

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400 / 570-0010
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

234
244

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00014824 00000001 Folios: 158
Fecha (AMD): 2000-07-19 17:24:22
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 00.014.824.

Solicitud de Patente de Invención titulada :

“INTERFERON ALFA PEGILADO EN LA TERAPIA
CONTRA EL HIV”.

Solicitante : SCHERING CORPORATION.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR ESTADO No. 081
DE FECHA 8 DE JUNIO DE 2000, CONCEPTO TECNICO No. 768

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del término legal:

1. En atención a la primera observación del Examinador Técnico, me permito corregir en la hoja de presentación el error en la fecha de presentación del documento de prioridad, específicamente reemplazándose la fecha Septiembre 9, 1999 por Marzo 12, 02 1999. Para tal efecto, adjunto una nueva hoja de presentación.

2. En atención a la segunda observación del Examinador Técnico, dirigida al título de la solicitud, me permito modificar el título de la manera que sugiere el Examinador. El título ahora lee: “INTERFERON ALFA PEGILADO EN LA TERAPIA

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

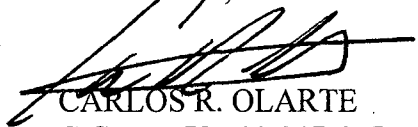
- 2 -

CONTRA EL HIV". Consecuentemente, adjunto nuevo Extracto para la Publicación y nuevas Tarjetas para el Archivo Temático y de Propietarios.

3. En atención a la tercera observación del Examinador Técnico, me permito aclarar que por un error involuntario los folios 190 y 191 corresponden a la misma página y por tanto solicito a su Despacho se tome en cuenta solo uno de dichos folios y el repetido no se tenga en consideración.

4. En atención a la primera observación del Examinador Jurídico, adjunto la traducción del Capítulo Reivindicatorio del Documento de Prioridad. Respecto a la segunda observación, esta ya fue subsanada en el primer punto de este memorial.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Traducción del Capítulo Reivindicatorio del Documento de Prioridad.
Extracto para la Publicación.
Tarjetas para el Archivo Temático y de Propietarios.
Hoja de Presentación.

TRADUCCIÓN

(EMBLEMA)

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A QUIEN CORRESPONDA

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

04 de Febrero, 2000

SE CERTIFICA QUE SE ADJUNTA A LA PRESENTE UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA DEBAJO QUE REUNE LOS REQUISITOS PARA QUE SE LE OTORGUE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN SEGUN LO PREVISTO EN EL ARTICULO 35 "USC" (CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA) 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 09/260.388

FECHA DE PRESENTACION: 02 de Marzo de 1999

(Aparece una oblea dorada que reza:) Oficina de Patentes y Marcas. Estados Unidos de América.

Por autorización del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS
(Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:) P. SWAIN
Funcionario Certificante

747
23A

CASO DE PATENTE IN01003

TERAPIA CONTRA EL HIV

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con métodos para tratar pacientes con infecciones por el virus de inmunodeficiencia tipo 1 ("HIV-1") mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado suficiente para reducir el nivel de HIV-1-ARN.

A-M. Vandamme y otros, en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187 – 203 (1998) describen los tratamientos actuales de las infecciones por HIV-1 en el hombre, incluyendo por lo menos combinaciones triples de fármacos o la llamada Terapia Antirretroviral Sumamente Activa ("HAART"); HAART implica diversas combinaciones de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa ("NRTI"), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa ("NNRTI") e inhibidores de la proteasa del HIV ("PI"). En pacientes cumplidores que no han recibido fármacos anteriormente, la HAART es eficaz para reducir la mortalidad y el progreso del HIV-1 a SIDA. Sin embargo, estas terapias con múltiples fármacos no eliminan el HIV-1 y el tratamiento prolongado generalmente desemboca en una resistencia a los fármacos múltiples. El desarrollo de nuevas farmacoterapias para ofrecer un mejor tratamiento contra el HIV-1 sigue siendo prioritario.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención presenta un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 en pacientes que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado suficiente para reducir el nivel de HIV-ARN.

La presente invención también presenta un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 en pacientes que consiste en

administrar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

La presente invención presenta asimismo un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

La presente invención presenta además un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en (1) administrar, en un primer período de tratamiento de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana, para luego (2) administrar, en un segundo período de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El presente método de tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado como monoterapia o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de terapia contra el HIV-1, especialmente HAART, de acuerdo con la buena práctica clínica a fin de minimizar los niveles séricos de HIV-1-ARN. Ver, por ejemplo, A-M. Vandamme y otros en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187 – 203 (1998). La iniciación de la HAART puede tener lugar antes, después o simultáneamente con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado de acuerdo con la presente invención. En una realización de la presente invención, el

método de tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 comprende dos períodos de duración del tratamiento. En el primer período de tratamiento, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado durante un primer período de tiempo de tratamiento suficiente para reducir los niveles séricos de HIV-1-ARN, preferentemente en una potencia de 10, más preferentemente en dos potencias de 10, es decir 10^2 más bajo que el nivel inicial de HIV-1-ARN en suero. En el segundo período de tratamiento, el método conlleva continuar la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART de acuerdo con el buen criterio médico para reducir al mínimo los niveles séricos de HIV-1-ARN. A-M. Vandamme y otros en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187 – 203 (1998), describen los tratamientos clínicos actuales de infecciones por HIV-1, incluso cuándo comenzar una terapia con múltiples fármacos y qué fármacos combinar. La farmacoterapia triple puede incluir NRTI y PI, aunque existen numerosos factores a tener en cuenta en la elección de la HAART específica para cada paciente. Ver, por ejemplo, las Tablas 3 & 2 y la Figura 2 de la obra de A-M. Vandamme y otros, citada anteriormente.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2b pegilado administrada en el primer período de tratamiento está en el rango de aproximadamente 0,1 a 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana (QW), preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana y muy preferentemente de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5

microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2a pegilado administrada en el primer período de tratamiento está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana ("QW"), preferentemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 microgramos QW durante por lo menos dos a cuatro semanas y la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2a pegilado administrada en el segundo período de tratamiento, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana, preferentemente de aproximadamente 200 microgramos a aproximadamente 250 microgramos una vez por semana.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa 2-a pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana, preferentemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 microgramos QW.

El término "interferón alfa pegilado" utilizado en la presente significa conjugados de interferón alfa, preferentemente interferón alfa-2a y -2b, modificados con polietilenglicol. El conjugado polietilenglicol- interferón alfa-2b preferido es el PEG₁₂₀₀₀- interferón alfa 2b. Las frases "interferón alfa conjugado con polietilenglicol de peso molecular 12000" y "PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa" utilizadas en la presente se refieren a conjugados tales como los preparados de acuerdo con los métodos de la Solicitud internacional No. WO 95/13090 y que

contienen ligamientos de uretano entre los grupos amino de interferón alfa-2a o -2b y polietilenglicol con un peso molecular medio de 12000.

El PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa-2b preferido se prepara uniendo un polímero de PEG al grupo amino epsilon de un residuo de lisina en la molécula de IFN alfa-2b. Se conjuga una sola molécula de PEG₁₂₀₀₀ a los grupos amino libres de una molécula de IFN alfa-2b por medio de un ligamiento de uretano. Este conjugado se caracteriza por el peso molecular del PEG₁₂₀₀₀ fijado. El conjugado PEG12000-IFN alfa-2b se formula en forma de polvo liofilizado para inyección. El objetivo de la conjugación del IFN alfa con el PEG es mejorar la administración de la proteína prolongando significativamente su vida media en plasma y, de esa manera, producir una actividad prolongada del IFN alfa.

El término "interferón alfa" utilizado en la presente se refiere a la familia de proteínas de especies específicas altamente homólogas que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y modulan la respuesta inmune. Los interferones alfa típicos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, interferón alfa-2b recombinante tal como el interferón Intron-A comercializado por Schering Corporation, Kenilworth, N.J., el interferón alfa-2a recombinante, por ejemplo el interferón Roferon comercializado por Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., el interferón alfa-2C recombinante como el interferón alfa 2 Berofor comercializado por Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., interferón alfa-n1, una mezcla purificada de interferones alfa naturales tales como Sumiferon, comercializado por Sumitomo, Japón o como interferón alfa-n1 Wellferon (INS) comercializado por Glaxo-Wellcome Ltd., Londres, Gran Bretaña, o un interferón alfa consenso tal como el descrito en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.897.471 y 4.695.623 (especialmente los Ejemplos 7, 8 ó 9 de las mismas) y el producto específico comercializado por Amgen, Inc., Newbury Park, CA, o interferón alfa-n3, una mezcla de interferones alfa

naturales elaborada por Interferon Sciences y comercializada por la Purdue Frederick Co., Norwalk, CT, bajo la denominación comercial Alferón. Se prefiere el uso de interferón alfa-2a o alfa 2b. Dado que el interferón alfa 2b, entre todos los interferones, goza de la más amplia aprobación en todo el mundo para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C, es el más preferido. La elaboración del interferón alfa 2b ha sido descrita en la patente de los Estados Unidos No. 4.530.901.

Se pueden preparar otros conjugados de interferón alfa acoplado un interferón alfa a un polímero hidrosoluble. Una lista no limitante de dichos polímeros incluyen otros homopolímeros de óxido de polialquileno tales como glicoles de polipropileno, polioles polioxietilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros en bloque de los mismos. Como alternativa a los polímeros a base de óxido de polialquileno, se pueden utilizar materiales efectivamente no antigénicos tales como el dextrano, las polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, alcoholes polivinílicos, polímeros a base de carbohidratos y demás. Tales conjugados de interferón alfa – polímero han sido descriptos en la patente de los Estados Unidos No. 4.766.106, la patente de los Estados Unidos No. 4.917.888, la solicitud de patente europea No. 0 236 987, la solicitud de patente europea No. 0510 356 y la publicación internacional No. WO 95/13090.

La composición farmacéutica de interferón alfa pegilado adecuada para la administración parenteral puede ser formulada con un buffer adecuado, por ejemplo Tris-HCl, acetato o fosfato, por ejemplo buffer de fosfato de sodio dibásico/ fosfato de sodio monobásico y excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sacarosa), vehículos (por ejemplo, seroalbúmina humana), agente de toxicidad (por ejemplo NaCl), conservantes (por ejemplo timerosol, cresol o benilalcohol) y tensioactivos (por ejemplo tween o polisorbatos) en agua estéril para inyección. El interferón alfa pegilado puede

ser almacenado en forma de polvos liofilizados con refrigeración a 2° - 8°C. Las soluciones acuosas reconstituidas son estables cuando se almacenan a entre 2° y 8°C y se utilizan dentro de las 24 horas de su reconstitución. Ver, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.492.537; 5.762.923 y 5.766.582. Las soluciones acuosas reconstituidas también pueden ser almacenadas en jeringas precargadas con dosis múltiples tales como las que sirven para la administración de drogas tales como la insulina. Las jeringas típicas adecuadas incluyen disposiciones que comprenden un frasco precargado acoplado a una jeringa símil lapicera tal como NOVOLET Novo Pen comercializada por Novo Nordisk, así como jeringas lapicera precargadas que permiten la fácil autoinyección por parte del usuario. Otras disposiciones de jeringa incluyen una jeringa tipo lapicera que comprende un cartucho de vidrio que contiene un diluyente y polvo liofilizado de interferón alfa pegilado en un compartimiento separado.

El término "pacientes con infecciones por HIV-1" utilizado en la presente se refiere a cualquier paciente que padece una infección por HIV-1 e incluye a pacientes que no han recibido tratamiento y a pacientes que han experimentado tratamientos

El término "pacientes que no han recibido tratamiento" utilizado en la presente se refiere a pacientes que tienen HIV-1 que nunca han sido tratados con fármacos antirretrovirales, por ejemplo NRTI, NNRTI, PI ni ningún interferón, incluyendo, aunque sin limitarse al interferón alfa o al interferón alfa pegilado.

El término "pacientes que han experimentado tratamientos" se utiliza en la presente para distinguir a aquellos pacientes que han iniciado alguna forma de terapia antiHIV incluyendo, aunque sin limitarse a HAART.

En una realización preferida de la presente invención, el interferón alfa pegilado se administra a pacientes infectados por HIV-1 antes de la iniciación de la HAART y, preferentemente, aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas antes de la iniciación de la HAART. En otra realización preferida de la presente invención, se da comienzo a la administración del interferón alfa pegilado simultáneamente, es decir, el mismo día que se inicia la administración de HAART.

La HAART se administra al paciente en combinación con el interferón alfa pegilado, es decir que la dosis de interferón alfa pegilado puede ser administrada durante el mismo período de tiempo en que el paciente recibe dosis de HAART. Las formulaciones de interferón alfa pegilado no son eficaces cuando se administran por vía oral, por lo que el método de administración preferido para el interferón alfa pegilado es por vía parenteral, preferentemente por inyección subcutánea, IV o IM. Naturalmente, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos, a medida que estén disponibles, como ser por rocío nasal, por vía transdérmica, en supositorios, mediante formas de dosificación de liberación sostenida y por inhalación pulmonar. Cualquier forma de administración dará resultado siempre que se administren las dosis correctas sin destruir el ingrediente activo.

La meta de la terapia contra el HIV-1 de acuerdo con la presente invención es reducir la carga viral de HIV-1-ARN por debajo del límite detectable. El "límite de HIV-1-ARN detectable" significa, en el contexto de la presente invención, que hay menos de aproximadamente 200 a menos de aproximadamente 50 copias de HIV-1-ARN por ml de suero del paciente según determinación por metodología de PCR de transcriptasa inversa cuantitativa de múltiples ciclos. Preferentemente, en la presente invención, el HIV-ARN se mide por la metodología de Amplicor-1, Monitor 1,5 (comercializado por Roche

Diagnostics) o de Nuclisens HIV-1 QT-1. Esta metodología fue descripta por Schooley, RT, Antiviral Therapy (1997), 2 (Supl. 4): 59 – 70.

Se puede utilizar el siguiente protocolo clínico para administrar la terapia anti HIV-1 de la presente invención.

La población en estudio incluye pacientes de sexo masculino y femenino con diagnóstico reciente de infección por HIV-1 que no han recibido tratamiento anterior y se los incluye si cumplen con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios para la Inclusión de Sujetos:

- Sujetos de 18 a 55 años de edad con diagnóstico de infección por HIV-1 que no han recibido tratamiento anterior
- HIV-ARN por el análisis Amplicor, Versión 1,5 de más de 500 copias/ml
- Recuento de CD_4^+ superior a 200 células/ml.
- Sujetos con buen estado de salud física con resultados de análisis de laboratorio de seguridad y ECG **clínicamente aceptables**.
- Ausencia de infección oportunista sistémica activa al realizar el examen clínico y analizar la radiografía de tórax.
- Sin historia de infección oportunista o inmunizaciones en los 2 meses precedentes.
- Se deben cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio:
 - Recuento de plaquetas $\geq 100,00/\text{ml}$ ($75 \times 10^9/\text{l}$)
 - Hemoglobina $\bullet 9 \text{ g/dl}$ (90 g/l)
 - Recuento de neutrófilos absoluto $\bullet 1500 /\mu\text{l}$ ($0,75 \times 10^9/\text{l}$)
 - Creatinina $< 1,5$ veces el límite máximo de lo normal
 - SGOT/SGPT ≤ 5 x el limite máximo de lo normal

- Bilirrubina $\leq 2,5$ x el límite máximo de lo normal
- Test de embarazo por orina negativo (sólo mujeres)

Los sujetos deben estar dispuestos y ser aptos para dar consentimiento informado por escrito y poder ajustarse al plan desarrollado en el protocolo.

