекцией ВГС ГТ3, хорошо переносилась и достигала высоких показателей УВО.

**Пример 14. Противовирусная активность Соединения 2 в сочетании с паритапревиром/ритонавиром и рибавирином против инфекции вируса гепатита С генотипа 3**

[0225] В этом открытом многоцентровом исследовании фазы 2 у пациентов без цирроза, ранее не получавших лечения, с инфекцией ВГС генотипа 3 оценивали эффективность, фармакокинетику и безопасность Соединения 2, вводимого совместно с паритапревиром/ритонавиром и рибавирином. Десять пациентов, все с генотипом 3а, получали 120 мг Соединения 2 и 150/100 мг паритапревира/ритонавира один раз в день с рассчитываемой по весу дозой рибавирина в течение 12 недель. Общая суточная доза 1000 мг рибавирина, если вес тела пациента составлял <75 кг, или 1200 мг, при массе тела  $\geq 75$  кг, была разделена на два приема в день (BID).

[0226] Девять (90%) пациентов достигли устойчивого вирусологического ответа на 12 и 24 неделе после лечения. Один пациент продемонстрировал отсутствие

вирусологического ответа на 6 неделе лечения. Анализ последовательностей вариантов ВГС в образцах от этого пациента идентифицировал A166S в NS3 в начале и после прорыва (breakthrough), а также A30K в начале и связанные варианты S24F+M28K+A30K в NS5A после прорыва. Ни один из вариантов NS3 A166S и NS5A A30K не придает устойчивости к паритапревиру или соединению 2, соответственно. Однако, вариант, связанный с NS5A S24F+M28K+A30K, обеспечивает >5000-кратное увеличение EC<sub>50</sub> Соединения 2 по сравнению с репликоном дикого типа. Экспозиция Соединения 2 для этого пациента была сопоставима с когортой, в то время как экспозиция паритапревиром и ритонавиром была самой низкой из всех пациентов. О серьезных или тяжелых неблагоприятных явлениях и неблагоприятных явлениях, приводящих к досрочному прекращению участия в исследованиях, не сообщается.

[0227] Исследование подтвердило, что Соединение 2 в сочетании с паритапревиром/ритонавиром и рибавирином является эффективным против инфекции ВГС генотипа 3.

**Пример 15. 100% УВО4 и благоприятная безопасность Соединения 1+Соединения 2 при введении в течение 12 недель пациентам без цирроза с инфекцией генотипов 4, 5, или 6**

[0228] В этом исследовании оценивали эффективность и безопасность Соединения 1 и Соединения 2, вводимых совместно на протяжении 12 недель пациентам без цирроза с ВГС генотипов 4, 5 или 6. Пациенты, ранее не получавшие лечение, или получавшие лечение пегилированным интерфероном/рибавирином, получали один раз в день Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг в течение 12 недель. Оценивали устойчивый вирусологический ответ на 4-й неделе после лечения (УВО4; РНК ВГС измеряли с использованием ОТ-ПЦР COBAS TaqMan<sup>®</sup> [нижний предел обнаружения 15 МЕ/мл и нижний предел количественного определения 25 МЕ/мл]) и показатели безопасности.

[0229] Всего было зарегистрировано 34 пациента с инфекцией генотипа 4 (n=22; 65%), 5 (n=1; 3%) или 6 (n=11; 32%): 53% мужчины, 59% белые, 62% имели не-CC IL28B, и 15% с опытом лечения. Среднее значение (диапазон) log РНК ВГС log<sub>10</sub> МЕ/мл составляло 6,4 (4,6-7,4) в начале исследования, и 35% пациентов имели РНК ВГС ≥6000000 МЕ/мл. УВО4 был достигнут у всех 34 (100%) пациентов с инфекцией генотипа 4, 5 или 6. Сообщалось о неблагоприятных явлениях (НЯ) в основном степени тяжести 1 (легкая), причем обычными НЯ у >5% всех пациентов были: головная боль (24%), диарея (15%), усталость (12%), тошнота (9%), артралгия (6%), головокружение (6%), сухость во рту (6%) и метеоризм (6%). Не сообщалось ни о каких серьезных НЯ, тяжелых НЯ, случаях преждевременного прекращения лечения из-за НЯ. Во время лечения не было отмечено никаких отклонений функций печени или других лабораторных параметров.

[0230] Это исследование продемонстрировало, что комбинация Соединения 1 и Соединения 2 хорошо переносилась и продемонстрировала 100% УВО4 у пациентов без цирроза с инфекцией генотипа 4, 5 или 6. Эти результаты наряду с ранее описанной многообещающей эффективностью при инфекции ГТ1, 2 и 3 устанавливают мощную

клиническую пангенотипическую активность этой схемы приема один раз в день Соединение 1+Соединение 2, не включающей РБВ.

**Пример 16. Высокая эффективность и благоприятная безопасность совместного введения Соединения 1 и Соединения 2 в течение 12 недель пациентам с циррозом, инфицированным ВГС генотипа 1**

[0231] В этом исследовании оценивали безопасность и эффективность Соединения 1 и Соединения 2, вводимых на протяжении 12 недель пациентам с компенсированным циррозом, инфицированным ВГС ГТ1. Пациенты, ранее не получавшие лечения, или с опытом лечения пегилированным интерфероном/рибавирином, получали Соединение 1 200 мг+Соединение 2 120 мг один раз в день в течение 12 недель. Цирроз печени определяли либо по биопсии печени (F4 по шкале Метавир (Metavir)), либо с помощью прибора фиброскан Fibroscan (жесткость печени >14,6 кПа), либо по сывороточным маркерам (оценка по шкале Фибротест (Fibrotest)  $\geq 0,75$  и APRI (индекс соотношения аспартатаминотрансферазы (АСТ) к числу тромбоцитов) > 2). Оценивали УВО на 12-й неделе после лечения (УВО12; уровни РНК ВГС, определенные с использованием анализа ОТ-ПЦР Roche COBAS TaqMan® [нижний предел обнаружения 15 МЕ/мл и нижний предел количественного определения 25 МЕ/мл]) и безопасность.

[0232] В исследование были включены 27 пациентов, популяция включала 74% мужчин, 89% белых, 74% ГТ1а, 85% не-СС IL28В, 26% с опытом лечения ВГС, и все имели начальную степень фиброза F4 (для 1 данные отсутствуют). Среднее значение (диапазон)  $\log$  РНК ВГС  $\log_{10}$  МЕ/мл составляло 6,7 (5,6-7,3), и 93% имели РНК ВГС  $\geq 6000000$  МЕ/мл в начале исследования. Данные по эффективности показывают, что 26 из 27 (96%) пациентов достигли УВО12, и у одного пациента был рецидив на 4 неделе после лечения. Большинство неблагоприятных явлений (НЯ) были оценены как 1-ая (легкая) или 2-ая (средняя) степени тяжести, при этом ни один пациент не сообщил о тяжелых или серьезных НЯ, которые считались бы связанными с исследуемыми препаратами. Ни один из пациентов не прекратил лечение преждевременно из-за НЯ, а наиболее частыми НЯ, о которых сообщило >10% пациентов, были усталость (11%) и головная боль (11%). Во время лечения не было отмечено клинически значимых отклонений функции печени или других лабораторных результатов.

[0233] Исследование продемонстрировало, что лечение комбинацией Соединения 1 и Соединения 2, не содержащей IFN и рибавирина, хорошо переносилось и достигало высокого уровня УВО12, составляющего 96% после 12-недельной схемы лечения пациентов с компенсированным циррозом, инфицированных ГТ1, независимо от исходного уровня вирусной нагрузки или предшествующей истории лечения.

**Пример 17. Высокая эффективность и благоприятная безопасность совместного введения Соединения 1 и Соединения 2 в течение 12 недель пациентам с почечной недостаточностью, инфицированным ВГС**

[0234] В этом исследовании оценивали безопасность и эффективность Соединения 1 и Соединения 2, вводимых в течение 12 недель инфицированным ВГС пациентам с



хронической болезнью почек (ХБП) стадии 4 или стадии 5 и без цирроза или с компенсированным циррозом. Пациенты, не получавшие ранее лечение, или имеющие опыт лечения (пегилированный интерферон ± РБВ (пегИФН ± РБВ) или софосбувир (SOF) + РБВ ± пегИФН), получали Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг один раз в день в течение 12 недель. Оценивали УВО на 12-й неделе после лечения (УВО12; уровни РНК ВГС, определенные с помощью анализа ОТ-ПЦР Roche COBAS TaqMan® [нижний предел обнаружения и нижний предел количественного определения 15 МЕ/мл]) и безопасность.