Criterios para la Exclusión de Sujetos:

- Sujetos con terapia con IFN o antirretroviral para el tratamiento del HIV.
- Sujetos con trastornos de importancia clínica no relacionados con su enfermedad por HIV.
- Progreso del HIV-1 a SIDA.
- Mujeres que están amamantando o embarazadas o que no utilizan control de la natalidad adecuado.
- Individuos que han participado en un ensayo clínico de una droga en investigación en los 3 meses anteriores.
- Sujetos con análisis positivo de antígeno superficial de hepatitis B o anticuerpo para la hepatitis C.
- Sujetos con alergia a las proteínas de E. coli, o **cualquier hipersensibilidad clínicamente importante a otros fármacos.**
- Sujetos con una historia clínica médico/ psiquiátrica significativa, específicamente con depresión o demencia.
- Presencia de anticuerpos neutralizantes del interferón (estos anticuerpos (estos resultados pueden no estar disponibles durante el screening; los pacientes serán considerados para su inclusión

251
247

h

sin contar con estos resultados. Los pacientes inscriptos a los que posteriormente se determinen con anticuerpos neutralizantes del interferón serán retirados del estudio y reemplazados.

Los sujetos son elegidos al azar para recibir interferón alfa pegilado 2b, es decir PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa 2b, en dosis de 0,5, 1,0, 1,5 ó 3,0 microgramos por kilogramo por inyección subcutánea una vez por semana durante por lo menos 4 semanas. El día 28 de tratamiento, se aplica la quinta inyección subcutánea de PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa 2b en combinación con HAART. También se puede dar comienzo a la HAART antes o simultáneamente con la administración del interferón alfa 2b pegilado, es decir, PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa 2b.

Diseño General y Plan del Estudio:

El objetivo fundamental de eficacia consiste en reducir los niveles séricos de HIV-1-ARN en un factor de 10 o más.

Los análisis de HIV-1-ARN/qPCR en suero se realizan en un laboratorio centralizado. En la línea de base se necesita un resultado positivo del ensayo de HIV-1-ARN; sólo los pacientes con HIV-1-ARN positivo pueden participar.

REIVINDICAMOS:

1. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado suficiente para reducir los niveles detectables de HIV-1-ARN.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual los pacientes son pacientes que no han experimentado tratamientos anteriores.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual los pacientes son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado o un interferón alfa-2b pegilado.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo una vez por semana.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo una vez por semana.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo una vez por semana.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado es administrada en combinación con HAART.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 microgramos una vez por semana.

11. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo una vez por semana.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra con anterioridad a la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART.

260
250

71

15. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra cada semana durante por lo menos aproximadamente 2 a 4 semanas antes de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra después de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART.

17. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa pegilado.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual los pacientes son pacientes que nunca se han sometido a tratamiento.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual los pacientes son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2a pegilado o interferón alfa-2b pegilado.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo una sola dosis por semana.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de

261
251

18

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo por semana.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo por semana.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 microgramos una vez por semana.

26. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1, que consiste en (1) administrar, en un primer período de tratamiento de por lo menos aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana, para luego (2) administrar, en un segundo período de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual, en cada período de tratamiento, se administra de aproximadamente 0,5 a

262
252
A

aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 26 en el cual, en cada período de tratamiento, se administra de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual, en cada período de tratamiento, se administra aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual los pacientes son pacientes que nunca se han sometido a tratamiento.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual los pacientes son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.

263-
253

20

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se describen métodos para el tratamiento de pacientes infectados por el HIV-1 que reciben tratamiento por vez primera y que han experimentado tratamientos con el propósito de reducir los niveles séricos de HIV-1-ARN, que consisten en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado, por ejemplo interferón alfa-2b pegilado, como monoterapia o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART.

ES TRADUCCIÓN: del documento de prioridad de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 09/260.388, en idioma inglés, que he tenido a la vista y al que me remito en Buenos Aires,

TRADUCCIÓN

(EMBLEMA)

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A QUIEN CORRESPONDA

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

04 de Febrero, 2000

SE CERTIFICA QUE SE ADJUNTA A LA PRESENTE UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA DEBAJO QUE REUNE LOS REQUISITOS PARA QUE SE LE OTORGUE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN SEGUN LO PREVISTO EN EL ARTICULO 35 "USC" (CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA) 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 09/268.521

FECHA DE PRESENTACION: 12 de Marzo de 1999

(Aparece una oblea dorada que reza:) Oficina de Patentes y Marcas. Estados Unidos de América.

Por autorización del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS
(Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:) N. WOODSON
Funcionario Certificante

265
255
72

CASO DE PATENTE

ON01003K

TERAPIA CONTRA EL HIV

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA: Esta solicitud es continuación en parte de la Solicitud de patente de los Estados Unidos SN (Caso de abogado # IN01003) del mismo propietario, presentada el 12 de marzo de 1999.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con métodos para el tratamiento de pacientes con infecciones por el virus de inmunodeficiencia tipo 1 ("HIV-1") mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado suficiente para reducir el nivel de HIV-1-ARN.

A-M. Vandamme y otros, en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187 – 203 (1998) describen los tratamientos actuales de las infecciones por HIV-1 en el hombre, incluyendo por lo menos triples combinaciones de fármacos o la llamada Terapia Antirretroviral Sumamente Activa ("HAART"); HAART implica diversas combinaciones de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa ("NRTI"), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa ("NNRTI") e inhibidores de la proteasa del HIV ("PI"). En pacientes cumplidores que no han recibido fármacos anteriormente, la HAART es eficaz para reducir la mortalidad y el progreso del HIV-1 a SIDA. Sin embargo, estas terapias con múltiples fármacos no eliminan el HIV-1 y el tratamiento prolongado generalmente desemboca en una resistencia a los fármacos múltiples. El desarrollo de nuevas farmacoterapias para ofrecer un mejor tratamiento contra el HIV-1 sigue siendo prioritario.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

266
256
27

La presente invención presenta un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 en pacientes que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado suficiente para reducir el nivel de HIV-ARN.

La presente invención también presenta un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 en pacientes que consiste en administrar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

La presente invención presenta asimismo un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia anti HIV-1 en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

La presente invención presenta además un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

La presente invención presenta también un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en (1) administrar, en un primer período de tratamiento de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana, para luego (2) administrar, en un segundo período de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia anti HIV-1 en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado, una vez por semana.

267
257

La presente invención presenta también un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en (1) administrar, en un primer período de tratamiento de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana, para luego (2) administrar, en un segundo período de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado, una vez por semana.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El presente método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado como monoterapia o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, interleucina 2 ("IL-2"), interleucina 12 ("IL-12") y pentafusida solo o en combinación con una terapia antiHIV-1, especialmente HAART, de acuerdo con la buena práctica clínica a fin de minimizar los niveles plasmáticos de HIV-1-ARN. Ver, por ejemplo, A-M. Vandamme y otros en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187 – 203 (1998) y "Drugs for HIV Infection" en The Medical Letter Vol 39 (emisión 1015) 5 de diciembre de 1997, páginas 111 – 116. La iniciación de la HAART puede tener lugar antes, después o simultáneamente con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado de acuerdo con la presente invención. En una realización preferida de la presente invención, el método de tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 comprende dos períodos de tratamiento. En el primer período de tratamiento, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado durante un primer período de tiempo de tratamiento suficiente

268
252

para reducir los niveles plasmáticos de HIV-1-ARN, preferentemente en una potencia de 10, más preferentemente en dos potencias de 10, es decir 10^2 más bajo que el nivel inicial de HIV-1-ARN en plasma. En el segundo período de tratamiento, el método conlleva continuar la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART de acuerdo con el buen criterio médico para reducir al mínimo los niveles plasmáticos de HIV-1-ARN. A-M. Vandamme y otros en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187 – 203 (1998), describen los tratamientos clínicos actuales de infecciones por HIV-1, incluso cuándo comenzar una terapia con múltiples fármacos y qué fármacos combinar. La farmacoterapia triple puede incluir NRTI y un PI, aunque existen numerosos factores a considerar en la elección de la HAART específica para cada paciente. Ver, por ejemplo, las Tablas 1 & 2 y la Figura 2 de la obra de A-M. Vandamme y otros, citada anteriormente.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2b pegilado administrada durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluyendo el primer y segundo períodos de tratamiento, está en el rango de aproximadamente 0,1 a 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana (QW), preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana Y muy preferentemente de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2a pegilado

76
759
/2

administrada durante el primer período de tratamiento está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana ("QW"), preferentemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 microgramos QW durante por lo menos dos a cuatro semanas y la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado en el segundo período de tratamiento, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana, preferentemente de aproximadamente 200 microgramos a aproximadamente 250 microgramos una vez por semana.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa 2-a pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana, preferentemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 microgramos QW.

La ribavirina se administra al paciente en combinación con el interferón alfa pegilado; es decir, antes, después o simultáneamente con la administración del interferón alfa pegilado. La dosis de interferón alfa pegilado se administra preferentemente durante el mismo período de tiempo en que el paciente recibe dosis de ribavirina. La cantidad de ribavirina administrada simultáneamente con el interferón alfa pegilado es de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 mg por día, preferentemente de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 mg/día o de aproximadamente 800 a aproximadamente 1200 mg por día y, muy preferentemente, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 1200 mg/kg por día.

Cuando se administra ribavirina al paciente antes de administrar el interferón alfa pegilado, la cantidad de ribavirina administrada en el primer

260
270
280
290
300
310
320
330
340
350
360
370
380
390
400
410
420
430
440
450
460
470
480
490
500
510
520
530
540
550
560
570
580
590
600
610
620
630
640
650
660
670
680
690
700
710
720
730
740
750
760
770
780
790
800
810
820
830
840
850
860
870
880
890
900
910
920
930
940
950
960
970
980
990

período de tratamiento es de 400 a 1600 mg por día, preferentemente de 600 a 1200 mg/día o de aproximadamente 8.. a 1200 mg/ día y muy preferentemente de aproximadamente 1000 a 1200 mg/kg por día. La cantidad de ribavirina administrada en el segundo período de tratamiento está en el rango de aproximadamente 800 a 1200 mg por día, preferentemente de aproximadamente 1000 a 1200 mg por día.

Las formulaciones de interferón alfa pegilado no son eficaces cuando se administran por vía oral, por lo que el método de administración preferido para el interferón alfa pegilado es por vía parenteral, preferentemente por inyección subcutánea, IV o IM. La ribavirina se puede administrar por vía oral en forma de cápsula, tableta o líquido en combinación con la administración parenteral del interferón alfa pegilado. Naturalmente, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos, a medida que estén disponibles, como ser por rocío nasal, por vía transdérmica, en supositorios, por formas de dosificación de liberación sostenida y por inhalación pulmonar. Cualquier forma de administración dará resultado siempre que se administren las dosis correctas sin destruir el ingrediente activo.

El término "inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa ("NTRI"s) utilizado en la presente significa nucleósidos y nucleótidos y análogos de los mismos que inhiben la actividad de al transcriptasa inversa del HIV-1, la enzima que cataliza la conversión de ARN viral genómico de HIV-1 en ADN HIV-1 proviral.

Los NRTI típicos adecuados incluyen la zidovudina (AZT) comercializada bajo la denominación comercial RETROVIR de Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; didanosina (ddI) comercializada bajo la denominación comercial VIDEX de Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; zalcitabina (ddC) comercializada bajo la denominación comercial HIVID de Roche

Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110; stavudina (d4T) comercializada bajo la denominación comercial ZERIT de Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, lamivudina (3TC) comercializada bajo la denominación comercial EPIVIR de Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; abacavir (1592U89) descrita en WO 96/30025 comercializada bajo la denominación comercial ZIAGEN de Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709; adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA] comercializada bajo la denominación comercial PREVON de Gilead Sciences, Foster City, CA 94404; lobucavir (BMS-180194) un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa descrito en EP-0358154 y EP-0736533 y en desarrollo por Bristol-Myers Squibb, Princeton, NNJ 08543; BCH-10652, un inhibidor de la transcriptasa inversa (en forma de mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619) en desarrollo por Biochem Pharma, Laval, Québec H7V, A47, Canadá; emitricitabina [(-)-FTC] con licencia de Emory University bajo la patente de los Estados Unidos No. 5.814.639 y en desarrollo por Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; beta-L-FD4 (también denominado beta-L-D4C y beta-L-2',3'-dicleoxi-5-fluorocitideno), con licencia de la Universidad de Yale concedida a Vion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511 y DAPD, el nucleósido de purina, (-)-beta-D-2,6-diaminopurina dioxolano descrito en EP 0656778 y otorgado por licencia de la Universidad Emory y la Universidad de Georgia a Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; y lodenosina (FDA), 9-(2,3-dideoxi-2-fluoro-b-D-treo-pentofuranosil)adenina, un inhibidor de la transcriptasa inversa a base de purina estable en ácido descubierto por el NIH y en desarrollo por U.S. Bioscience Inc., Conshohocken Oeste, PA. 19428.

El término "inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa ("NNRTI"s) utilizado en la presente significa no nucleósidos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del HIV-1.

Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa típicos adecuados incluyen nevirapina (BI-RG-587), comercializado bajo la denominación comercial VIRAMUNE de Boehringer Ingelheim, el fabricante para Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216; delaviradina (BHAP, U-90152) comercializado bajo la denominación comercial RESCRIPTOR de Pharmacia & Upjohn Co. Bridgewater NJ 08807; efavirenz (DMP-266) una benzoxazin-2-ona descrita en WO 94/03440 y comercializada bajo la denominación comercial SUSTIVA de DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723; PNU-142721, una fuopiridina-tiopirimida en desarrollo por Pharmacia & Upjohn Co. Bridgewater NJ 08807; AG-1549 (antes Shionogi # S-1153); carbonato de 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetilo descrito en WO 96/ 10019 y en desarrollo clínico por Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla, CA 92037-1020; 1-(etoximetil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindionadescubierta por Mitsubishi Chemical Co. y en desarrollo por Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707 y derivados de (+)-calanolida A (NSC-675451) y B son derivados de cumarina descritos en La patente de los Estados Unidos No. 5.489.697 del NIH, con licencia otorgada a Med Chem Research, que está codesarrollando la (+) calanolida A con Vita-Invest como producto para la administración oral.

El término "inhibidor de la proteasa" ("PI") utilizado en la presente se refiere a inhibidores de la proteasa del HIV-1, una enzima necesaria para la escisión proteolítica de los precursores de poliproteínas virales (por ejemplo, las poliproteínas virales GAG y GAG Pol) para la obtención de proteínas funcionales individuales encontradas en el HIV-1 infeccioso. Los inhibidores de la proteasa del HIV incluyen compuestos con estructura peptidomimética, alto peso molecular (7600 daltons) y carácter peptídico considerable, por ejemplo

273
263

CRIXIVAN (comercializado por Merck), así como inhibidores de la proteasa no peptídicos, por ejemplo VIRACEPT (comercializado por Agouron).