[0235] В общей сложности в исследования были включены 104 пациента, и популяция включала 76% мужчин, 25% черной расы, 77% не-СС IL28B, 58% не получали ранее лечения, с возрастным диапазоном от 28 до 83 лет (средний возраст составил 57 лет). Популяция пациентов включала 54 пациента с инфекцией генотипа 1 (52%), 17 пациентов генотипа 2 (16%), 11 пациентов генотипа 3 (11%), 20 пациентов генотипа 4 (19%), 1 пациент генотипа 5 (1%) и 1 пациент генотипа 6 (1%). Среднее значение (диапазон)  $\log$  РНК ВГС  $\log_{10}$  МЕ/мл составляло 5,9 (3,4-7,5). Пациенты имели либо ХБП стадии 4 (n=13; 12%), либо ХБП стадии 5 (n=91; 88%). Восемьдесят пять пациентов (82%) находились на гемодиализе в начале исследования. Пациенты имели расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 миллилитров в минуту на 1,73 квадратных метра во время скрининга; средняя исходная оценочная скорость клубочковой фильтрации для пациентов, не получавших гемодиализ, составляла 20,6 миллилитров в минуту на 1,73 квадратных метра.

[0236] Данные об эффективности показывают, что 102 из 104 (98%) пациентов достигли УВО12. Не наблюдалось никаких случаев отсутствия вирусологического ответа; хотя двум пациентам не удалось достичь УВО12 по другим причинам. Один пациент умер после второй недели после лечения из-за кровоизлияния в мозг; исследователи оценили этот случай как не связанный с исследуемым препаратом. У этого пациента РНК ВГС не определялась во время последнего визита (2-я неделя после лечения). Другой пациент, у которого в анамнезе была телеангиэктазия желудочно-кишечного тракта, преждевременно прекратил лечение из-за диареи, не являющейся серьезным неблагоприятным явлением (возможно, связанной с исследуемым препаратом) на неделе 4 лечения. Этот пациент имел неопределяемую РНК ВГС при прекращении лечения, которая снова стала обнаруживаемой на 5-й неделе после лечения.

[0237] В целом, лечение хорошо переносилось без каких-либо серьезных неблагоприятных явлений (НЯ), связанных с ПППД. Наиболее частыми НЯ, зарегистрированными у >10% пациентов, были зуд (20%; 21/104), усталость (14%; 15/105) и тошнота (12%; 12/104). Во время лечения не наблюдалось никаких нарушений функции печени степени  $\geq 2$  или других лабораторных показателей.

[0238] Исследование продемонстрировало, что 12-недельное лечение комбинацией Соединения 1 и Соединения 2, не содержащей ИФН и рибавирина, хорошо переносилось и достигало высоких показателей УВО12, составляющих 98% у пациентов с хронической

болезнью почек 4 или 5 стадии и инфекцией ВГС генотипов 1-6.

**Пример 18. Высокая эффективность и благоприятная безопасность совместного введения Соединения 1 и Соединения 2 в течение 8 или 12 недель пациентам, инфицированным ВГС генотипа 1, включая пациентов, коинфицированных ВИЧ-1**

[0239] В этом исследовании оценивали безопасность и эффективность Соединения 1 и Соединения 2, вводимых в течение 8 или 12 недель пациентам, инфицированным ВГС ГТ1, без цирроза и с сочетанной инфекцией ВИЧ-1 или без нее. Отсутствие цирроза было подтверждено биопсией печени, транзитной эластографией (FibroScan® <12,5 кПа) или сывороточными маркерами (FibroTest® ≤0,48 и APRI <1). Были включены пациенты, не получавшие ранее лечения, или с опытом лечения (пегилированный интерферон ± РБВ (пегИФН ± РБВ) или софосбувир (SOF) + РБВ ± пегИФН). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения Соединения 1 300 мг+Соединения 2 120 мг один раз в день в течение 8 или 12 недель. Оценивали УВО на 12-й неделе после лечения (УВО12; уровни РНК ВГС, определенные с использованием анализа ОТ-ПЦР Roche COBAS TaqMan® [нижний предел обнаружения и нижний предел количественного определения 15 МЕ/мл]) и безопасность.

[0240] В группу 8-недельного периода исследования был включен 351 пациент. Популяция состояла из 48% мужчин, 82% белой расы, 71% не-СС IL28В, 62% не получавших ранее лечение, и имела возрастной диапазон от 19 до 84 лет (средний возраст составлял 53 года). Среднее значение (диапазон) РНК ВГС log<sub>10</sub> МЕ/мл составляло 6,1 (1,2-7,6). Пятнадцать пациентов (4%) имели коинфекцию ВИЧ-1. Семь из пятнадцати (47%) пациентов получали антиретровирусную терапию (АРТ), содержащую ралтегравир; 5 (33%) пациентов получали АРТ, содержащую долутегравир; и 3 (20%) пациента получали АРТ, содержащую рилпивирин.

[0241] В общей сложности 352 пациента были включены в группу 12-недельного периода лечения. Популяция состояла из 50% мужчин, 86% белой расы, 76% не-СС IL28В, 62% не получавших ранее лечения, и имела возрастной диапазон от 21 до 77 лет (средний возраст составлял 52 года). Среднее значение (диапазон) РНК ВГС log<sub>10</sub> МЕ/мл составляло 6,1 (3,3-7,4). Восемнадцать пациентов (5%) имели коинфекцию ВИЧ-1. Три из восемнадцати (17%) пациентов получали антиретровирусную терапию (АРТ), содержащую ралтегравир; 12 (67%) пациентов получали АРТ, содержащую долутегравир; и 3 (17%) пациента получали АРТ, содержащую рилпивирин.

[0242] Данные по эффективности показывают, что 348 из 351 (99%) пациентов в группе 8 недель достигли УВО12. Один пациент продемонстрировал отсутствие вирусологического ответа при лечении, один пациент был исключен на 2-й день из-за несоблюдения режима лечения, и для одного пациента данные об УВО12 отсутствуют. Данные по эффективности показывают, что 351 из 352 (99,7%) пациентов в группе 12 недель достигли УВО12. У одного пациента отсутствовали данные по УВО12.

[0243] В обеих группах было зарегистрировано тридцать три пациента с

коинфекцией ВГС генотипа 1/ВИЧ-1. Все пациенты с коинфекцией ВИЧ-1 (n=33) достигли УВО12. Все коинфицированные пациенты поддерживали супрессию РНК ВИЧ-1 (менее 200 копий на миллилитр) на протяжении периода лечения, и ни один из них не нуждался в изменении базовой схемы АРТ.

[0244] Лечение было хорошо переносимым, без серьезных неблагоприятных явлений (НЯ), считающихся связанными с ПППД. Наиболее частыми НЯ, зарегистрированными у >10% пациентов в группе 8 недель, были головная боль (19%; 68/351) и усталость (9%; 31/351). Наиболее частыми НЯ, зарегистрированными у >10% пациентов в группе 12 недель, были головная боль (18%; 62/352) и усталость (12%; 43/352). Во время лечения не наблюдалось нарушений функции печени 4 степени или других лабораторных показателей. Одна пациентка умерла в период после лечения из-за острой сочетанной токсичности этанола и метадона, не связанной с ПППД. В целом, показатели безопасности были схожими у пациентов с моноинфекцией ВГС ГТ1 и у пациентов с коинфекцией ВГС ГТ1/ВИЧ-1.

[0245] Исследование продемонстрировало, что лечение 8 или 12 недель комбинацией Соединения 1 и Соединения 2, не содержащей ИФН и рибавирин, хорошо переносилось и достигало высоких показателей УВО12 у пациентов с ВГС ГТ1 без цирроза, независимо от сочетанной инфекции ВИЧ-1. или других факторов. Схема с 8 неделями лечения не уступала схеме с 12 неделями.