Entre los inhibidores de la proteasa típicos adecuados se incluyen el saquinavir (Ro 31-8959) comercializado en cápsulas de gelatina dura bajo la denominación comercial INVIRASE y en forma de cápsulas de gelatina blanda bajo la denominación comercial FORTOUASE de Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199; ritonavir (ABT-538) comercializado bajo la denominación comercial NORVIR de Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064; indinavir (MK-639) comercializado bajo la denominación comercial CRIXIVAN DE Merck & Co., Inc., West Point PA 19486-0004; nelfnavir (AG-1343) comercializado bajo la denominación comercial VIRACEPT por Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla, CA 92037-1020; amprenavir (141W94) un inhibidor no peptídico de la proteasa en desarrollo por Vertex Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02139-4211 y comercializado por Glaxo-Wellcome, Research Triangle, NC según un programa de acceso expandido; lasinavir (BMS-234475) comercializado por Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, originariamente descubierto por Novartis, Basilea, Suiza (CGP-61755); DMP-450, una urea cíclica descubierta por Dupont y en desarrollo por Triangle Pharmaceuticals; BMS-2322623, un azapéptido en desarrollo por Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, como PI del HIV-1 de 2a. generación y ABT-378 en desarrollo por Abbott, Abbott Park, IL 60064 y Yisum Project No. 11607, una proteína sintética basada en la proteína Vif del HIV-1 en desarrollo preclínico por Yisum Research Development Co., Jerusalem 91042, Israel; AG-1549, un imidazolcarbamato con actividad oral descubierta por Shionogi (Shionogi #S-1153) y en desarrollo por Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla, CA 92037-1020, como así también lobucavir [(-)-BCHG, BMS-180194]

274
264
X

descrito en EP-0358154 y en desarrollo por Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543.

El término "terapia anti HIV-1 (o contra el HIV-1)" utilizado en la presente significa cualquier fármaco anti-HIV-1 considerado de utilidad para el tratamiento de infecciones por HIV-1 en el hombre solo o como parte de terapias de combinación de múltiples fármacos, especialmente las terapias de triple y cuádruple combinación denominadas HAART.

Las terapias anti-HIV-1 típicas adecuadas incluyen, aunque no se limitan a terapias de combinación de múltiples fármacos tales como (i) por lo menos tres fármacos anti-HIV-1 seleccionados entre dos NRTI, un PI, un segundo PI y un NNRTI; y (ii) por lo menos dos fármacos anti-HIV-1 seleccionadas entre NNRTI y PI; ver Tablas I, II y III más adelante.

Las HAART - terapias combinatorias de fármacos múltiples - típicas adecuadas incluyen (a) terapias de triple combinación tales como dos NRTI y un PI o (b) dos NRTI y un NNRTI y (c) terapias de cuádruple combinación tales como dos NRTI, un PI y un segundo PI o un NNRTI. En pacientes que no han recibido tratamientos anteriores, se prefiere iniciar el tratamiento contra el HIV-1 con la terapia de combinación triple; es preferible el uso de dos NRTI y un PI a menos que exista una intolerancia a los PI. Es esencial el cumplimiento con la pauta farmacoterapéutica. Los niveles plasmáticos de CD4⁺ y HIV-1-ARN deben ser monitoreados cada 3 – 6 meses. Si la carga viral se estacionara, se podría agregar una cuarta droga, por ejemplo un PI y un NNRTI. Ver la Tabla A presentada a continuación.

Tabla A

TERAPIAS COMBINATORIAS DE FÁRMACOS MÚLTIPLES ANTI-HIV-

1

A. Terapias combinatorias triples

215
265

1. Dos NRTI¹ + un PI²

2. Dos NRTI¹ + un NNRTI³

B. Terapias combinatorias cuádruples⁴

Dos NRTI + un PI + un segundo PI o un NNRTI

C. ALTERNATIVAS⁵

Dos NTRI¹

Un NTRI⁵ + un PI²

Dos PI⁶ + un NTRI⁷ o NNRTI³

Un PI² + un NRTI⁷ + un NNRTI³

Notas al pie de la Tabla A

1. Una de las siguientes: zidovudina + lamivudina; zidovudina + didanosina; stavudina + lamivudina; stavudina + didanosina; zidovudina + zalcitabina; Ver también la Tabla I

2. Indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir en cápsulas de gelatina blanda.

El ritonavir se utiliza con menos frecuencia a raíz de sus problemáticos efectos adversos. La vieja formulación de saquinavir se utilizaba con menos frecuencia en virtud de su baja biodisponibilidad y limitada efectividad, aunque la nueva formulación de saquinavir debería ser más eficaz. Ver también la Tabla III.

3. Nevirapina o delavirdina. Ver también la Tabla II.

4. Ver A-M. Vandamme y otros, Antiviral Chemistry + Chemotherapy 9: 187 en la pág. 193 – 197 y las Figuras 1 + 2.

5. Los regímenes alternativos son para pacientes que no pueden tomar un régimen recomendado por problemas de cumplimiento o toxicidad y para quienes fracasan o sufren una recaída con el régimen recomendado. Las

2

276
266

combinaciones dobles de nucleósidos pueden llevar a la resistencia al HIV y a la falla clínica en muchos pacientes.

6. La mayoría de los datos obtenidos corresponden a saquinavir y ritonavir (400 mg de cada uno dos veces al día). Ver también la Tabla III.

7. Zidovudina, stavudina o didanosina. Ver también la Tabla I.

Otros fármacos contra el HIV-1 que sirven para ser administradas en combinación con el interferón alfa pegilado incluyen la hidroxiurea, ribavirina, IL-2 e IL-12. Estos fármacos anti-HIV-1 citados también se pueden administrar en combinación con interferón alfa pegilado combinado con cualquier farmacoterapia contra el HIV-1, especialmente las combinaciones triples y cuádruples de fármacos denominadas HAART.

La hidroxiurea (Droxia) es un inhibidor de la ribonucleósido trifosfato reductasa, la enzima implicada en la activación de las células T. La hidroxiurea descubierta en el NCI está en desarrollo por Bristol-Myers Squibb. En los estudios preclínicos, se demostró que tiene efecto sinérgico sobre la actividad de la didanosina y ha sido estudiada con stavudina.

El interferón alfa pegilado, PEG₁₂₀₀₀-IFN-alfa2b (comercializado por Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ) aumentó la actividad de la ribavirina in vitro contra el HIV-1. La combinación de PEG₁₂₀₀₀-IFN-alfa2b y ribavirina inhibió la replicación del HIV in vitro utilizando células mononucleares de sangre periférica ("PBMC") activadas con fitohemaglutinina ("PHA"-P) en dosis correspondientes a las concentraciones plasmáticas observadas en animales y en el hombre. Se separaron las PBMC sanas de una capa decapada de un donante de sangre HIV seronegativo por centrifugación en gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque. Las PBMC fueron activadas con 1 µg/ ml de fitohemaglutinina (PHA-P) durante dos días en un medio de cultivo celular A: RPMI 1640 suplementado con plasma fetal bovino (FCS)

7.9

277
267
/ 26

termoinactivado al 10 % (+56°C, 45 min.), 2 mM de L-glutamina y una mezcla de tres antibióticos (penicilina, estreptomycin, neomicina; PSN). Al cabo de estos dos días, las células fueron lavadas y cultivadas a razón de un millón de células por mililitro en medio de cultivo celular B: medio de cultivo celular A suplementado con 20 UI/ ml de interleucina 2 recombinante humana. Se mantuvo a las células a +37°C en atmósfera humectada con CO₂ 5 %- aire. Los experimentos fueron repetidos dos veces con células de otros donantes de sangre. En total, se realizaron tres experimentos independientes.

Se infectó a las PBMC con 1000 Dosis Infecciosas al 50 % del Cultivo Tisular (TCID₅₀) de la cepa HIV-1-LAI de referencia [F. Barre´-Sinoussi, Science, 1983, 220, 868 – 871]. Esta cepa ha sido amplificada empleando células mononucleares de sangre umbilical activadas con PHA-P (UBMC). Luego se tituló la base de cultivo viral con PBMC activadas con PHA-P mediante dilución al punto final. Luego se calculó la TCID₅₀ utilizando la fórmula de Karber [Arch. Exp. Path. Pharmac., 1931, 162, 126 – 133].

Se administró PEG₁₂₀₀₀-IFN- α 2b y ribavirina, solos y en combinación, así como el AZT utilizado como control, 24 horas antes de la infección con HIV-1 y se mantuvieron durante todo el cultivo. Se utilizaron tres dosis de PEG₁₂₀₀₀-IFN- α 2b y ribavirina.

Se agregaron 200.000 PBMC activadas con PHA-P en cada receptáculo de las microplacas de 96 receptáculos. Las células fueron sometidas a tratamiento previo 24 horas antes de la infección con la cepa HIV-1-LAI de referencia. Dos veces por semana se recogían los sobrenadantes celulares y se renovaban los fármacos y el medio. En el día 7, se determinó la actividad de TI en los sobrenadantes celulares y se evaluaron los potenciales efectos citotóxicos de las drogas y las combinaciones de drogas mediante observación microscópica.

278
268

Se midió la replicación viral determinando la actividad de transcriptasa inversa ("TI") en los sobrenadantes celulares utilizando el kit Retro-Sys® de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Innovagen, Lund, Suecia).

Se calcularon las dosis efectivas utilizando actividades cumulativas de TI con el software de microcomputadora de J. y TC Chou.

Se analizaron los efectos combinados utilizando el índice de combinación (IC) [Chou & Talalay, 1984] con el software de microcomputadora de J. y TC Chou, o bien el índice de concentración inhibitoria fraccionada (CIF) [Antimicrob. Agents. Chemother., 1987, 31, 1613 – 1617]. Cuando el índice IC o CIF es igual a 1, la combinación es aditiva. Cuando es inferior a 1,0, la combinación es sinérgica y, cuando es superior a 1,0, se considera que la combinación es antagonista.

El PEG₁₂₀₀₀-IFN- α 2b, así como la combinación de PEG₁₂₀₀₀-IFN- α 2b y ribavirina y la ribavirina inhibieron la replicación en dosis correspondientes a las concentraciones plasmáticas determinadas en ratones y pacientes infectados con HIV-1 [BE. Gilbert y otros, Antimicrob. Agents. Chemother., 1988, 32, 117 – 121; E. Connor y otros, Antimicrob. Agents. Chemother., 1993, 37, 537 – 539].

La IL-2 ha sido descripta en EP-0142268 de Ajinomoto, EP-0176299 de Takeda y las patentes de los Estados Unidos Nos. RE 33653, 4530787, 4569790, 4604377, 4748234, 4752585 y 4949314 de Chiron, y es comercializada por Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2997 bajo la denominación comercial PROLEUKIN (aldesleukin) en forma de polvo liofilizado para infusión IV o administración sc tras la reconstitución y dilución con agua; son preferibles dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 millones de UI/ día; es más preferible una dosis de alrededor de 15 millones de UI/ día por vía sc.

279
269
13

La IL-12 ha sido descrita en WO 96/25171 y es comercializada por Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 01770-1199 y American Home Products, Madison, NJ 07940, prefiriéndose una dosis de aproximadamente 0,5 microgramos/ kg/ día a aproximadamente 10 microgramos/ kg/ día por vía sc.

La pentafusida (DP-178, T-20) es un péptido de 36 aminoácidos, descrito en la patente de los Estados Unidos No. 5.464.933 con licencia de Duke University a Trimeris, que está desarrollando la pentafusida en colaboración con la universidad de Duke. La pentafusida actúa inhibiendo la fusión del HIV-1 con las membranas diana. La pentafusida (3 – 100 mg/día) se da en infusión continua o inyección sc junto con efavirenz y 2 PI a los pacientes HIV-positivos refractarios a la terapia de combinación triple; se prefiere el uso de 100 mg/día.

El término "interferón alfa pegilado" utilizado en la presente significa conjugados de interferón alfa, preferentemente interferón alfa-2a y -2b, modificados con polietilenglicol. El conjugado polietilenglicol- interferón alfa-2b preferido es el PEG₁₂₀₀₀- interferón alfa 2b. Las frases "interferón alfa conjugado con polietilenglicol de peso molecular 12000" y "PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa" utilizadas en la presente se refieren a conjugados tales como los preparados de acuerdo con los métodos de la Solicitud internacional No. WO 95/13090 y que contiene ligamientos de uretano entre los grupos amino de interferón alfa-2a o -2b y polietilenglicol con un peso molecular medio de 12000.

El PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa-2b preferido se prepara uniendo un polímero de PEG al grupo amino epsilon de un residuo de lisina en la molécula de IFN alfa-2b. Se conjuga una sola molécula de PEG₁₂₀₀₀ a los grupos amino libres de una molécula de IFN alfa-2b por medio de un ligamiento de uretano. Este conjugado se caracteriza por el peso molecular del PEG₁₂₀₀₀ fijado. El conjugado PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa-2b se formula en forma de polvo liofilizado para

inyección. El objetivo de la conjugación del IFN alfa con el PEG es mejorar la administración de la proteína prolongando significativamente su vida media en plasma y, de esa manera, producir una actividad prolongada del IFN alfa.

El término "interferón alfa" utilizado en la presente se refiere a la familia de proteínas de especies específicas altamente homólogas que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y modulan la respuesta inmune. Los interferones alfa típicos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, interferón alfa-2b recombinante tal como el interferón Intron-A comercializado por Schering Corporation, Kenilworth, N.J., el interferón alfa-2a recombinante, por ejemplo el interferón Roferon comercializado por Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., el interferón alfa-2C recombinante como el interferón alfa 2 Beroferon comercializado por Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., interferón alfa-n1, una mezcla purificada de interferones alfa naturales tales como Sumiferon, comercializado por Sumitomo, Japón o como interferón alfa-n1 Wellferon (INS) comercializado por Glaxo-Wellcome Ltd., Londres, Gran Bretaña, o un interferón alfa consenso tal como el descrito en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.897.471 y 4.695.623 (especialmente los Ejemplos 7, 8 ó 9 de las mismas) y el producto específico comercializado por Amgen, Inc., Newbury Park, CA, o interferón alfa-n3, una mezcla de interferones alfa naturales elaborada por Interferon Sciences y comercializada por la Purdue Frederick Co., Norwalk, CT, bajo la denominación comercial Alferón. Se prefiere el uso de interferón alfa-2a o alfa 2b. Dado que el interferón alfa 2b, entre todos los interferones, goza de la más amplia aprobación en todo el mundo para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C, es el más preferido. La elaboración del interferón alfa 2b ha sido descrita en la patente de los Estados Unidos No. 4.530.901.

Se pueden preparar otros conjugados de interferón alfa acoplado un interferón alfa a un polímero hidrosoluble. Una lista no limitante de dichos polímeros incluyen otros homopolímeros de óxido de polialquileno tales como glicoles de polipropileno, polioles polioxietilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros en bloque de los mismos. Como alternativa a los polímeros a base de óxido de polialquileno, se pueden utilizar materiales efectivamente no antigénicos tales como el dextrano, las polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, alcoholes polivinílicos, polímeros a base de carbohidratos y demás. Tales conjugados de interferón alfa – polímero han sido descritos en la patente de los Estados Unidos No. 4.766.106, la patente de los Estados Unidos No. 4.917.888, la solicitud de patente europea No. 0 236 987, la solicitud de patente europea No. 0510 356 y la publicación internacional No. WO 95/13090.

La composición farmacéutica de interferón alfa pegilado adecuada para la administración parenteral puede ser formulada con un buffer adecuado, por ejemplo Tris-HCl, acetato o fosfato, por ejemplo buffer de fosfato de sodio dibásico/ fosfato de sodio monobásico y excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sacarosa), vehículos (por ejemplo, albúmina plasmática humana), agente de toxicidad (por ejemplo NaCl), conservantes (por ejemplo timerosol, cresol o benilalcohol) y tensioactivos (por ejemplo tween o polisorbatos) en agua estéril para inyección. El interferón alfa pegilado puede ser almacenado en forma de polvos liofilizados con refrigeración a 2° - 8°C. Las soluciones acuosas reconstituidas son estables en almacenamiento a entre 2° y 8°C y utilizados dentro de las 24 horas de su reconstitución. Ver, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.492.537; 5.762.923 y 5.766.582. Las soluciones acuosas reconstituidas también pueden ser almacenadas en jeringas precargadas con dosis múltiples tales como las que sirven para la administración de drogas tales como la insulina. Las jeringas

típicas adecuadas incluyen disposiciones que comprenden un frasco precargado unido a una jeringa símil lapicera tal como NOVOLET Novo Pen comercializada por Novo Nordisk, así como jeringas lapicera recargadas que permiten la fácil autoinyección por parte del usuario. Otras disposiciones de jeringa incluyen una jeringa tipo lapicera que comprende un cartucho de vidrio que contiene un diluyente y polvo liofilizado de interferón alfa pegilado en un compartimiento separado.

El término "pacientes con infecciones por HIV-1" utilizado en la presente se refiere a cualquier paciente que padece una infección por HIV-1 e incluye a pacientes que no han recibido tratamiento y a pacientes que han experimentado tratamientos.

El término "pacientes que no han recibido tratamiento" utilizado en la presente se refiere a pacientes que tienen HIV-1 que nunca han sido tratados con fármacos antirretrovirales, por ejemplo NRTI, NNRTI, PI ni ningún interferón, incluyendo, aunque sin limitarse al interferón alfa o al interferón alfa pegilado.

El término "pacientes que han experimentado tratamientos" se utiliza en la presente para distinguir a aquellos pacientes que han iniciado alguna forma de terapia antiHIV incluyendo, aunque sin limitarse a HAART.

La HAART se administra al paciente en combinación con el interferón alfa pegilado, es decir que la dosis de interferón alfa pegilado puede ser administrada antes, después o durante el período de tiempo en que el paciente recibe dosis de HAART.

En una realización preferida, el interferón alfa pegilado se administra a pacientes infectados por HIV-1 antes de la iniciación de la HAART y, preferentemente, aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas antes de la iniciación de la HAART. En otra realización preferida de la presente

273 105

invención, se da comienzo a la administración del interferón alfa pegilado simultáneamente, es decir, el mismo día que se inicia la administración de HAART. En otra realización preferida de la presente invención, el interferón alfa pegilado se administra una vez que el paciente infectado por HIV-1 ha iniciado la HAART.

Las formulaciones de interferón alfa pegilado no son eficaces cuando se administran por vía oral, por lo que el método de administración preferido para el interferón alfa pegilado es por vía parenteral, preferentemente por inyección subcutánea, IV o IM. Naturalmente, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos, a medida que estén disponibles, como ser por rocío nasal, por vía transdérmica, en supositorios, por formas de dosificación de liberación sostenida y por inhalación pulmonar. Cualquier forma de administración dará resultado siempre que se administren las dosis correctas sin destruir el ingrediente activo.

La meta de la terapia contra el HIV-1 de acuerdo con la presente invención es reducir la carga viral de HIV-1-ARN por debajo del límite detectable. El "límite de HIV-1-ARN detectable" significa, en el contexto de la presente invención, que hay menos de aproximadamente 200 a menos de aproximadamente 50 copias de HIV-1-ARN por ml de plasma del paciente según determinación por metodología de PCR de transcriptasa inversa cuantitativa de múltiples ciclos. Preferentemente, en la presente invención, el HIV-ARN se mide por la metodología de Amplicor-1, Monitor 1,5 (comercializado por Roche Diagnostics) o de Nuclisens HIV-1 QT-1. Esta metodología fue descrita por Schooley, RT, Antiviral Therapy (1997), 2 (Supl. 4): 59 – 70.

Las dosis y el régimen de dosificación de los NRTI, NNRTI y PI; IL-2, IL-12 y pentafusida deben ser determinados por el médico a cargo en virtud de las

dosis y el régimen de dosificación aprobados en el prospecto o expuestos en el protocolo tomando en cuenta la edad, el sexo y estado del paciente, así como la gravedad de la infección por HIV-1. Ver también las Tablas I – IV expuestas más adelante en la presente para tomar conocimiento de los dosajes y regímenes de dosificación.

Se pueden utilizar los siguientes protocolos clínicos para administrar la terapia anti HIV-1 de la presente infección.

La población en estudio incluye a pacientes de sexo masculino y femenino con diagnóstico de infección por HIV-1 que no han recibido tratamiento anterior o que han experimentado tratamientos y se los incluye si cumplen con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios para la Inclusión de Sujetos:

- Sujetos con diagnóstico de infección por HIV-1 que no han recibido tratamiento anterior o que han experimentado tratamientos
- HIV-ARN por el análisis Amplicor, Versión 1,5 de más de 500 copias/ml
- Recuento de CD₄⁺ superior a 100 copias/ml, preferentemente superior a 200 células /ml.
- Sujetos con buen estado de salud física con resultados de análisis de laboratorio de seguridad y ECG clínicamente aceptables.
- Se deben cumplir con los siguientes parámetros:
 - Recuento de plaquetas $\geq 100,00/\text{ml}$
 - Hemoglobina $\bullet 9 \text{ g/dl}$ (90 g/l)
 - Recuento de neutrófilos absoluto $\bullet 1500 /\mu\text{l}$
 - Creatinina $< 1,5$ veces el límite máximo de lo normal
 - SGOT/SGPT ≤ 5 x el límite máximo de lo normal

285
275

- Bilirrubina $\leq 2,5$ x el limite máximo de lo normal
- Test de embarazo por orina negativo (sólo mujeres)

Los sujetos deben estar dispuestos y ser aptos para dar consentimiento por escrito y poder ajustarse al plan desarrollado en el protocolo.

Criterios para la Exclusión de Sujetos:

- Mujeres que están amamantando o embarazadas o que no utilizan control de la natalidad adecuado.
- Sujetos con alergia a las proteínas de E. coli
- Sujetos con una historia clínica médico/ psiquiátrica significativa, específicamente con depresión o demencia.

Los sujetos son elegidos al azar para recibir interferón alfa pegilado 2b, es decir PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa 2b, en dosis de entre 0,5 y 4,5 microgramos por kilogramo, por ejemplo en dosis de 0,5, 1,0, 1,5, 3,0 ó 4,5 microgramos por kilogramo por inyección subcutánea una vez por semana. También se puede dar comienzo a la HAART antes o simultáneamente con la administración del interferón alfa pegilado 2b, es decir, PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa 2b.

Diseño General y Plan del Estudio:

El objetivo fundamental de eficacia consiste en reducir los niveles plasmáticos de HIV-1-ARN en un factor de 10 o más.

Los análisis de HIV-1-ARN/qPCR en plasma se realizan en un laboratorio centralizado. En la línea de base se necesita un resultado positivo del ensayo de HIV-1-ARN; sólo los pacientes con HIV-1-ARN positivo pueden participar.

72

226
226

Tabla I

DOSIS Y RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN DE INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NRTI)

NRTI (nombre comercial, Proveedor	Dosaje habitual para adultos
Zidovudina, (AZT (Retrovir – Glaxo Wellcome)*	200 mg PO tres veces/ día o 300 mg PO dos veces/ día
Stavudina (Zerit – Bristol-Myers Squibb)*	40 mg PO dos veces/ día ¹
Didanosina (Videx – Bristol-Myers Squibb)*	200 mg PO dos veces/ día ²
Lamivudina (Epivir - Glaxo Wellcome)*	150 mg PO dos veces/ día ³
Zalcitabina (Hivid – Roche)	0,75 mg PO tres veces/ día
Zidovudina más lamivudina (Convivir - Glaxo Wellcome)	1 tableta PO dos veces/ día ⁴
Abacavir (Ziagen - Glaxo Wellcome)	200 ó 400 mg PO tres veces/ día
Adefovir dipivoxil (Prevon . Sciences)	125 ó 200 mg PO diarios ⁵
Lobucavir (BMS.170194 – BMS)	200 mg PO dos veces/ día ⁶
BCH . 10652 (Biochem Pharma)	400 mg PO, diarios ⁷
Emitricitabina ((-)-FTC- Pharmaceuticals)	Triangle 200 mg PO diarios ⁸
Beta-L-FD4 (B-L-DrC – Pharmaceutical)	Vion 0,2 – 25 mg/kg/ día ⁹
DAPD (Triangle Pharmaceuticals)	_____ ¹⁰
Lodenosina (FDA- U.S. Bioscience)	1,6 – 3,2 mg/kg PO dos veces/ día ¹¹

Notas al Pie de Tabla I

* Disponible en formulación líquida

¹ Para pacientes de menos de 60 kg, 30 mg PO dos veces por día.

281
277

² Con tabletas; para pacientes < 60 kg, 125 mg PO dos veces diarias; > 60 kg, 200 mg PO dos veces diarias. Con polvo, el dosaje varía de 167 mg (< 60 kg) a 250 mg PO (< 60 kg) dos veces por día. Las dosis se deben tomar por lo menos 30 minutos antes de las comidas o por lo menos dos horas después.

³ Para pacientes de menos de 50 kg, 2 mg/kg PO dos veces diarias.

⁴ Cada tableta contiene 300 mg de zidovudina y 150 mg de lamivudina.

⁵ Disponible bajo un programa de acceso expandido – Una Prueba de Fase II patrocinada por el NIH

⁶ Fase II.

⁷ Fase I/II; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

⁸ Fase II/III; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z

⁹ Preclínica; activa en modelo de HBV en patos, ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

¹⁰ Preclínica; activa po e IV; DAPD es un profármaco de otra purina de dioxoleno, DXG. Ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z

¹¹ Fase II, FDA tiene potencial para dosis diaria.

289
279

46

Tabla III
DOSIS Y REGIMEN DE DOSIFICACIÓN DE INHIBIDORES DE LA
PROTEASA

PI (nombre comercial, Proveedor	Dosis + Régimen de Dosificación
Saquinavir (invirase – cápsula de 600 mg PO tres veces por día ¹ gelatina dura – Roche) (Fortovase – 1100 mg PO tres veces por día ¹ cápsula de gelatina blanda – Roche)	
Ritonavir (Norvir – Abbott)	600 mg PO dos veces por día ²
Indinavir (Crixivan – Merck)	800 mg PO diarios ³
Nelfinavir (Viracept – Agouron)	750 mg PO tres veces por día ⁴
Amprenavir (141W94, Glaxo)	900 mg – 1200 mg PO dos veces por día ⁵
Lasinavir (BMS – 234475, BMS)	_____ 6
DMP-450 (Triangle Pharmaceuticals)	_____ 7
BMS-2322623 (BMS)	_____ 8
ABT-378 (Abbott)	60 mg PO dos veces por día ⁹
Yisum Project No. 11607 (Yisum)	_____ 10

¹ Con una comida o dentro de las dos horas de ingerida la misma

² Con alimentos. La preparación líquida tiene sabor desagradable. El fabricante sugiere tomarla con leche chocolatada o con un suplemento alimenticio líquido.

³ Con agua, una hora antes o dos horas después de una comida. Los pacientes que toman indinavir deben beber por lo menos 48 onzas (1,5 litro) de agua por día.

⁴ Con alimentos.

⁵ Terapia Combinatoria Cuádruple de amprenavir con AZT + lamivudina + abacavir.

280
280

⁶ Fase I/II; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

⁷ Fase II; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

⁸ Estudios preclínicos; los ésteres profármacos de BMS 2322623 aumentan la absorción oral; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

⁹ Los estudios de Fase I demuestran que el ABT-378 es 10 veces más potente que el ritonavir; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

¹⁰ Preclínica; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

Tabla IV

OTROS FARMACOS ANTI-HIV

Droga (nombre comercial, Proveedor	Dosaje habitual para adultos y
	Régimen de Dosaje
Hidroxiurea (Droxia, BMS)	1000 mg PO por día ¹
Ribavirina (Rebetol, Schering Plough)	600 mg - 1200 mg/día, PO
IL-2 (Proleukin, Chiron Corp.)	1 – 20 millones UI/ día, sc
IL-12 (Roche)	0,5 – 10 microgramos/ kg/ día, sc

¹ Terapia triple con hidroxiurea con 400 mg ddl + 500 mg de AZT; ver PharmaProjects, sección B3C1

281
281

REIVINDICAMOS:

1. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado suficiente para reducir los niveles detectables de HIV-1-ARN.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual los pacientes son pacientes que no han experimentado tratamientos anteriores.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual los pacientes son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado o un interferón alfa-2b pegilado.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo por semana.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo por semana.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo por semana.

292
232

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra en combinación con una farmacoterapia contra el HIV-1.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde el interferón alfa-2b pegilado es administrado en combinación con HAART.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 microgramos por semana.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 microgramos por semana.

13. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo por semana.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina,

2013
283

IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es una HAART.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra con anterioridad a la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra con cada semana durante por lo menos aproximadamente 2 a 4 semanas antes de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra después de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

2014
2014

23. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1 en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa 2b pegilado por semana.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual los pacientes son pacientes que nunca se han sometido a tratamiento.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual los pacientes son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2a pegilado o interferón alfa-2b pegilado.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo una vez por semana.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo una vez por semana.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo una vez por semana.

295
285

31. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 microgramos una vez por semana.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 33 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra antes de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una de ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida, sola o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 35 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 35 en el cual se administra el interferón alfa-2b pegilado cada semana durante por lo menos aproximadamente 2 a 4 semanas antes de la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una de ribavirina, IL-2, IL-12,

pentafusida, sola o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 35, en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 35, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra con posterioridad a la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una de ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida, sola o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 39 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

41. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1, que consiste en (1) administrar, en un primer período de tratamiento de por lo menos aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana, para luego (2) administrar, en un segundo período de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia anti HIV-1 en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 41 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 41 en el cual, en cada período de tratamiento, se administra de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

207
287

44. El método de acuerdo con la reivindicación 41 en el cual, en cada período de tratamiento, se administra de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 41 en el cual, en cada período de tratamiento, se administra aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 41 en el cual los pacientes son pacientes que nunca se han sometido a tratamiento.

47. El método de acuerdo con la reivindicación 41 en el cual los pacientes son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.

2018
228

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se describen métodos para el tratamiento de pacientes infectados por el HIV-1 que reciben tratamiento por vez primera y que han experimentado tratamientos con el propósito de reducir los niveles en plasma de HIV-1-ARN, que consisten en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado, por ejemplo interferón alfa-2b pegilado, como monoterapia o, preferentemente, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una entre ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida sola o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1, por ejemplo HAART.