**Пример 19. Высокая эффективность и благоприятная безопасность совместного применения Соединения 1 и Соединения 2 в течение 8 или 12 недель у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1**

[0246] В этом исследовании оценивали безопасность и эффективность Соединения 1 и Соединения 2, вводимых в течение 8 или 12 недель пациентам с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 без цирроза или с компенсированным циррозом, соответственно. Были включены пациенты, не получавшие ранее лечения, или с опытом лечения (пегилированный интерферон ± РБВ (пегИФН ± РБВ) или софосбувир (SOF) + РБВ ± пегИФН). Однако, все пациенты, инфицированные ВГС генотипа 3, не получали ранее лечения.

[0247] Пациенты без цирроза получили Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг один раз в день в течение 8 недель. Пациенты с компенсированным циррозом получали Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг один раз в день в течение 12 недель. Оценивали УВО на 12-й неделе после лечения (УВО12; уровни РНК ВГС, определенные с использованием анализа ОТ-ПЦР Roche COBAS TaqMan® [нижний предел обнаружения и нижний предел количественного определения 15 МЕ/мл]) и безопасность.

[0248] Всего было зарегистрировано 153 пациента: 137 в группе 8 недель (без цирроза) и 16 в группе 12 недель (с циррозом).

[0249] Популяции пациентов в группе 8 недель состояла из 83% мужчин, 77% белой расы, 81% не получавших ранее лечения, и имела возрастной диапазон от 23 до 74 лет (средний возраст составил 45 лет). Популяция пациентов включала 84 пациента с

инфекцией генотипа 1 (61%), 12 пациентов с генотипом 2 (9%), 22 пациента с генотипом 3 (16%), 16 пациентов с генотипом 4 (12%) и 3 пациента с генотипом 6 (2%). Среднее значение (диапазон)  $\log$  РНК ВГС  $\log_{10}$  МЕ/мл составляло 6,2 (4,0-7,4). Тридцать девять из 137 (29%) пациентов получали антиретровирусную терапию (АРТ), содержащую ралтегравир; 62 (45%) пациента получали АРТ, содержащую долутегравир; 27 (20%) пациентов получали АРТ, содержащую рилпивирин; и 9 (7%) пациентов не получали ранее АРТ.

[0250] Популяция пациентов в группе 12 недель состояла из 94% мужчин, 94% белой расы, 87% не получавших ранее лечения, и имела возрастной диапазон от 35 до 62 лет (средний возраст составил 50 лет). Популяция пациентов включала 10 пациентов с инфекцией генотипа 1 (63%), 1 пациента с генотипом 2 (6%), 4 пациентов с генотипом 3 (25%) и 1 пациента с генотипом 4 (6%). Среднее значение (диапазон)  $\log$  РНК ВГС  $\log_{10}$  МЕ/мл составляло 6,1 (4,4-7,0). Шесть из 16 (38%) пациентов получали антиретровирусную терапию (АРТ), содержащую ралтегравир; 5 (31%) пациентов получали АРТ, содержащую долутегравир; и 5 (31%) пациентов получали АРТ, содержащую рилпивирин.

[0251] Общая частота УВО12, составляющая 98% (150/153) без рецидивов, была достигнута у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 без цирроза или с компенсированным циррозом после схем лечения 8 или 12 недель, соответственно. У пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 без цирроза 8-недельная схема лечения дала показатель УВО12, равный 99,3% (136/137), без случаев отсутствия вирусологического ответа.

[0252] В целом, лечение хорошо переносится, при отсутствии серьезных неблагоприятных явлений (НЯ), связанных с ПППД. Наиболее частым проявлением НЯ, наблюдавшихся у >10% пациентов, была усталость (12%; 18/153).

[0253] Исследование продемонстрировало, что 8 недель лечения комбинацией Соединения 1 и Соединения 2, без использования ИФН и рибавирина, хорошо переносились и достигали высоких показателей УВО12 у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 без цирроза. Исследование также продемонстрировало, что 12-недельное лечение комбинацией Соединения 1 и Соединения 2, без использования ИФН и рибавирина, хорошо переносилось и достигало высоких показателей УВО12 у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ-1 с компенсированным циррозом.

**Пример 20. Высокая эффективность и благоприятная безопасность совместного введения Соединения 1 и Соединения 2 в течение 12 или 16 недель пациентам с ВГС генотипа 1, получавшим ранее лечение**

[0254] В этом исследовании оценивали безопасность и эффективность Соединения 1 и Соединения 2, вводимых на протяжении 12 или 16 недель пациентам, получавшим ранее лечение, инфицированных ВГС генотипа 1 или генотипа 4. Пациенты с опытом лечения, не давшие ответа на предыдущую схему лечения, содержащую ингибитор NS5A (например, ледипасвир с софосбувиром или даклатасвир с пегилированным интерфероном и рибавирином) и/или ингибитор протеазы NS3/4A (ИП; например, симепревивр,

боцепревивир или теллапревивир), принимали Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг один раз в день в течение 12 или 16 недель. Значения РНК ВГС в сыворотке измеряли с использованием теста на ВГС Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (версия 2.0) с нижним пределом количественного определения (LLOQ), равным 15 МЕ/мл.

[0255] Сорок два (42) пациента, инфицированных генотипом 1, были включены в анализ; средний возраст составлял 58 лет (от 34 до 70 лет); 40% (17/42) субъектов ранее получали только ингибитор NS5A, и 60% (25/42) ранее получали только ИП NS3/4A; 24% имели цирроз; 19% были  $\geq 65$  лет, 69% были мужчинами; 26% были черными; 43% имели индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; 67% имели исходные уровни РНК ВГС по меньшей мере 1000000 МЕ на мл; 79% имели инфекцию подтипа 1a, 17% имели инфекцию подтипа 1b, и 5% имели инфекцию не-1a/1b.

[0256] Данные по эффективности показали, что 23 из 25 (92%) пациентов с опытом лечения ИП NS3/4A, достигли УВО12 после 12 недель лечения комбинацией Соединения 1 и Соединения 2, без использования ИФН и рибавирина. Не наблюдалось ни одного случая отсутствия вирусологического ответа при лечении; однако двум пациентам не удалось достичь УВО12 по другим причинам (например, прекращение лечения из-за неблагоприятного явления, потеря для последующего наблюдения, или исключение субъекта из исследований (subject withdrawal)).

[0257] Данные по эффективности показали, что 16 из 17 (94%) пациентов с опытом лечения ингибитором NS5A достигали УВО12 после 16 недель лечения комбинацией Соединения 1 и Соединения 2 без использования ИФН и рибавирина. Наблюдался один случай отсутствия вирусологического ответа при лечении.

[0258] Двенадцать или шестнадцать недель лечения комбинацией Соединения 1 и Соединения 2, не содержащей ИФН и рибавирина, хорошо переносились и достигали высоких показателей УВО12 у получавших ранее лечение пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1, в частности, у пациентов с опытом лечения ИП NS3/4A, и с опытом лечения ингибитором NS5A, соответственно.

**Пример 21. Высокая эффективность и благоприятная безопасность совместного введения Соединения 1 и Соединения 2 в течение 16 недель пациентам с ВГС генотипа 3, ранее получавшим лечение**

[0259] В этом исследовании оценивали безопасность и эффективность Соединения 1 и Соединения 2, вводимых на протяжении 16 недель получавшим ранее лечение пациентам, инфицированным ВГС генотипа 3. Получавшие ранее лечение пациенты с неудачей предыдущей схемы лечения, содержащей интерферон (IFN), пегилированный интерферон ± РБВ (пегИФН ± РБВ) или софосбувир (SOF) + РБВ ± пегИФН (совместно - с опытом лечения PRS), получали Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг один раз в день в течение 16 недель. Значения РНК ВГС в сыворотке измеряли с использованием метода анализа ПЦР с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) в реальном времени Roche COBAS TaqMan v.2.0, с нижним пределом количественного определения (LLOQ) 25 МЕ/мл).