ES TRADUCCIÓN: del documento de prioridad de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 09/268.521, en idioma inglés, que he tenido a la vista y al que me remito en Buenos Aires,

TRADUCCIÓN

(EMBLEMA)

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A QUIEN CORRESPONDA

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

04 de Febrero, 2000

SE CERTIFICA QUE SE ADJUNTA A LA PRESENTE UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA DEBAJO QUE REUNE LOS REQUISITOS PARA QUE SE LE OTORGUE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN SEGUN LO PREVISTO EN EL ARTICULO 35 "USC" (CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA) 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 09/288.358

FECHA DE PRESENTACION: 08 de Abril de 1999

(Aparece una oblea dorada que reza:) Oficina de Patentes y Marcas. Estados Unidos de América.

Por autorización del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS
(Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:) P. SWAIN
Funcionario Certificante

300
290
Z

CASO DE PATENTE

TERAPIA CONTRA EL HIV

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS: Esta solicitud es continuación en parte de la Solicitud de patente de los Estados Unidos Acta No. 09/268.521 del mismo propietario, presentada el 12 de marzo de 1999, que es continuación en parte de la Solicitud de patente de los Estados Unidos 09/260.388 del mismo propietario, que fuera presentada el 2 de marzo de 1999.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con métodos para tratar pacientes con infecciones por el virus de inmunodeficiencia tipo 1 ("HIV-1") mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado suficiente para reducir los niveles de HIV-1-ARN.

A-M. Vandamme y otros, en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187 – 203 (1998) describen los tratamientos actuales de las infecciones por HIV-1 en el hombre, incluyendo por lo menos combinaciones triples de fármacos o la llamada Terapia Antirretroviral Sumamente Activa ("HAART"); HAART implica diversas combinaciones de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa ("NRTI"), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa ("NNRTI") e inhibidores de la proteasa del HIV ("PI"). En pacientes cumplidores que no han recibido fármacos anteriormente, la HAART es eficaz para reducir la mortalidad y el progreso del HIV-1 a SIDA. Sin embargo, estas terapias con múltiples fármacos no eliminan el HIV-1 y el tratamiento prolongado generalmente desemboca en una resistencia a los fármacos múltiples. El desarrollo de nuevas farmacoterapias para ofrecer un mejor tratamiento contra el HIV-1 sigue siendo prioritario.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

301
293
X

La presente invención presenta un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 en pacientes que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado suficiente para reducir el nivel de HIV-ARN.

La presente invención presenta un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 en pacientes que consiste en administrar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

La presente invención presenta asimismo un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia anti HIV-1 en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

La presente invención presenta además un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

La presente invención presenta también un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en (1) administrar, en un primer período de tratamiento de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana, para luego (2) administrar, en un segundo período de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia anti HIV-1 en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

292
X
L

La presente invención presenta también un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en (1) administrar, en un primer período de tratamiento de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana, para luego (2) administrar, en un segundo período de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

La presente invención presenta también un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia anti HIV-1 en combinación con interferón alfa pegilado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El presente método de tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado como monoterapia o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, interleucina 2 ("IL-2"), interleucina 12 ("IL-12") y pentafusida sólo o en combinación con una terapia antiHIV-1, especialmente HAART, de acuerdo con la buena práctica clínica a fin de minimizar los niveles plasmáticos de HIV-1-ARN. Ver, por ejemplo, A-M. Vandamme y otros en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187 – 203 (1998) y "Drugs for HIV Infection" en The Medical Letter Vol 39 (emisión 1015) 5 de diciembre de 1997, páginas 111 – 116. La iniciación de la HAART puede tener lugar antes, después o simultáneamente con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado de acuerdo con la presente invención. En una realización de la

presente invención, el método de tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 comprende dos períodos de tratamiento. En el primer período de tratamiento, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado durante un primer período de tiempo de tratamiento suficiente para reducir los niveles plasmáticos de preferentemente en más preferentemente en que el nivel inicial de HIV-1-ARN en plasma. En el segundo período de tratamiento, el método conlleva continuar la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART de acuerdo con el buen criterio médico para reducir al mínimo los niveles plasmáticos de HIV-1-ARN. A-M. Vandamme y otros en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187 – 203 (1998), describen los tratamientos clínicos actuales de infecciones por HIV-1 en la actualidad, incluso cuándo comenzar una terapia con múltiples fármacos y qué fármacos combinar. La farmacoterapia triple puede incluir dos inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa ("NRTI") y un inhibidor de la proteasa ("PI"), aunque existen numerosos factores a considerar en la elección de la HAART específica para cada paciente. Ver, por ejemplo, las Tablas 1 & 2 y la Figura 2 de la obra de A-M. Vandamme y otros, citada anteriormente.

El término "pacientes con infecciones por HIV-1" utilizado en la presente se refiere a cualquier paciente – incluso un paciente pediátrico – que padece una infección por HIV-1 e incluye a pacientes que no han recibido tratamiento y a pacientes que han experimentado tratamientos que tienen la infección por HIV-1, así como pacientes que no han recibido tratamientos anteriores y pacientes que han experimentado tratamientos coinfectados con el virus HIV-1 y el de la hepatitis C ("HCV").

204
294
/

El término "paciente pediátrico" utilizado en la presente se refiere a un paciente que tiene menos de 17 años de edad y normalmente incluye a los pacientes desde el nacimiento hasta los 16 años de edad.

El término "pacientes que no han recibido tratamiento" utilizado en la presente se refiere a pacientes que tienen HIV-1 o están coinfectados con el HIV-1 y el HCV que nunca han sido tratados con fármacos antirretrovirales, por ejemplo NRTI, NNRTI, PI ni ningún interferón, incluyendo, aunque sin limitarse al interferón alfa o al interferón alfa pegilado.

El término "pacientes que han experimentado tratamientos" se utiliza en la presente para distinguir a aquellos pacientes que tienen HIV-1 o están coinfectados con el HIV-1 y el HCV, que han iniciado alguna forma de terapia antiHIV incluyendo, aunque sin limitarse a HAART o alguna forma de terapia anti-HCV, incluyendo, aunque sin limitarse a interferón alfa, interferón alfa pegilado o ribavirina.

El término "pacientes con infecciones por hepatitis C" se utiliza en la presente para indicar a cualquier paciente – incluso un paciente pediátrico – que tiene hepatitis C e incluye pacientes que nunca han recibido tratamiento y pacientes que han experimentado tratamientos, con infecciones por hepatitis C así como los pacientes pediátricos, que no han recibido tratamiento y con experiencia en tratamientos con infecciones por hepatitis C crónicas.

Entre estos pacientes con hepatitis C se incluyen aquéllos que están infectados con múltiples genotipos de HCV, incluyendo el tipo 1, así como los infectados, por ejemplo, con los genotipos de HCV 2, 3, 4, 5 y/o 6 y otros genotipos de posibles HCV posibles.

El término "pacientes con infecciones por hepatitis C que no han recibido tratamiento" se utiliza en la presente para indicar pacientes con hepatitis C que

295
L

nunca han sido tratados con ribavirina ni con algún interferón, incluyendo, aunque sin limitarse a interferón alfa o interferón alfa pegilado.

El término "pacientes con infecciones por hepatitis C que han experimentado tratamientos" utilizado en la presente se refiere a pacientes con hepatitis C que han sido tratados con ribavirina o con algún interferón, incluyendo, aunque sin limitarse a interferón alfa o interferón alfa pegilado, incluso los que sufren recaídas y los que no responden.

El término "que sufren recaídas" utilizado en la presente se refiere a pacientes con hepatitis C que han experimentado tratamientos y que han sufrido recaídas tras la respuesta inicial a un tratamiento anterior con interferón solo o en combinación con ribavirina.

El término "que no responden al tratamiento" utilizado en la presente se refiere a pacientes con hepatitis C que han experimentado tratamientos y que no han respondido al tratamiento anterior con ningún interferón solo ni en combinación con ribavirina.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2b pegilado administrada durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluyendo el primer y segundo períodos de tratamiento, está en el rango de aproximadamente 0,1 a 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado por semana, en una sola dosis o en dosis divididas, preferentemente una vez por semana (QW) o dos veces por semana (BIW), preferentemente en el rango de 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana (QW), en el rango de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 4,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado dos veces por semana, o está en el rango de aproximadamente 0,5 a

aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado dos veces por semana, preferentemente en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana (QW) o en el rango de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado dos veces por semana, o está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado por semana, muy preferentemente en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana o de aproximadamente 0,375 a aproximadamente 0,75 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado dos veces por semana.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado a pacientes pediátricos es un interferón alfa 2-b pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2b pegilado administrado durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluso en el primer y segundo periodos de tratamiento, está en el rango de 0,1 a 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado por semana, en una sola dosis o en dosis divididas, preferentemente una vez por semana (QW) o dos veces por semana (BIW), más preferentemente de 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana (QW), o aproximadamente 0,05 a aproximadamente 4,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado por semana, en dosis únicas o divididas, preferentemente una vez por semana (QW) o dos veces por semana (BIW), más preferentemente de aproximadamente 0,05 a 4,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b

301
297
X
6

pegilado administrado una vez por semana, preferentemente de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado en dosis únicas o divididas, preferentemente una vez por semana (QW) o dos veces por semana (BIW), más preferentemente de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana o de aproximadamente 0,375 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado dos veces por semana, y muy preferentemente de aproximadamente 2,25 a aproximadamente 2,6 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana o aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,3 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado dos veces por semana (BIW).

Cuando el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2a pegilado administrada durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluyendo el primer y segundo periodos de tratamiento, está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana ("QW"), preferentemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 microgramos QW o la cantidad efectiva está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 250 microgramos dos veces por semana, preferentemente de aproximadamente 100 microgramos a aproximadamente 125 microgramos dos veces por semana.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado a un paciente pediátrico es un interferón alfa 2-a pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2a pegilado administrado durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluso en el primer y segundo periodos de tratamiento,

293
✓

está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana ("QW"), preferentemente de aproximadamente 300 a aproximadamente 375 microgramos QW o la cantidad efectiva administrada a un paciente pediátrico está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 250 microgramos dos veces por semana, preferentemente de aproximadamente 150 microgramos a aproximadamente 190 microgramos una vez por semana.

La ribavirina se administra al paciente en combinación con el interferón alfa pegilado; es decir, antes, después o simultáneamente con la administración del interferón alfa pegilado. La dosis de interferón alfa pegilado se administra preferentemente durante el mismo período de tiempo en que el paciente recibe dosis de ribavirina. La cantidad de ribavirina administrada simultáneamente con el interferón alfa pegilado es de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 mg por día, preferentemente de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 mg/día o de aproximadamente 800 a aproximadamente 1200 mg por día y, muy preferentemente, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 1200 mg/kg por día. En el paciente pediátrico, la dosis de interferón alfa pegilado también se administra durante el mismo período de tiempo en que dicho paciente recibe dosis de ribavirina. La cantidad de ribavirina administrada al paciente pediátrico simultáneamente con el interferón alfa pegilado es de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 mg por kilogramo por día, preferentemente de aproximadamente 8, 12 ó 15 mg por kilogramo diarios, en dosis divididas.

Las formulaciones de interferón alfa pegilado no son eficaces cuando se administran por vía oral, por lo que el método de administración preferido para el interferón alfa pegilado es por vía parenteral, preferentemente por inyección subcutánea, IV o IM. la ribavirina se puede administrar por vía oral en forma de

294

cápsula, tableta o líquido en combinación con la administración parenteral del interferón alfa pegilado. Naturalmente, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos, a medida que estén disponibles, como ser por rocío nasal, por vía transdérmica, en supositorios, por formas de dosificación de liberación sostenida y por inhalación pulmonar. Cualquier forma de administración dará resultado siempre que se administren las dosis correctas sin destruir el ingrediente activo.

El término "inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa ("NTRI"s) utilizado en la presente significa nucleósidos y nucleótidos y análogos de los mismos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del HIV-1, la enzima que cataliza la conversión de ARN viral genómico de HIV-1 en ADN proviral HIV-1.

Los NRTI típicos adecuados incluyen la zidovudina (AZT) comercializada bajo la denominación comercial RETROVIR de Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; didanosina (ddI) comercializada bajo la denominación comercial VIDEX de Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; zalcitabina (ddC) comercializada bajo la denominación comercial HIVID de Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110; stavudina (d4T) comercializada bajo la denominación comercial ZERIT de Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, lamivudina (3TC) comercializada bajo la denominación comercial EPIVIR de Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; abacavir (1592U89) descrita en WO 96/30025 comercializada bajo la denominación comercial ZIAGEN de Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709; adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA] comercializada bajo la denominación comercial PREVON de Gilead Sciences, Foster City, CA 94404; lobucavir (BMS-180194) un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa descrito en EP-0358154 y EP-0736533 y en desarrollo por Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543;

310
300

7

BCH-10652, un inhibidor de la transcriptasa inversa (en forma de mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619) en desarrollo por Biochem Pharma, Laval, Québec H7V, A47, Canadá; emitricitabina [(-)-FTC] con licencia de Emory University bajo la patente de los Estados Unidos No. 5.814.639 y en desarrollo por Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; beta-L-FD4 (también denominado beta-L-D4C y beta-L-2',3'-dicleoxi-5-fluorocitideno), con licencia de la Universidad de Yale concedida a Vion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511 y DAPD, el nucleósido de purina, (-)-beta-D-2,6-diaminopurina dioxolano descrito en EP 0656778 y otorgado por licencia de la Universidad Emory y la Universidad de Georgia a Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; y Iodenosina (FDA), 9-(2,3-dideoxi-2-fluoro-b-D-treo-pentofuranosil)adenina, un inhibidor de la transcriptasa inversa a base de purina estable en ácido descubierto por el NIH y en desarrollo por U.S. Bioscience Inc., Conshohocken Oeste, PA. 19428.

El término "inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa ("NNRTI"s) utilizado en la presente significa no nucleósidos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del HIV-1.

Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa típicos adecuados incluyen nevirapina (BI-RG-587), comercializado bajo la denominación comercial VIRAMUNE de Boehringer Ingelheim, el fabricante para Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216; delaviradina (BHAP, U-90152) comercializado bajo la denominación comercial RESCRIPTOR de Pharmacia & Upjohn Co. Bridgewater NJ 08807; efavirenz (DMP-266) una benzoxazin-2-ona descrita en WO 94/03440 y comercializada bajo la denominación comercial SUSTIVA de DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723; PNU-142721, una fuopiridina-tiopirimida en desarrollo por Pharmacia & Upjohn Co. Bridgewater NJ 08807; AG-1549 (antes Shionogi # S-

311-301
X

1153); carbonato de 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetilo descrito en WO 96/ 10019 y en desarrollo clínico por Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla, CA 92037-1020; 1-(etoximetil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindiona MKC-442 descubierta por Mitsubishi Chemical Co. y en desarrollo por Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707 y derivados de (+)-calanolida A (NSC-675451) y cumarina B descritos en La patente de los Estados Unidos No. 5.489.697 del NIH, con licencia otorgada a Med Chem Research, que está codesarrollando la (+) calanolida A con Vita-Invest como producto para la administración oral.

El término "inhibidor de la proteasa" ("PI") utilizado en la presente se refiere a inhibidores de la proteasa del HIV-1, una enzima necesaria para la escisión proteolítica de los precursores de poliproteínas virales (por ejemplo, las poliproteínas virales GAG y GAG Pol) para la obtención de proteínas funcionales individuales encontradas en el HIV-1 infeccioso. Los inhibidores de la proteasa del HIV incluyen compuestos con estructura peptidomimética, alto peso molecular (7600 daltons) y carácter peptídico considerable, por ejemplo CRIXIVAN (comercializado por Merck), así como inhibidores de la proteasa no peptídicos, por ejemplo VIRACEPT (comercializado por Agouron).