[0260] Шестьдесят девять (69) пациентов с генотипом 3 были включены в анализ; у двадцати двух (22) пациентов цирроза не было, тогда как у сорока семи (47) пациентов был компенсированный цирроз. Средний возраст пациентов без цирроза составлял 59 лет; 36% были женщинами; 91% были белыми; средний ИМТ (индекс массы тела) составлял 28 кг/м<sup>2</sup>, а медианная РНК ВГС log<sub>10</sub> МЕ/мл составляла 6,1 в начале исследования. Для пациентов с компенсированным циррозом сердца средний возраст составлял 59 лет; 23% были женщинами; 89% были белыми; средний ИМТ составлял 27 кг/м<sup>2</sup>, а медианная РНК ВГС log<sub>10</sub> МЕ/мл составляла 6,5 в начале исследования.

[0261] В целом, лечение переносилось хорошо с преимущественно слабыми неблагоприятными явлениями и без серьезных неблагоприятных явлений, связанных с приемом препарата.

[0262] Данные по эффективности показали, что 66 из 69 (96%) пациентов с опытом лечения PRS достигли УВО12 после 16 недель лечения комбинацией Соединения 1 и Соединения 2, не содержащей IFN и рибавирина. Наблюдался один случай отсутствия вирусологического ответа при лечении (1/69; 1%) и два рецидива (2/68; 3%).

[0263] Шестнадцать недель лечения комбинацией Соединения 1 и Соединения 2 без использования ИФН и рибавирина хорошо переносились и достигали высоких показателей УВО12 у пациентов с опытом лечения, инфицированных ВГС генотипа 3 и, в частности, у пациентов, на давших ранее ответа на схему, содержащую интерферон, пегилированный интерферон, рибавирин и/или софосбувир.

**Пример 22. Высокая эффективность и благоприятная безопасность совместного введения Соединения 1 и Соединения 2 в течение 12 недель инфицированным ВГС пациентам после трансплантации**

[0264] В этом исследовании оценивали безопасность и эффективность Соединения 1 и Соединения 2, вводимых в течение 12 недель инфицированным ВГС пациентам без цирроза, перенесшим пересадку печени или почек. Были включены пациенты, не получавшие ранее лечения, или получавшие лечение (интерферон или пегилированный интерферон ± РБВ (пегИФН ± РБВ) или софосбувир (SOF) + РБВ ± пегИФН). Однако, все пациенты, инфицированные ВГС генотипа 3, не получали ранее лечения. Все пациенты перенесли одну пересадку печени или почки более чем за три (3) месяца до лечения Соединением 1 и Соединением 2.

[0265] Пациенты получали Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг один раз в день в течение 12 недель. УВО на 12-й неделе после лечения (УВО12) и безопасность оценивали, как описано в общем выше.

[0266] Всего было включено 100 пациентов - 80 пациентов (80%) были реципиентами трансплантата печени и 20 пациентов (20%) были реципиентами трансплантата почки. Общая популяция пациентов состояла из 75% мужчин, 78% белой расы, 66% не получавших ранее лечения, и имела возрастной диапазон от 39 до 78 лет (средний возраст составил 60 лет). Популяция пациентов включала 57 пациентов с инфекцией генотипа 1 (57%), 13 пациентов с генотипом 2 (13%), 24 пациента с генотипом

3 (24%), 4 пациента с генотипом 4 (4%) и 2 пациента с генотипом 6 (2%). Среднее значение (диапазон)  $\log$  РНК ВГС  $\log_{10}$  МЕ/мл составляло 6,5 (4,0-7,6). Все пациенты получали иммунодепрессант в стабильном режиме: 70 пациентов принимали такролимус, 30 пациентов принимали микофеноловую кислоту, 15 пациентов принимали циклоспорин, 13 пациентов принимали преднизон, 12 пациентов принимали преднизолон, 8 пациентов принимали эверолимус, 6 пациентов принимали азатиоприн, и 8 пациентов принимали сиролимус.

[0267] Общая частота УВО12, равная 98% (98/100), была достигнута у инфицированных ВГС пациентов без цирроза после трансплантации, после 12-недельной схемы лечения. Один пациент с инфекцией ГТ3а рецидивировал на 4-й неделе после лечения, и один пациент был потерян для наблюдения. Случаев отсутствия вирусологического ответа на лечение не было.

[0268] В целом, лечение переносилось хорошо, без каких-либо досрочных прекращений в связи с серьезными неблагоприятными явлениями (НЯ), связанными с ПППД. Неблагоприятные явления были в основном легкой степени тяжести. Наиболее частыми НЯ, зарегистрированными у >10% пациентов, были головная боль (21%; 21/100), усталость (21%; 21/100); тошнота (12%; 12/100); и зуд (12%; 12/100). Одно отторжение трансплантата печени легкой степени произошло независимо от исследуемых препаратов.

[0269] Исследование продемонстрировало, что 12 недель лечения комбинацией Соединения 1 и Соединения 2, не содержащей ИФН и рибавирина, достигли высоких показателей УВО12 у пациентов с инфекцией ВГС без цирроза, после трансплантации печени и почки. Эффективность схемы лечения была численно выше, чем доступные в настоящее время схемы (regimens), содержащие РБВ. Высокая эффективность наблюдалась независимо от исходного уровня факторов хозяина или вирусных факторов, включая исходную вирусную нагрузку, предшествующую историю лечения ВГС, генотип и подтип ВГС, тип органа трансплантата, тип иммунодепрессивного лекарственного средства или наличие базовых полиморфизмов в NS3 и/или NS5A. Наблюдались низкие показатели рецидивов.

**Пример 23. Эффективность и безопасность совместного введения Соединения 1 и Соединения 2 в течение 8, 12 или 16 недель пациентам, получающим солидный орган от донора, инфицированного ВГС**

[0270] В этом исследовании будет оцениваться безопасность и эффективность Соединения 1 и Соединения 2, вводимых в течение 8, 12 или 16 недель пациентам, получающим почку или печень, соответственно, от инфицированного ВГС донора. Популяция доноров будет включать доноров, инфицированных ВГС генотипов 1-6. Популяция реципиентов будет ВГС-отрицательной на момент пересадки.

[0271] Получателям трансплантата почки будет назначена первая доза Соединения 1 300 мг+Соединения 2 120 мг в день операции по пересадке (например, по дороге в операционную). Реципиенты после трансплантации почки будут продолжать получать Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг один раз в день в течение 8, 12 или 16 недель.

УВО на 12-й неделе после лечения (УВО12) и безопасность будут оцениваться, как в общем описано выше.

[0272] Реципиентам трансплантата печени будет вводиться первая доза Соединения 1 300 мг+Соединения 2 120 мг сразу после стабилизации медицинских показателей после пересадки печени (например, через две-четыре недели после пересадки). Реципиентам печени будут продолжать вводить Соединение 1 300 мг+Соединение 2 120 мг один раз в день в течение 8, 12 или 16 недель. УВО на 12-й неделе после лечения (УВО12) и безопасность будут оцениваться, как в общем описано выше.

[0273] Приведенное выше описание данного изобретения обеспечивает иллюстрацию и описание, но не должно рассматриваться как исчерпывающее или ограничивающее изобретение точным раскрытием. Модификации и варианты являются возможными в свете вышеприведенного описания или могут быть определены из практики изобретения. Таким образом, следует отметить, что объем изобретения определяется пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.



**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения или профилактики инфекции вируса гепатита С (ВГС) генотипа 1-6 у реципиента трансплантата, получающего солидный/твердый орган от инфицированного ВГС донора, включающий введение реципиенту двух противовирусных препаратов прямого действия (ПППД - ДАА - direct acting antiviral agent) один раз в день на протяжении не более 16 недель, причем указанный способ не включает введения ни интерферона ни рибавирина указанному реципиенту, и указанные два ПППД представляют собой (1) Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и (2) Соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный солидный орган представляет собой почку, и указанная продолжительность составляет 8 недель или 12 недель.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ начинается до или одновременно с операцией по пересадке.

4. Способ по п. 1, включающий введение указанному реципиенту 300 мг Соединения 1 и 120 мг Соединения 2 один раз в день.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что донор инфицирован ВГС генотипа 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

6. Способ лечения инфекции вируса гепатита С (ВГС) генотипа 1-6 у реципиента трансплантата, включающий введение реципиенту двух противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) один раз в день на протяжении не более 16 недель, при этом указанный способ не включает введения указанному реципиенту ни интерферона ни рибавирина, и указанные два ПППД представляют собой (1) Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и (2) Соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что получатель трансплантата не имел ВГС до получения солидного органа от инфицированного ВГС донора.