Entre los inhibidores de la proteasa típicos adecuados se incluyen el saquinavir (Ro 31-8959) comercializado en cápsulas de gelatina dura bajo la denominación comercial INVIRASE y en forma de cápsulas de gelatina blanda bajo la denominación comercial FORTOUASE de Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199; ritonavir (ABT-538) comercializado bajo la denominación comercial NORVIR de Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064; indinavir (MK-639) comercializado bajo la denominación comercial CRIXIVAN DE Merck & Co., Inc., West Point PA 19486-0004; nelfnavir (AG-1343) comercializado bajo la denominación comercial VIRACEPT por Agouron

D+2
302
X

Pharmaceuticals, Inc., La Jolla, CA 92037-1020; amprenavir (141W94) un inhibidor no peptídico de la proteasa en desarrollo por Vertex Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02139-4211 y comercializado por Glaxo-Wellcome, Research Triangle, NC según un programa de acceso expandido; lasinavir (BMS-234475) comercializado por Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, originariamente descubierto por Novartis, Basilea, Suiza (CGP-61755); DMP-450, una urea cíclica descubierta por Dupont y en desarrollo por Triangle Pharmaceuticals; BMS-2322623, un azapéptido en desarrollo por Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, como PI del HIV-1 de 2a. generación y ABT-378 en desarrollo por Abbott, Abbott Park, IL 60064 y AG-1549, un carbamato de imidazol con actividad oral descubierto por Shionogi (Shionogi #S-1153) y en desarrollo por Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla, CA 92037-1020.

El término "terapia anti HIV-1 (o contra el HIV-1)" utilizado en la presente significa cualquier fármaco anti-HIV-1 considerado de utilidad para el tratamiento de infecciones por HIV-1 en el hombre solo o como parte de terapias de combinación de múltiples fármacos, especialmente las terapias de triple y cuádruple combinación denominadas HAART.

Las terapias anti-HIV-1 típicas adecuadas incluyen, aunque no se limitan a terapias de combinación de múltiples fármacos tales como (i) por lo menos tres fármacos anti-HIV-1 seleccionados entre dos NRTI, un PI, un segundo PI y un NNRTI; y (ii) por lo menos dos fármacos anti-HIV-1 seleccionadas entre NNRTI y PI; ver Tablas I, II y III más adelante.

Las HAART - terapias combinatorias de fármacos múltiples - típicas adecuadas incluyen (a) terapias de triple combinación tales como dos NRTI y un PI o (b) dos NRTI y un NNRTI y (c) terapias de cuádruple combinación tales como dos NRTI, un PI y un segundo PI o un NNRTI. En pacientes que no han recibido tratamientos anteriores, se prefiere iniciar el tratamiento contra el HIV-

313
303
FD

1 con la terapia de combinación triple; es preferible el uso de dos NRTI y un PI a menos que exista una intolerancia a los PI. Es esencial el cumplimiento con la pauta farmacoterapéutica. Los niveles plasmáticos de CD4⁺ y HIV-1-ARN deben ser monitoreados cada 3 – 6 meses. Si la carga viral se estacionara, se podría agregar una cuarta droga, por ejemplo un PI y un NNRTI. Ver la Tabla A presentada a continuación.

Tabla A

TERAPIAS COMBINATORIAS DE FÁRMACOS MÚLTIPLES ANTI-HIV-

1

A. Terapias combinatorias triples

1. Dos NRTI¹ + un PI²
2. Dos NRTI¹ + un NNRTI³

B. Terapias combinatorias cuádruples⁴

Dos NRTI + un PI + un segundo PI o un NNRTI

C. ALTERNATIVAS⁵

Dos NTRI¹

Un NTRI⁵ + un PI²

Dos PI⁶ + un NTRI⁷ o NNRTI³

Un PI² + un NRTI⁷ + un NNRTI³

Notas al pie de la Tabla A

1. Una de las siguientes: zidovudina + lamivudina; zidovudina + didanosina; stavudina + lamivudina; stavudina + didanosina; zidovudina + zalcitabina; Ver también la Tabla I

2. Indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir cápsulas de gelatina blanda.

El ritonavir se utiliza con menos frecuencia a raíz de sus efectos adversos problemáticos. La vieja formulación de saquinavir se utilizaba con menos frecuencia en virtud de su baja biodisponibilidad y limitada efectividad,

314
304
7/

aunque la nueva formulación de saquinavir debería ser más eficaz. Ver también la Tabla III.

3. Nevirapina o delavirdina. Ver también la Tabla II.

4. Ver A-M. Vandamme y otros, Antiviral Chemistry + Chemotherapy 9: 187 en la pág. 193 – 197 y las Figuras 1 + 2.

5. Los regímenes alternativos son para pacientes que no pueden tomar un régimen recomendado por problemas de cumplimiento o toxicidad y para quienes fracasan o sufren una recaída con el régimen recomendado. Las combinaciones dobles de nucleósidos pueden llevar a la resistencia al HIV y a la falla clínica en muchos pacientes.

6. La mayoría de los datos obtenidos corresponden a saquinavir y ritonavir (400 mg de cada uno dos veces al día). Ver también la Tabla III.

7. Zidovudina, stavudina o didanosina. Ver también la Tabla I.

Otras drogas contra el HIV-1 que sirven para ser administradas en combinación con el interferón alfa pegilado incluyen la hidroxiurea, ribavirina, IL-2 e IL-12, así como el Proyecto Yisum No. 11607. Estas drogas anti-HIV-1 citadas también se pueden administrar en combinación con interferón alfa pegilado combinado con cualquier farmacoterapia contra el HIV-1, especialmente las combinaciones triples y cuádruples de fármacos denominadas HAART.

La hidroxiurea (Droxia) es un inhibidor de la ribonucleósido trifosfato reductasa, la enzima implicada en la activación de las células T. La hidroxiurea descubierta en el NCI está en desarrollo por Bristol-Myers Squibb. En los estudios preclínicos, se demostró que tiene efecto sinérgico sobre la actividad de la didanosina y ha sido estudiada con stavudina.

303
A

Proyecto Yisum No. 11607, una proteína sintética basada en la proteína Vif del HIV-1 en desarrollo preclínico por Yisum Research Development Co., Jerusalem 91042, Israel.

El interferón alfa pegilado, PEG₁₂₀₀₀-IFN-alfa2b (comercializado por Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ) aumentó la actividad de la ribavirina in vitro contra el HIV-1. La combinación de PEG₁₂₀₀₀-IFN-alfa2b y ribavirina inhibió la replicación del HIV in vitro utilizando células mononucleares de sangre periférica ("PBMC") activadas con fitohemaglutinina ("PHA"-P) en dosis correspondientes a las concentraciones plasmáticas observadas en animales y en el hombre. Se separaron las PBMC sanas de una capa decapada de un donante de sangre HIV seronegativo por centrifugación en gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque. Las PBMC fueron activadas con 1 µg/ ml de fitohemaglutinina (PHA-P) durante dos días en un medio de cultivo celular A: RPMI 1640 suplementado con plasma fetal bovino (FCS) termoinactivado al 10 % (+56°C, 45 min.), 2 mM de L-glutamina y una mezcla de tres antibióticos (penicilina, estreptomycin, neomicina; PSN). Al cabo de estos dos días, las células fueron lavadas y cultivadas a razón de un millón de células por mililitro en medio de cultivo celular B: medio de cultivo celular A suplementado con 20 UI/ ml de interleucina 2 recombinante humana. Se mantuvo a las células a +37°C en atmósfera humectada con CO₂ 5 %- aire. Los experimentos fueron repetidos dos veces con células de otros donantes de sangre. En total, se realizaron tres experimentos independientes.

Se infectó a las PBMC con 1000 Dosis Infecciosas al 50 % del Cultivo Tisular (TCID₅₀) de la cepa HIV-1-LAI de referencia [F. Barre'-Sinoussi, Science, 1983, 220, 868 - 871]. Esta cepa ha sido amplificada empleando células mononucleares de sangre umbilical activadas con PHA-P (UBMC). Luego se tituló la base de cultivo viral con PBMC activadas con PHA-P

316
306
7

mediante dilución al punto final. Luego se calculó la TCID₅₀ utilizando la fórmula de Karber [Arch. Exp. Path. Pharmac., 1931, 162, 126 – 133].

Se administró el PEG₁₂₀₀₀-IFN- α 2b y la ribavirina, solos y en combinación, así como el AZT utilizado como control, 24 horas antes de la infección con HIV-1 y se mantuvieron durante todo el cultivo. Se utilizaron tres dosis de PEG₁₂₀₀₀-IFN- α 2b y ribavirina.

Se agregaron 200.000 PBMC activadas con PHA-P en cada receptáculo de las microplacas de 96 receptáculos. Las células fueron sometidas a tratamiento previo 24 horas antes de la infección con la cepa HIV-1-LAI de referencia. Dos veces por semana se recogían los sobrenadantes celulares y se renovaban los fármacos y el medio. En el día 7, se determinó la actividad de TI en los sobrenadantes celulares y se evaluaron los potenciales efectos citotóxicos de las drogas y las combinaciones de drogas mediante observación microscópica.

Se midió la replicación viral determinando la actividad de transcriptasa inversa ("TI") en los sobrenadantes celulares utilizando el kit Retro-Sys® de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Innovagen, Lund, Suecia).

Se calcularon las dosis efectivas utilizando actividades cumulativas de TI con el software de microcomputadora de J. y TC Chou.

Se analizaron los efectos combinados utilizando el índice de combinación (IC) [Chou & Talalay, 1984] con el software de microcomputadora de J. y TC Chou, o bien el índice de concentración inhibitoria fraccionada (CIF) [Antimicrob. Agents. Chemother., 1987, 31, 1613 – 1617]. Cuando el índice IC o CIF es igual a 1, la combinación es aditiva. Cuando es inferior a 1,0, la combinación es sinérgica y, cuando es superior a 1,0, se considera que la combinación es antagonista.

374
307
24

El PEG₁₂₀₀₀-IFN- α 2b, así como la combinación de PEG₁₂₀₀₀-IFN- α 2b y ribavirina y la ribavirina inhibieron la replicación en dosis correspondientes a las concentraciones plasmáticas determinadas en ratones y pacientes infectados con HIV-1 [BE. Gilbert y otros, Antimicrob. Agents. Chemother., 1988, 32, 117 – 121; E. Connor y otros, Antimicrob. Agents. Chemother., 1993, 37, 537 – 539].

La IL-2 ha sido descrita en EP-0142268 de Ajinomoto, EP-0176299 de Takeda y las patentes de los Estados Unidos Nos. RE 33653, 4530787, 4569790, 4604377, 4748234, 4752585 y 4949314 de Chiron, y es comercializada por Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2997 bajo la denominación comercial PROLEUKIN (aldesleukin) en forma de polvo liofilizado para infusión IV o administración sc tras la reconstitución y dilución con agua; son preferibles dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 millones de UI/ día; es más preferible una dosis de alrededor de 15 millones de UI/ día por vía sc.

La IL-12 ha sido descrita en WO 96/25171 y es comercializada por Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 01770-1199 y American Home Products, Madison, NJ 07940, prefiriéndose una dosis de aproximadamente 0,5 microgramos/ kg/ día a aproximadamente 10 microgramos/ kg/ día por vía sc.

La pentafusida (DP-178, T-20) es un péptido de 36 aminoácidos, descrito en la patente de los Estados Unidos No. 5.464.933 con licencia de Duke University a Trimeris, que está desarrollando la pentafusida en colaboración con la universidad de Duke. La pentafusida actúa inhibiendo la fusión del HIV-1 con las membranas diana. La pentafusida (3 – 100 mg/día) se da en infusión continua o inyección sc junto con efavirenz y 2 PI a los pacientes HIV-positivos refractarios a la terapia de combinación triple; se prefiere el uso de 100 mg/día.

318
308
75

El término "interferón alfa" utilizado en la presente se refiere a la familia de proteínas de especies específicas altamente homólogas que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y modulan la respuesta inmune. Los interferones alfa típicos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, interferón alfa-2b recombinante tal como el interferón Intron-A comercializado por Schering Corporation, Kenilworth, N.J., el interferón alfa-2a recombinante, por ejemplo el interferón Roferon comercializado por Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., el interferón alfa-2C recombinante como el interferón alfa 2 Berofor comercializado por Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., interferón alfa-n1, una mezcla purificada de interferones alfa naturales tales como Sumiferon, comercializado por Sumitomo, Japón o como interferón alfa-n1 Wellferon (INS) comercializado por Glaxo-Wellcome Ltd., Londres, Gran Bretaña, o un interferón alfa consenso tal como el descrito en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.897.471 y 4.695.623 (especialmente los Ejemplos 7, 8 ó 9 de las mismas) y el producto específico comercializado por Amgen, Inc., Newbury Park, CA, o interferón alfa-n3, una mezcla de interferones alfa naturales elaborada por Interferon Sciences y comercializada por la Purdue Frederick Co., Norwalk, CT, bajo la denominación comercial Alferón. Se prefiere el uso de interferón alfa-2a o alfa 2b. Dado que el interferón alfa 2b, entre todos los interferones, goza de la más amplia aprobación en todo el mundo para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C, es el más preferido. La elaboración del interferón alfa 2b ha sido descrita en la patente de los Estados Unidos No. 4.530.901.

El término "interferón alfa pegilado" utilizado en la presente significa conjugados de interferón alfa, preferentemente interferón alfa-2a y -2b, modificados con polietilenglicol. El conjugado polietilenglicol- interferón alfa-2b preferido es el PEG₁₂₀₀₀- interferón alfa 2b. Las frases "interferón alfa

309
76

conjugado con polietilenglicol de peso molecular 12000" y "PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa" utilizadas en la presente se refieren a conjugados tales como los preparados de acuerdo con los métodos de la Solicitud internacional No. WO 95/13090 y que contiene ligamientos de uretano entre los grupos amino de interferón alfa-2a o -2b y polietilenglicol con un peso molecular medio de 12000.

El PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa-2b preferido se prepara uniendo un polímero de PEG al grupo amino epsilon de un residuo de lisina en la molécula de IFN alfa-2b. Se conjuga una sola molécula de PEG₁₂₀₀₀ a los grupos amino libres de una molécula de IFN alfa-2b por medio de un ligamiento de uretano. Este conjugado se caracteriza por el peso molecular del PEG₁₂₀₀₀ fijado. El conjugado PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa-2b se formula en forma de polvo liofilizado para inyección. El objetivo de la conjugación del IFN alfa con el PEG es mejorar la administración de la proteína prolongando significativamente su vida media en plasma y, de esa manera, producir una actividad prolongada del IFN alfa.

Se pueden preparar otros conjugados de interferón alfa acoplando un interferón alfa a un polímero hidrosoluble. Una lista no limitante de dichos polímeros incluyen otros homopolímeros de óxido de polialquileno tales como glicoles de polipropileno, polioles polioxietilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros en bloque de los mismos. Como alternativa a los polímeros a base de óxido de polialquileno, se pueden utilizar materiales efectivamente no antigénicos tales como el dextrano, las polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, alcoholes polivinílicos, polímeros a base de carbohidratos y demás. Tales conjugados de interferón alfa - polímero han sido descritos en la patente de los Estados Unidos No. 4.766.106, la patente de los Estados Unidos No. 4.917.888, la solicitud de patente europea No. 0 236 987, las solicitudes de patente europea Nos. 0510 356, 0 593 868 y 0 809 996 (interferón alfa-2a pegilado) y la publicación internacional No. WO 95/13090.