8. Способ по п. 6, отличающийся тем, что способ начинается после операции по пересадке.

9. Способ по п. 6, отличающийся тем, что способ начинается более чем через один год после операции по пересадке.

10. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанная продолжительность составляет 8, 12 или 16 недель.

11. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанный реципиент трансплантата является реципиентом трансплантата печени.

12. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанный реципиент трансплантата является реципиентом трансплантата почки.

13. Способ по п. 6, включающий введение 300 мг Соединения 1 и 120 мг Соединения 2 указанному реципиенту один раз в день.

14. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанный реципиент трансплантата не имеет цирроза.

15. Способ лечения инфекции вируса гепатита С (ВГС) генотипов 1-6 у пациента, получавшего ранее лечение, включающий введение пациенту двух противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) один раз в день на протяжении не более 16 недель, причем указанный способ не включает введения указанному пациенту ни интерферона ни рибавирина, и указанные два ПППД представляют собой (1) Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и (2) Соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что пациент, получавший ранее лечение, представляет собой пациента, инфицированного ВГС генотипа 1, получавшего ранее лечение ингибитором NS5A.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что продолжительность составляет 16 недель.

18. Способ по п. 15, отличающийся тем, что пациент, получавший ранее лечение, представляет собой пациента, инфицированного ВГС генотипа 1, получавшего ранее лечение ингибитором протеазы NS3/4A.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что продолжительность составляет 12 недель.

20. Способ по п. 15, отличающийся тем, что пациентом, ранее получавшим лечение, является пациент, инфицированный ВГС генотипа 3, с опытом лечения интерфероном, пегилированным интерфероном, рибавирином и/или софосбувиром.

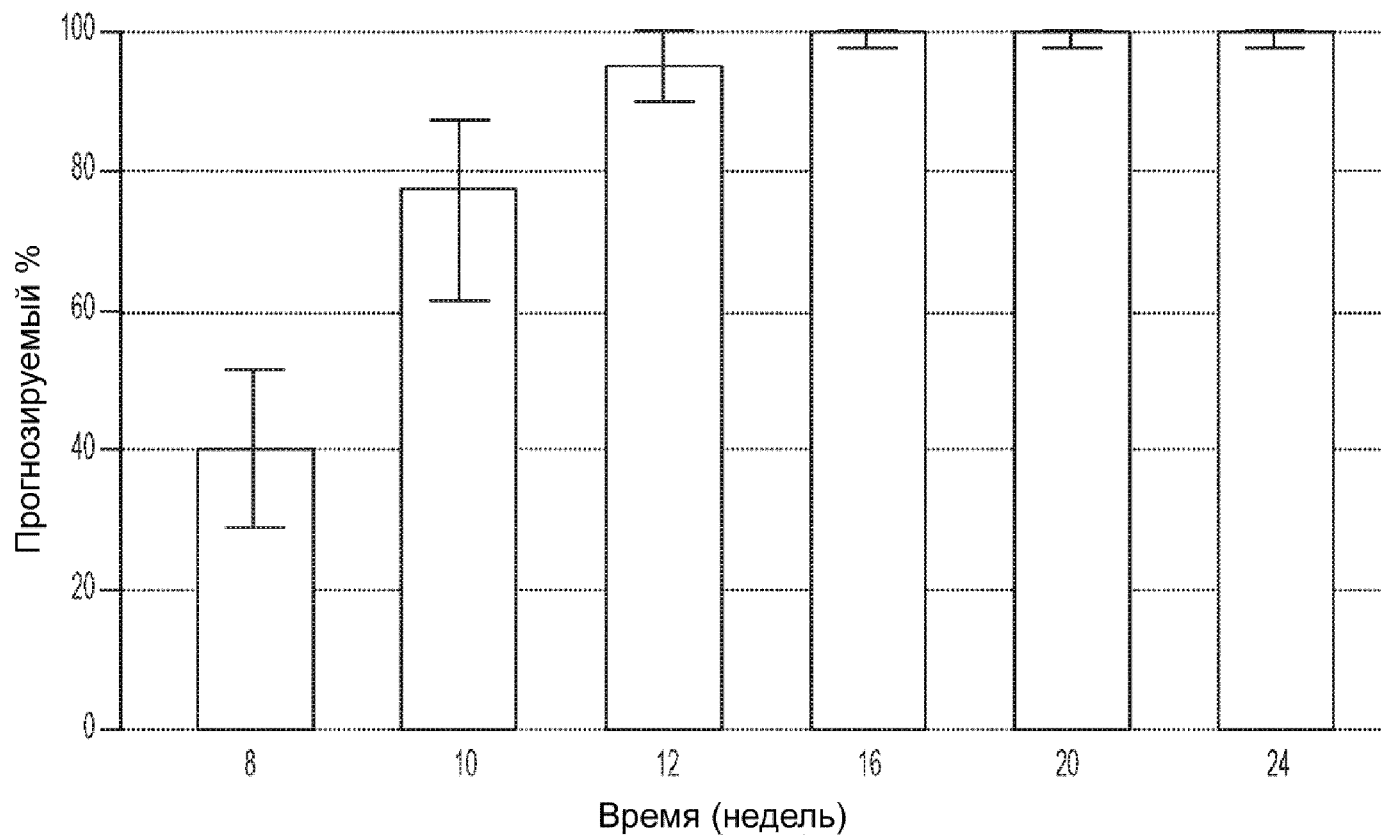
21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанная продолжительность составляет 16 недель.

22. Способ по п. 15, отличающийся тем, что пациентом, ранее получавшим лечение, является пациент, инфицированный ВГС генотипа 1, 2, 4, 5 или 6, с опытом лечения интерфероном, пегилированным интерфероном, рибавирином и/или софосбувиром.

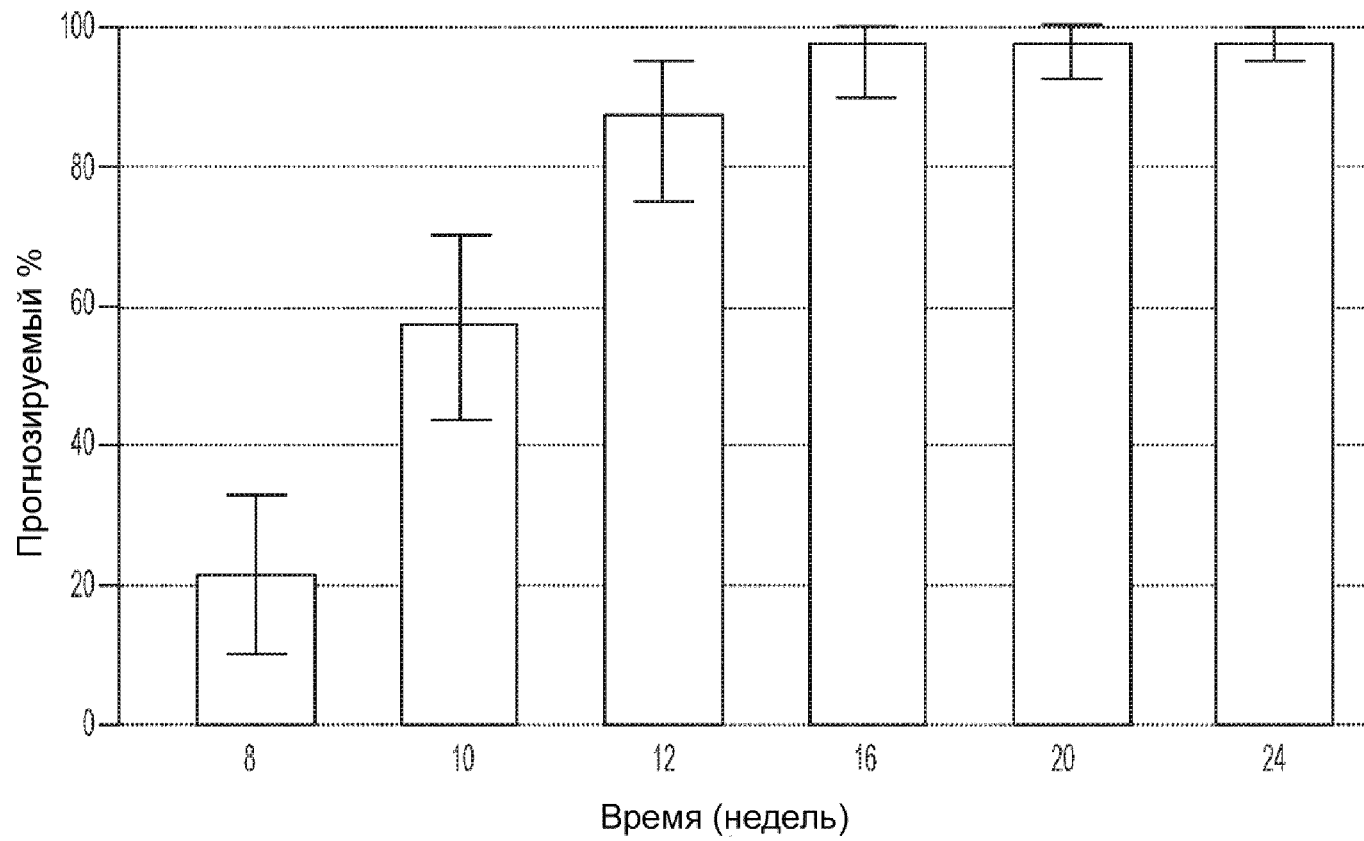
23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанный пациент не имеет цирроза, и указанная продолжительность составляет 8 недель.

24. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанный пациент имеет компенсированный цирроз, и указанная продолжительность составляет 12 недель.

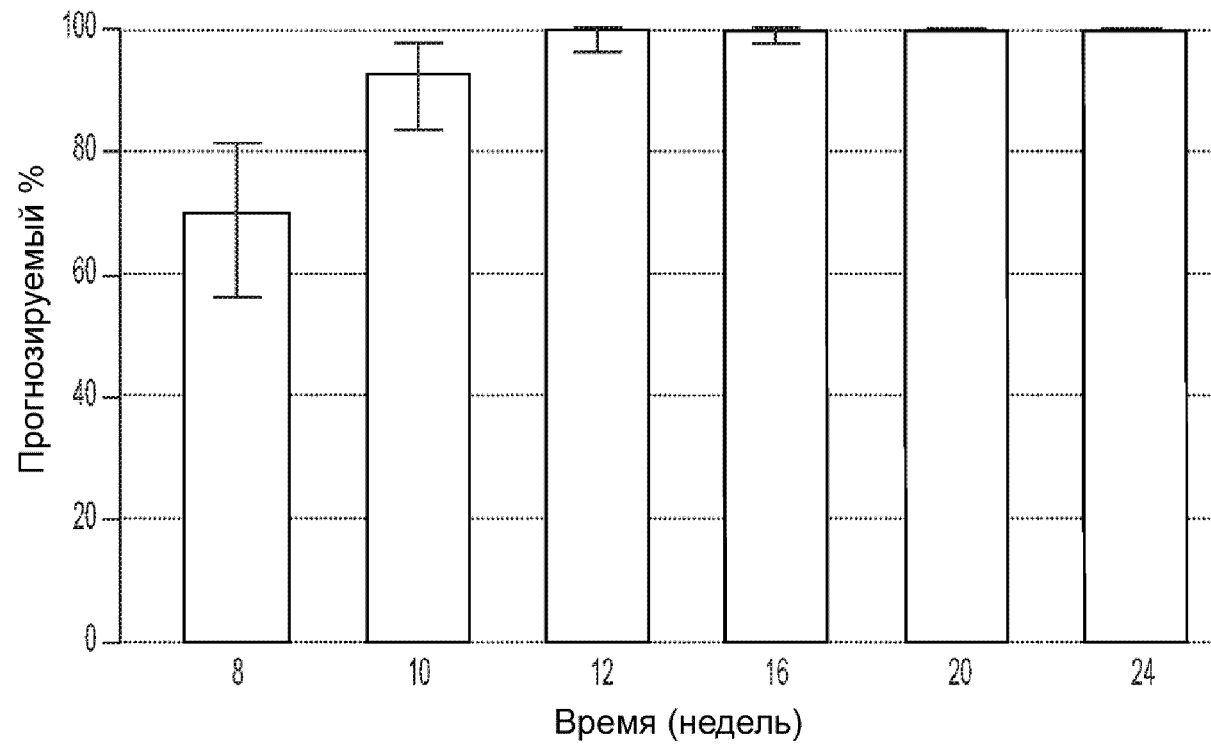
По доверенности



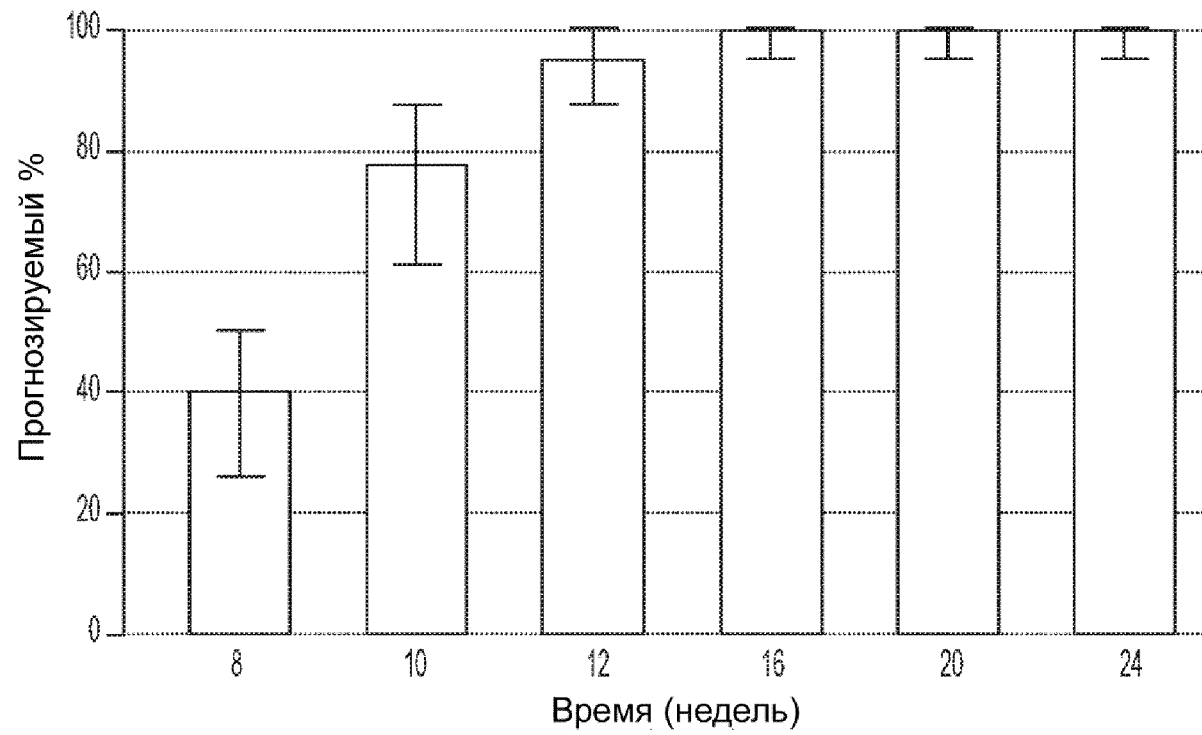
Фиг. 1



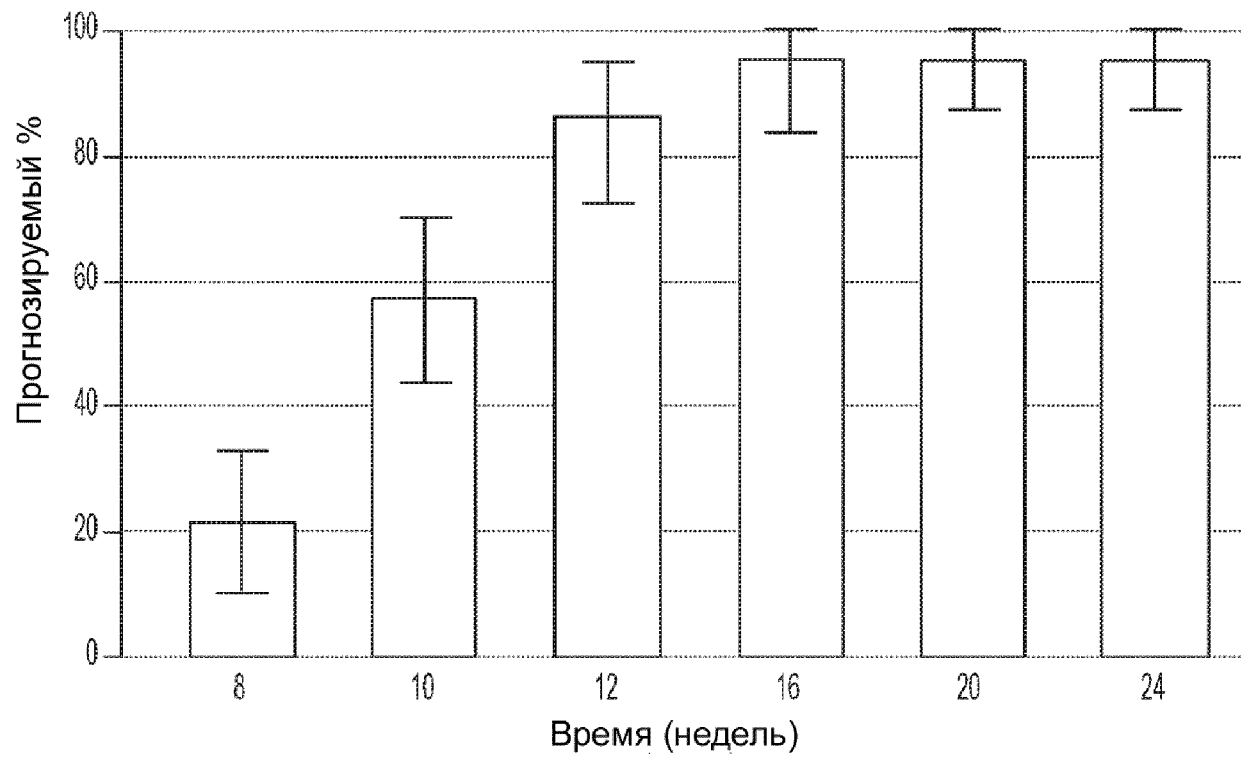
Фиг. 2



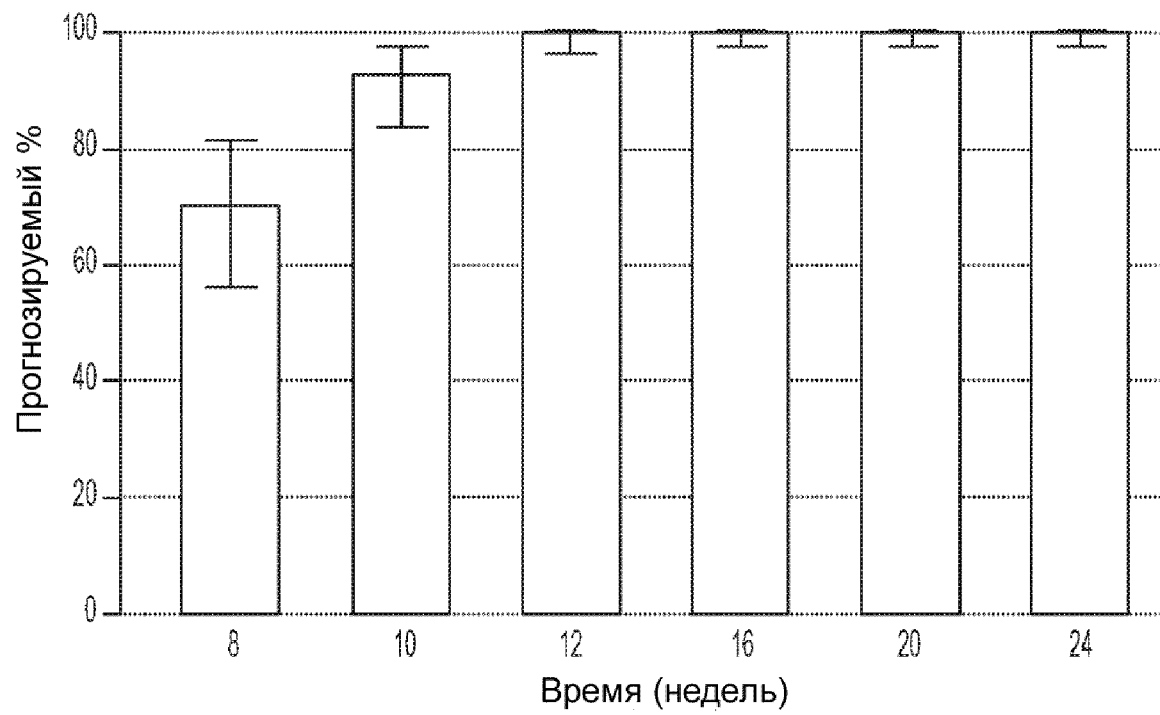
Фиг. 3



Фиг. 4

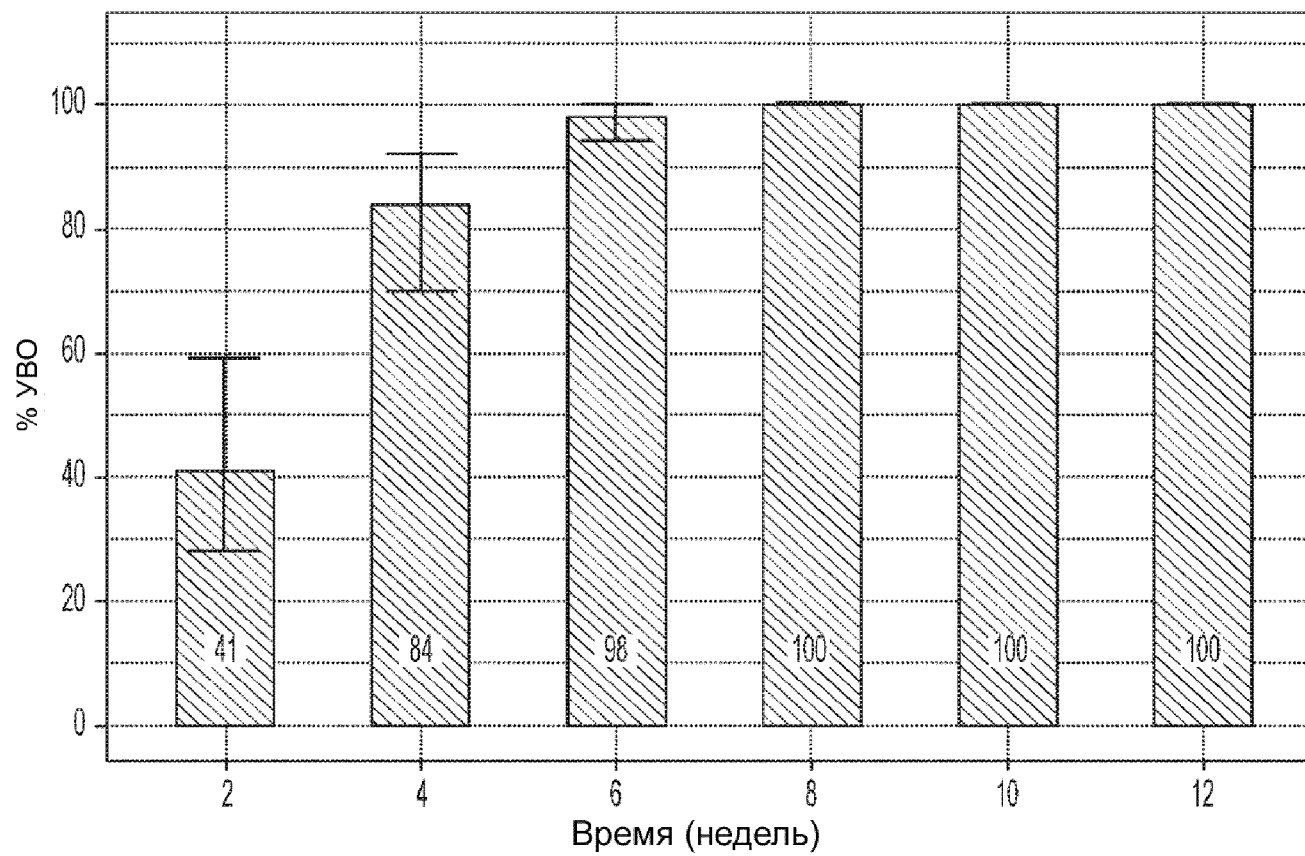


Фиг. 5

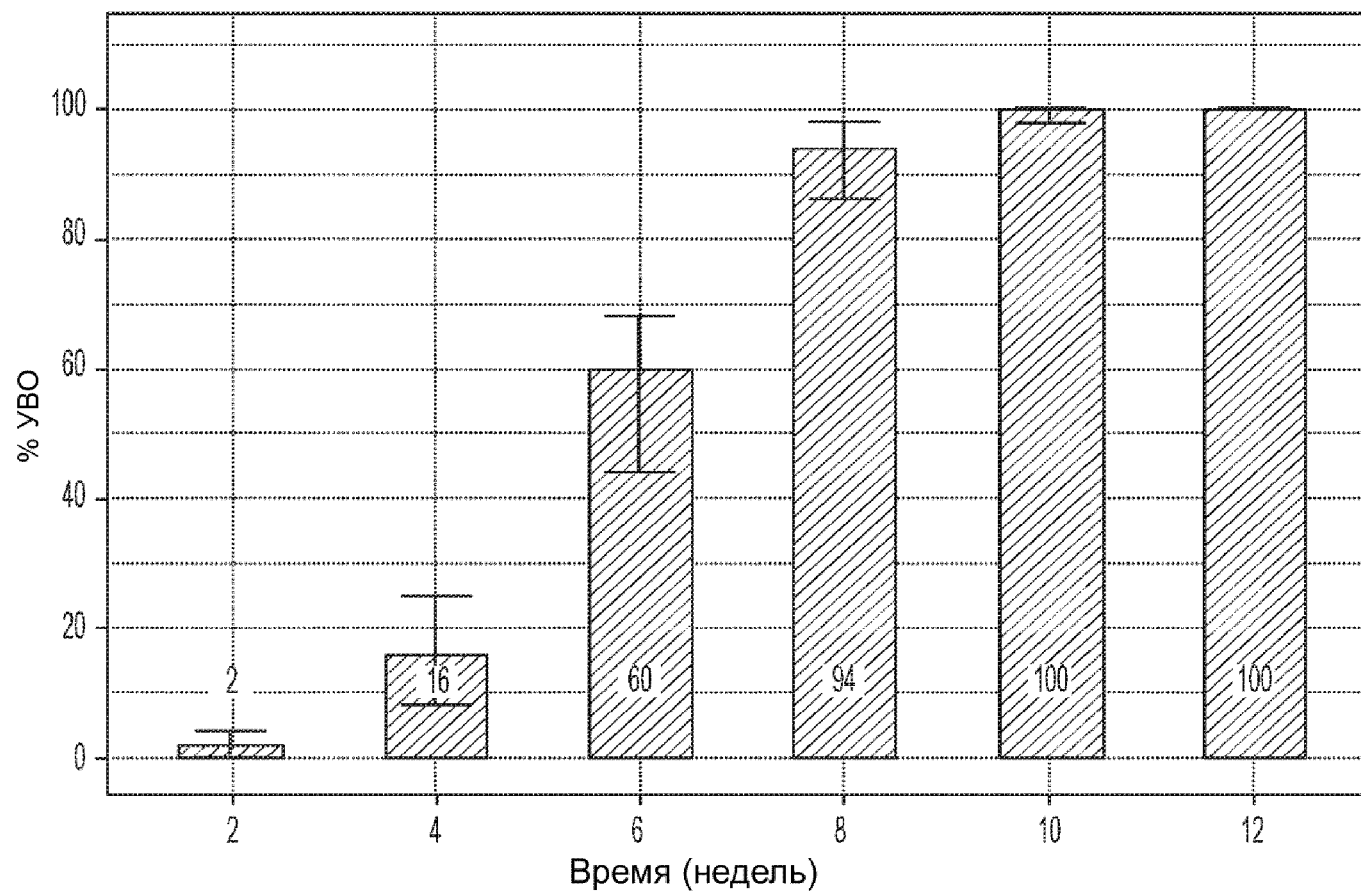


Фиг. 6

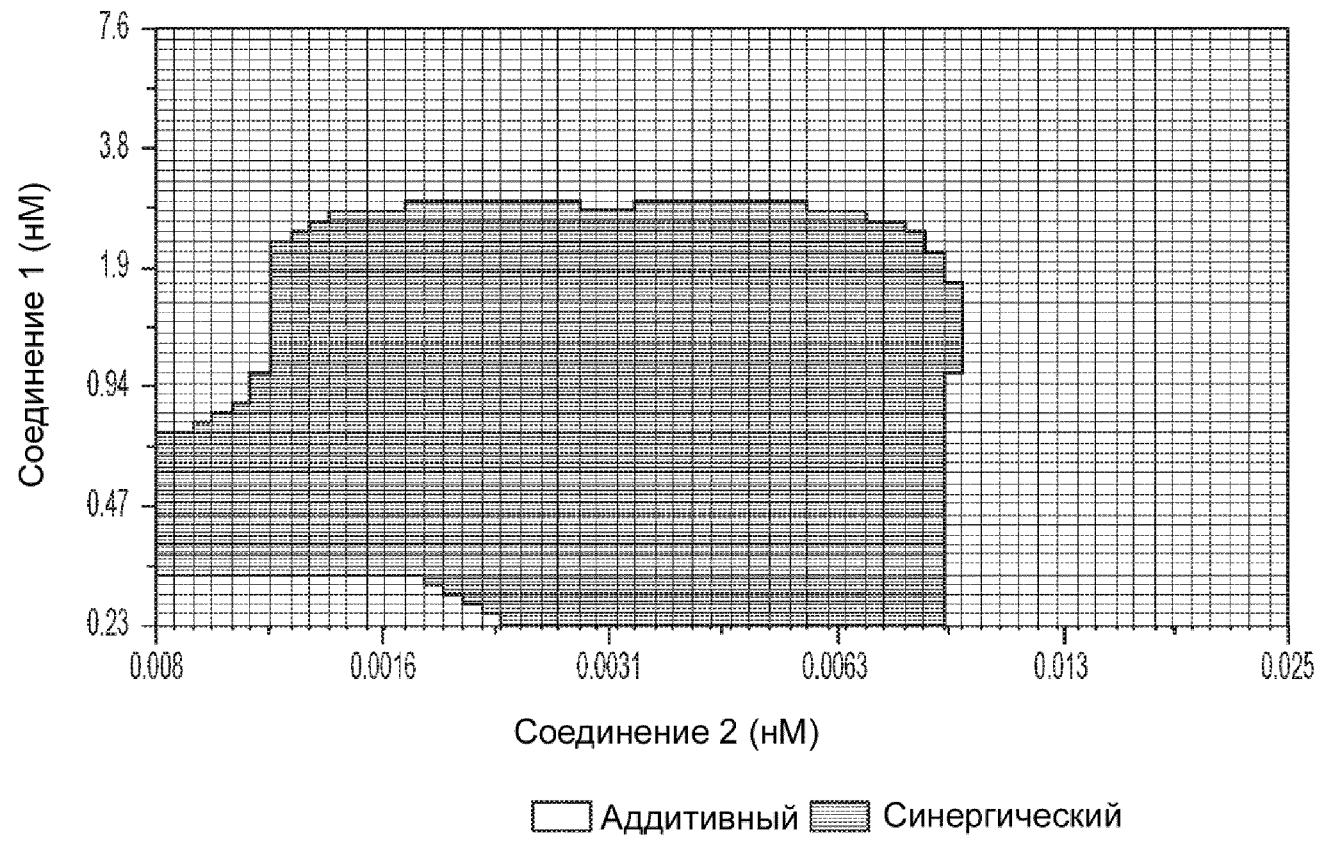




Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9