328
310
7

La composición farmacéutica de interferón alfa pegilado adecuada para la administración parenteral puede ser formulada con un buffer adecuado, por ejemplo Tris-HCl, acetato o fosfato, por ejemplo buffer de fosfato de sodio dibásico/ fosfato de sodio monobásico y excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sacarosa), vehículos (por ejemplo, albúmina plasmática humana), agente de toxicidad (por ejemplo NaCl), conservantes (por ejemplo timerosol, cresol o benilalcohol) y tensioactivos (por ejemplo tween o polisorbatos) en agua estéril para inyección. El interferón alfa pegilado puede ser almacenado en forma de polvos liofilizados con refrigeración a 2° - 8°C. Las soluciones acuosas reconstituidas son estables en almacenamiento a entre 2° y 8°C y utilizados dentro de las 24 horas de su reconstitución. Ver, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.492.537; 5.762.923 y 5.766.582. Las soluciones acuosas reconstituidas también pueden ser almacenadas en jeringas precargadas con dosis múltiples tales como las que sirven para la administración de drogas tales como la insulina. Las jeringas típicas adecuadas incluyen disposiciones que comprenden un frasco precargado unido a una jeringa símil lapicera tal como NOVOLET Novo Pen comercializada por Novo Nordisk, así como jeringas lapicera precargadas que permiten la fácil autoinyección por parte del usuario. Otras disposiciones de jeringa incluyen una jeringa tipo lapicera que comprende un cartucho de vidrio que contiene un diluyente y polvo liofilizado de interferón alfa pegilado en un compartimiento separado.

Una persona que padece una infección crónica por hepatitis C puede exhibir uno o más de los siguientes signos o síntomas:

- (a) ALT elevada
- (b) prueba positiva para anticuerpos anti HCV,

321
311
7X

(c) presencia de HCV demostrada por una prueba positiva para determinar la presencia de HCV-ARN en el suero,

(d) signos clínicos de enfermedad hepática crónica,

(e) lesión hepatocelular.

Para llevar a la práctica la invención, se administra la terapia combinatoria de interferón alfa pegilado y ribavirina en combinación con una terapia antirretroviral, por ejemplo HAART, al paciente infectado por el HIV-1 y que exhibe uno o más de los mencionados signos o síntomas en el primer y segundo período de tratamiento, en cantidades suficientes para eliminar, o por lo menos mitigar, uno o más de los signos o síntomas y para reducir los niveles de HCV-ARN en suero en por lo menos una potencia de diez, y preferentemente para erradicar el HCV-ARN detectable por lo menos hacia el final de segundo período de tratamiento y a fin de que el HCV-ARN siga siendo no detectable durante por lo menos 24 semanas posteriores al final del segundo período de tratamiento. La suma del primer y segundo períodos de tratamiento es de aproximadamente 40 – 50 semanas y preferentemente de 48 semanas. La administración de ribavirina se puede interrumpir tras el final del segundo período de tratamiento según el criterio del médico a cargo.

El término "HCV-ARN no detectable" en el contexto de la presente invención, significa que hay menos de 100 copias del HCV-ARN por ml de suero del paciente medidas por metodología de PCR de transcriptasa inversa cuantitativa de múltiples ciclos. El HCV-ARN se mide, preferentemente en la presente invención, por metodología RT-PCR basada en las investigaciones, muy conocida por los clínicos especializados. En la presente se hace referencia a esta metodología como HCV-ARN/qPCR. El límite mínimo de detección de HCV-ARN es de 100 copias/ml. Los análisis séricos de HCV-ARN/qPCR y las pruebas de genotipo de HCV se realizan en un laboratorio central. Ver también

312 ,
22

J. G. McHutchinson y otros (N. Engl. J. Med., 1998, 339: 1485- 1492) y G. L. Davis y otros (N. Engl. J. Med., 339: 1493 – 1499).

En una realización preferida de la presente invención, los pacientes coinfectados con HIV-1 y HCV son tratados con interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina y una combinación HAART considerada apropiada por el médico a cargo y el paciente; se prefiere el uso de la terapia combinatoria de interferón alfa-2b y ribavirina comercializada por Schering Corp. bajo la denominación comercial REBETRON. Ver también J. G. McHutchinson y otros (N. Engl. J. Med., 1998, 339: 1485- 1492) y G. L. Davis y otros (N. Engl. J. Med., 339: 1493 – 1499). La ribavirina, 1- β -D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, comercializada por ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, California, está descrita en el Índice Merck, compuesto No. 8199, Undécima Edición. Su elaboración y formulación ha sido descrita en la patente de los Estados Unidos No. 4.211.771.

Para el paciente pediátrico coinfectado con infecciones por HIV-1 y HCV, una HAART adecuada incluye un NRTI + un PI, por ejemplo Nelfinavir + un NNRTI, por ejemplo Efavirenz en combinación con los dosajes y regímenes de dosaje para el interferón alfa pegilado y la ribavirina antes enumerados. Ver también las Tablas I – IV expuestas más adelante en la presente. A estos pacientes pediátricos se les puede administrar una hormona de crecimiento humana, como la hormona polipeptídica somatropina, de origen ADN recombinante, comercializada bajo la denominación comercial HUMATROPE por Eli Lilly & Co., Indianápolis, IN 46285, en la dosis y régimen de administración enumerados en el prospecto del producto consultando con el clínico interviniente para reducir el retardo del crecimiento asociado con el tratamiento con interferón alfa pegilado.

320
313
8

La HAART se administra al paciente en combinación con el interferón alfa pegilado, es decir que la dosis de interferón alfa pegilado puede ser administrada antes, después o durante el período de tiempo en que el paciente recibe dosis de HAART. Se puede administrar al paciente pediátrico con infección por HIV-1 – en combinación con HAART e interferón alfa pegilado - una hormona de crecimiento humano tal como la hormona polipeptídica somatropina, de origen ADN_r recombinante, comercializada bajo la denominación comercial HUMATROPE por Eli Lilly & Co., Indianápolis, IN 46285, en la dosis y régimen de administración enumerados en el prospecto del producto de acuerdo con el clínico interviniente.

En una realización preferida, el interferón alfa pegilado se administra a pacientes infectados por HIV-1 antes de la iniciación de la HAART y, preferentemente, aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas antes de la iniciación de la HAART. En otra realización preferida de la presente invención, se da comienzo a la administración del interferón alfa pegilado simultáneamente, es decir, el mismo día que se inicia la administración de HAART. En otra realización preferida de la presente invención, el interferón alfa pegilado se administra una vez que el paciente infectado por HIV-1 ha iniciado la HAART.

La meta de la terapia contra el HIV-1 de acuerdo con la presente invención es reducir la carga viral de HIV-1-ARN por debajo del límite detectable. El "límite de HIV-1-ARN detectable" significa, en el contexto de la presente invención, que hay menos de aproximadamente 200 a menos de aproximadamente 50 copias de HIV-1-ARN por ml de plasma del paciente según determinación por metodología de PCR de transcriptasa inversa cuantitativa de múltiples ciclos. Preferentemente, en la presente invención, el HIV-ARN se mide por la metodología de Amplicor-1, Monitor 1,5

314
7

(comercializado por Roche Diagnostics) o de Nuclisens HIV-1 QT-1. Esta metodología fue descrita por Schooley, RT, Antiviral Therapy (1997), 2 (Supl. 4): 59 – 70.

Las dosis y el régimen de dosificación de los NRTI, NNRTI y PI; IL-2, IL-12 y pentafusida deben ser determinados por el médico a cargo en virtud de las dosis y el régimen de dosificación aprobados en el prospecto o expuestos en el protocolo tomando en cuenta la edad, el sexo y estado del paciente, así como la gravedad de la infección por HIV-1. Para el paciente pediátrico infectado con el HIV-1 o coinfectado con HIV-1 y HCV, una HAART típica incluye un NRTI + un PI, por ejemplo el Nelfinavir + un NNRTI, por ejemplo Efavirenz en combinación con los dosajes y regímenes de dosaje para el interferón alfa pegilado y la ribavirina antes enumerados. Ver también las Tablas I – IV expuestas más adelante en la presente para tomar conocimiento de los dosajes y regímenes de dosaje.

c

Diseño General y Plan del Estudio:

El objetivo fundamental de eficacia consiste en reducir los niveles plasmáticos de HIV-1-ARN en un factor de 10 o más.

Los análisis de HIV-1-ARN/qPCR en plasma se realizan en un laboratorio centralizado. En la línea de base se necesita un resultado positivo del ensayo de HIV-1-ARN; sólo los pacientes con HIV-1-ARN positivo pueden participar.

320
315
L

Tabla I

DOSAJE Y REGIMEN DE DOSAJE DE INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS DE
LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NRTI)

NRTI (nombre comercial, Proveedor	Dosaje habitual para adultos
Zidovudina, (AZT (Retrovir – Glaxo Wellcome)*	200 mg PO tres veces/ día o 300 mg PO dos veces/ día
Stavudina (Zerit – Bristol-Myers Squibb)*	40 mg PO dos veces/ día ¹
Didanosina (Videx – Bristol-Myers Squibb)*	200 mg PO dos veces/ día ²
Lamivudina (Epivir - Glaxo Wellcome)*	150 mg PO dos veces/ día ³
Zalcitabina (Hivid – Roche)	0,75 mg PO tres veces/ día
Zidovudina más lamivudina (Convivir - Glaxo Wellcome)	1 tableta PO dos veces/ día ⁴
Abacavir (Ziagen - Glaxo Wellcome)	200 ó 400 mg PO tres veces/ día
Adefovir dipivoxil (Prevon . Sciences)	Gilead 125 ó 200 mg PO diarios ⁵
Lobucavir (BMS.170194 – BMS)	200 mg PO dos veces/ día ⁶
BCH . 10652 (Biochem Pharma)	400 mg PO, diarios ⁷
Emitricitabina ((-)-FTC- Pharmaceuticals)	Triangle 200 mg PO diarios ⁸
Beta-L-FD4 (B-L-DrC – Pharmaceutical)	Vion 0,2 – 25 mg/kg/ día ⁹
DAPD (Triangle Pharmaceuticals)	_____ ¹⁰
Lodenasina (FddA- U.S. Bioscience)	1,6 – 3,2 mg/kg PO dos veces/ día ¹¹

Notas al Pie de Tabla I

* Disponible en formulación líquida

¹ Para pacientes de menos de 60 kg, 30 mg PO dos veces por día.

376
315
Z

² Con tabletas; para pacientes < 60 kg, 125 mg PO dos veces diarias; > 60 kg, 200 mg PO dos veces diarias. Con polvo, el dosaje varía de 167 mg (< 60 kg) a 250 mg PO (> 60 kg) dos veces por día. Las dosis se deben tomar por lo menos 30 minutos antes de las comidas o por lo menos dos horas después.

³ Para pacientes de menos de 50 kg, 2 mg/kg PO dos veces diarias.

⁴ Cada tableta contiene 300 mg de zidovudina y 150 mg de lamivudina.

⁵ Disponible bajo un programa de acceso expandido – Una Prueba de Fase II patrocinada por el NIH

⁶ Fase II.

⁷ Fase I/II; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

⁸ Fase II/III; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z

⁹ Preclínica; activa en modelo de HBV en patos, ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

¹⁰ Preclínica; activa po e IV; DAPD es un profármaco de otra purina de dioxoleno, DXG. Ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z

¹¹ Fase II, FDA tiene potencial para dosis diaria.

£

1

028
318
K

Tabla III

DOSAJE Y REGIMEN DE DOSAJE DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA

PI (nombre comercial, Proveedor	Dosaje + Régimen de Dosaje
Saquinavir (invirase – cápsula de 600 mg PO tres veces por día ¹ gelatina dura – Roche) (Fortovase – 1100 mg PO tres veces por día ¹ cápsula de gelatina blanda – Roche)	
Ritonavir (Norvir – Abbott)	600 mg PO dos veces por día ²
Indinavir (Crixivan – Merck)	800 mg PO diarios ³
Nelfinavir (Viracept – Agouron)	750 mg PO tres veces por día ⁴
Amprenavir (141W94, Glaxo)	900 mg – 1200 mg PO dos veces por día ⁵
Lasinavir (BMS – 234475, BMS)	_____ 6
DMP-450 (Triangle Pharmaceuticals)	_____ 7
BMS-2322623 (BMS)	_____ 8
ABT-378 (Abbott)	60 mg PO dos veces por día ⁹

¹ Con una comida o dentro de las dos horas de ingerida la misma

² Con alimentos. La preparación líquida tiene sabor desagradable. El fabricante sugiere tomarla con leche chocolatada o con un suplemento alimenticio líquido.

³ Con agua, una hora antes o dos horas después de una comida. Los pacientes que toman indinavir deben beber por lo menos 48 onzas (1,5 litro) de agua por día.

⁴ Con alimentos.

⁵ Terapia Combinatoria Cuádruple de amprenavir con AZT + lamivudina + abacavir.

⁶ Fase I/II; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

⁷ Fase II; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

4

1

300
320
A
8

REIVINDICAMOS:

1. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado suficiente para reducir los niveles detectables de HIV-1-ARN.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual los pacientes son pacientes que no han experimentado tratamientos anteriores.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual los pacientes son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado o un interferón alfa-2b pegilado.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo por semana.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo por semana.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo por semana.

321
X

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra en combinación con una farmacoterapia contra el HIV-1.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde el interferón alfa-2b pegilado es administrado en combinación con HAART.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 microgramos por semana.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 microgramos por semana.

13. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo una vez por semana.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina,

502
322
8

IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es una HAART.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra con anterioridad a la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra cada semana durante por lo menos aproximadamente 2 a 4 semanas antes de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra después de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

333
323
D

23. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1 en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa 2b pegilado por semana.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual los pacientes son pacientes que nunca se han sometido a tratamiento.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual los pacientes son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo una sola dosis por semana o en dosis divididas dos veces por semana.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo una sola dosis semanal o en dosis divididas dos veces por semana.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 30 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

334
324
1/8

31. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de ribavirina, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 31 en el cual el paciente está coinfectado con HCV.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo en una sola dosis semanal.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 34 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo dos veces por semana.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo en una sola dosis semanal.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 36 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado es de aproximadamente 1,5 microgramo por kilogramo en una sola dosis semanal.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,375 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo dos veces por semana.

330
325
72

39. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual se administra a un paciente coinfectado con HCV interferón alfa-2b pegilado, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de ribavirina, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART.

40. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1, que consiste en (1) administrar, en un primer período de tratamiento de por lo menos aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana, para luego (2) administrar, en un segundo período de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia anti HIV-1 en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual, en cada período de tratamiento, se administra de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual, en cada período de tratamiento, se administra de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual, en cada período de tratamiento, se administra aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

326
19.7

45. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual los pacientes son pacientes que nunca se han sometido a tratamiento.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual los pacientes son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.

47. Un método para el tratamiento de pacientes pediátricos con infecciones con HIV-1, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1 en combinación con un interferón alfa pegilado.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual los pacientes pediátricos son pacientes que nunca han recibido tratamiento.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual los pacientes pediátricos son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.

52. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2a pegilado o interferón alfa-2b pegilado.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo cada semana.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de

037
327
6/1

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,5 microgramos por kilogramo una vez por semana.

55. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 2,25 a aproximadamente 2,6 microgramos por kilogramo una vez por semana.

56. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana.

57. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 300 a aproximadamente 375 microgramos cada semana.

58. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el paciente pediátrico está coinfectado con HCV.

59. El método de acuerdo con la reivindicación 58, en el cual se administra a un paciente pediátrico ribavirina en combinación con el interferón alfa pegilado y la cantidad de ribavirina está en el rango de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 mg por kilogramo por día, en dosis divididas.

60. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo dos veces por semana.

328 338
K
9

61. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,25 microgramos por kilogramo dos veces por semana.

62. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 21,3 microgramos por kilogramo dos veces por semana.

63. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 microgramos dos veces por semana.

64. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 150 a aproximadamente 190 microgramos dos veces por semana.

329
9/10

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se describen métodos para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos infectados por el HIV-1 que reciben tratamiento por vez primera y que han experimentado tratamientos así como pacientes coinfectados con HIV-1 y HCV, que consisten en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado, por ejemplo interferón alfa-2b pegilado, como monoterapia o, preferentemente, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una entre ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida sola o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1, por ejemplo HAART.

ES TRADUCCIÓN: del documento de prioridad de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 09/288.358, en idioma inglés, que he tenido a la vista y al que me remito en Buenos Aires,

TRADUCCIÓN

(EMBLEMA)

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A QUIEN CORRESPONDA

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

04 de Febrero, 2000

SE CERTIFICA QUE SE ADJUNTA A LA PRESENTE UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA DEBAJO QUE REUNE LOS REQUISITOS PARA QUE SE LE OTORGUE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN SEGUN LO PREVISTO EN EL ARTICULO 35 "USC" (CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA) 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 09/454.004

FECHA DE PRESENTACION: 03 de Diciembre de 1999

(Aparece una oblea dorada que reza:) Oficina de Patentes y Marcas. Estados Unidos de América.

Por autorización del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS
(Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:) P. SWAIN
Funcionario Certificante

331
/

CASO DE PATENTE

IN01003K2

TERAPIA CONTRA EL HIV

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS: Esta solicitud es una continuación en parte de la Solicitud de patente de los Estados Unidos Acta No. 09/288.358 del mismo propietario, presentada el 8 de abril de 1999, que es continuación en parte de la Solicitud de patente de los Estados Unidos Acta No. 09/268.521 del mismo propietario, presentada el 12 de marzo de 1999, que es continuación en parte de la Solicitud de patente de los Estados Unidos Acta No. 09/260.388 del mismo propietario, que fuera presentada el 2 de marzo de 1999.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con métodos para tratar pacientes con infecciones por el virus de inmunodeficiencia tipo 1 ("HIV-1") mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado suficiente para reducir los niveles de HIV-1-ARN.

A-M. Vandamme y otros, en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187 – 203 (1998) describen los tratamientos actuales de las infecciones por HIV-1 en el hombre, incluyendo por lo menos combinaciones triples de fármacos o la llamada Terapia Antirretroviral Sumamente Activa ("HAART"); HAART implica diversas combinaciones de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa ("NRTI"), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa ("NNRTI") e inhibidores de la proteasa del HIV ("PI"). En pacientes cumplidores que no han recibido fármacos anteriormente, la HAART es eficaz para reducir la mortalidad y el progreso del HIV-1 a SIDA. Sin embargo, estas terapias con múltiples fármacos no eliminan el HIV-1 y el tratamiento prolongado generalmente desemboca en una resistencia a los fármacos múltiples. El

342
332
/

desarrollo de nuevas farmacoterapias para ofrecer un mejor tratamiento contra el HIV-1 sigue siendo prioritario.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención presenta un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 en pacientes que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado suficiente para reducir el nivel de HIV-ARN.

La presente invención presenta un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 en pacientes que consiste en administrar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

La presente invención presenta asimismo un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia anti HIV-1 en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

La presente invención presenta además un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

La presente invención presenta también un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en (1) administrar, en un primer período de tratamiento de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana, para luego (2) administrar, en un segundo período de tratamiento, una cantidad

343
333
17
1

terapéuticamente efectiva de una terapia anti HIV-1 en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

La presente invención presenta también un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en (1) administrar, en un primer período de tratamiento de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana, para luego (2) administrar, en un segundo período de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

La presente invención presenta también un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia anti HIV-1 en combinación con interferón alfa pegilado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El presente método de tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado como monoterapia o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, interleucina 2 ("IL-2"), interleucina 12 ("IL-12") y pentafusida solo o en combinación con una terapia antiHIV-1, especialmente HAART, de acuerdo con la buena práctica clínica a fin de minimizar los niveles plasmáticos de HIV-1-ARN. Ver, por ejemplo, A-M. Vandamme y otros en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187 – 203 (1998) y "Drugs for HIV Infection" en The Medical Letter Vol 39 (emisión 1015) 5 de diciembre de 1997, páginas 111 – 116. La iniciación de la

344
334
/

HAART puede tener lugar antes, después o simultáneamente con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado de acuerdo con la presente invención. En una realización de la presente invención, el método de tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 comprende dos períodos de tratamiento. En el primer período de tratamiento, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado durante un primer período de tiempo de tratamiento suficiente para reducir los niveles plasmáticos de HIV-1-ARN en $\geq 0,5 \log_{10}$, es decir $\geq 0,5 \times 10^1$, $0,5 \times 10^1$ preferentemente en por lo menos un $\log_{10}$, es decir $\geq 1 \times 10^1$, más preferentemente en por lo menos dos $\log_{10}$, es decir por lo menos 10^2 menor que el nivel inicial de HIV-1-ARN en plasma. En el segundo período de tratamiento, el método conlleva continuar la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART de acuerdo con el buen criterio médico para reducir al mínimo los niveles plasmáticos de HIV-1-ARN. A-M. Vandamme y otros en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9: 187 – 203 (1998), describen los tratamientos clínicos actuales de infecciones por HIV-1 en la actualidad, incluso cuándo comenzar una terapia con múltiples fármacos y qué fármacos combinar. La farmacoterapia triple puede incluir dos inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la transcriptasa inversa ("NRTI") y un inhibidor de la proteasa ("PI"), aunque existen numerosos factores a considerar en la elección de la HAART específica para cada paciente. Ver, por ejemplo, las Tablas 1 & 2 y la Figura 2 de la obra de A-M. Vandamme y otros, citada anteriormente.

El término "pacientes con infecciones por HIV-1" utilizado en la presente se refiere a cualquier paciente – incluso un paciente pediátrico – que padece una infección por HIV-1 e incluye a pacientes que no han recibido tratamiento y

345
335
H2

a pacientes que han experimentado tratamientos que tienen la infección por HIV-1, así como pacientes que no han recibido tratamientos anteriores y pacientes que han experimentado tratamientos, coinfectados con el virus HIV-1 y el de la hepatitis C ("HCV").

El término "paciente pediátrico" utilizado en la presente se refiere a un paciente que tiene menos de 17 años de edad y normalmente incluye a los pacientes desde el nacimiento hasta los 16 años de edad.

El término "pacientes que no han recibido tratamiento" utilizado en la presente se refiere a pacientes que tienen HIV-1 o están coinfectados con el HIV-1 y el HCV que nunca han sido tratados con fármacos antirretrovirales, por ejemplo NRTI, NNRTI, PI ni ningún interferón, incluyendo, aunque sin limitarse al interferón alfa o al interferón alfa pegilado.

El término "pacientes que han experimentado tratamientos" se utiliza en la presente para distinguir a aquellos pacientes que tienen HIV-1 o están coinfectados con el HIV-1 y el HCV, que han iniciado alguna forma de terapia anti HIV incluyendo, aunque sin limitarse a HAART o alguna forma de terapia anti-HCV, incluyendo, aunque sin limitarse a interferón alfa, interferón alfa pegilado o ribavirina.

El término "pacientes con infecciones por hepatitis C" se utiliza en la presente para indicar a cualquier paciente – incluso un paciente pediátrico – que tiene hepatitis C e incluye pacientes que nunca han recibido tratamiento y pacientes que han experimentado tratamientos, con infecciones por hepatitis C así como los pacientes pediátricos, que no han recibido tratamiento y con experiencia en tratamientos que tienen infecciones por hepatitis C crónicas.

Entre estos pacientes con hepatitis C se cuentan aquellos que están infectados con múltiples genotipos de HCV, incluyendo el tipo 1, así como los

346
336
109

infectados, por ejemplo, con los genotipos de HCV 2, 3, 4, 5 y/o 6 y otros genotipos de posibles HCV posibles.

El término "pacientes con infecciones por hepatitis C que no han recibido tratamiento" se utiliza en la presente para indicar pacientes con hepatitis C que nunca han sido tratados con ribavirina ni con algún interferón, incluyendo, aunque sin limitarse a interferón alfa o interferón alfa pegilado.

El término "pacientes con infecciones por hepatitis C que han experimentado tratamientos (con experiencia en tratamientos)" utilizado en la presente se refiere a pacientes con hepatitis C que han sido tratados con ribavirina o con algún interferón, incluyendo, aunque sin limitarse a interferón alfa o interferón alfa pegilado, incluso los que sufren recaídas y los que no responden.

El término "que sufren recaídas" utilizado en la presente se refiere a pacientes con hepatitis C que han experimentado tratamientos y que han sufrido recaídas tras la respuesta inicial a un tratamiento anterior con interferón solo o en combinación con ribavirina.

El término "que no responden" utilizado en la presente se refiere a pacientes con hepatitis C que han experimentado tratamientos y que no han respondido al tratamiento anterior con ningún interferón solo ni en combinación con ribavirina.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2b pegilado administrada durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluyendo el primer y segundo períodos de tratamiento, está en el rango de aproximadamente 0,1 a 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado por semana, en una sola dosis o en dosis divididas, preferentemente una vez por semana (QW) o dos veces por semana (BIW),

347
337
10X

preferentemente en el rango de 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana (QW), o en el rango de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 4,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado dos veces por semana, o está en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado por semana, preferentemente en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana (QW) o en el rango de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado dos veces por semana, o está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado por semana, muy preferentemente está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana o de aproximadamente 0,375 a aproximadamente 0,75 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado dos veces por semana.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado a pacientes pediátricos es un interferón alfa 2-b pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2b pegilado administrado durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluso en el primer y segundo períodos de tratamiento, está en el rango de 0,1 a 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado por semana, en una sola dosis o en dosis divididas, preferentemente una vez por semana (QW) o dos veces por semana (BIW), más preferentemente de 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana

338
10

(QW), o aproximadamente 0,05 a aproximadamente 4,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado por semana, en dosis únicas o divididas, preferentemente una vez por semana (QW) o dos veces por semana (BIW), más preferentemente de aproximadamente 0,05 a 4,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana, o preferentemente de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado en dosis únicas o divididas, preferentemente una vez por semana (QW) o dos veces por semana (BIW), más preferentemente de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana o de aproximadamente 0,375 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado dos veces por semana, y muy preferentemente de aproximadamente 2,25 a aproximadamente 2,6 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado una vez por semana o aproximadamente 1,125 a aproximadamente 1,3 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado administrado dos veces por semana (BIW). En una realización preferida de la presente invención, se administran dosis pediátricas de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 y de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2a pegilado administrada durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluyendo el primer y segundo periodos de tratamiento, está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana ("QW"), preferentemente de aproximadamente 200 a

339
B-49
107

aproximadamente 250 microgramos QW o la cantidad efectiva está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 250 microgramos dos veces por semana, preferentemente de aproximadamente 100 microgramos a aproximadamente 125 microgramos dos veces por semana.

Cuando el interferón alfa pegilado administrado a un paciente pediátrico es un interferón alfa 2-a pegilado, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2a pegilado administrado durante el tratamiento de acuerdo con la presente invención, incluso en el primer y segundo períodos de tratamiento, está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 500 microgramos una vez por semana ("QW"), preferentemente de aproximadamente 300 a aproximadamente 375 microgramos QW o la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa 2a pegilado administrada a un paciente pediátrico está en el rango de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 250 microgramos dos veces por semana, preferentemente de aproximadamente 150 microgramos a aproximadamente 190 microgramos una vez por semana.

La ribavirina se administra al paciente en combinación con el interferón alfa pegilado; es decir, antes, después o simultáneamente con la administración del interferón alfa pegilado. La dosis de interferón alfa pegilado se administra preferentemente durante el mismo período de tiempo en que el paciente recibe dosis de ribavirina. La cantidad de ribavirina administrada simultáneamente con el interferón alfa pegilado es de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 mg por día, preferentemente de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 mg/día o de aproximadamente 800 a aproximadamente 1200 mg por día y, muy preferentemente, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 1200 mg/kg por día. En el paciente pediátrico, la dosis de interferón alfa pegilado también se administra

340
350
107

preferentemente durante el mismo período de tiempo en que dicho paciente recibe dosis de ribavirina. La cantidad de ribavirina administrada al paciente pediátrico simultáneamente con el interferón alfa pegilado es de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 mg por kilogramo por día, preferentemente de aproximadamente 8, 12 ó 15 mg por kilogramo diarios, en dosis divididas.

Las formulaciones de interferón alfa pegilado no son eficaces cuando se administran por vía oral, por lo que el método de administración preferido para el interferón alfa pegilado es por vía parenteral, preferentemente por inyección subcutánea, IV o IM. La ribavirina se puede administrar por vía oral en forma de cápsula, tableta o líquido en combinación con la administración parenteral del interferón alfa pegilado. Naturalmente, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos, en la medida en que estén disponibles, como ser por rocío nasal, por vía transdérmica, en supositorios, por formas de dosificación de liberación sostenida y por inhalación pulmonar. Cualquier forma de administración dará resultado siempre que se administren las dosis correctas sin destruir el ingrediente activo.

El término "inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa ("NTRI"s) utilizado en la presente significa nucleótidos y nucleótidos y análogos de los mismos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del HIV-1, la enzima que cataliza la conversión de ARN viral genómico de HIV-1 en ADN proviral HIV-1.

Los NRTI típicos adecuados incluyen la zidovudina (AZT) comercializada bajo la denominación comercial RETROVIR de Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; didanosina (ddI) comercializada bajo la denominación comercial VIDEX de Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; zalcitabina (ddC) comercializada bajo la denominación comercial HIVID de Roche

35
341
101

Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110; stavudina (d4T) comercializada bajo la denominación comercial ZERIT de Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, lamivudina (3TC) comercializada bajo la denominación comercial EPIVIR de Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; abacavir (1592U89) descrita en WO 96/30025 comercializada bajo la denominación comercial ZIAGEN de Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709; adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA] comercializada bajo la denominación comercial PREVON de Gilead Sciences, Foster City, CA 94404; lobucavir (BMS-180194) un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa descrito en EP-0358154 y EP-0736533 y en desarrollo por Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543; BCH-10652, un inhibidor de la transcriptasa inversa (en forma de mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619) en desarrollo por Biochem Pharma, Laval, Québec H7V, A47, Canadá; emitricitabina [(-)-FTC] bajo licencia de Emory University bajo la patente de los Estados Unidos No. 5.814.639 y en desarrollo por Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; beta-L-FD4 (también denominado beta-L-D4C y beta-L-2',3'-dicleoxi-5-fluorocitideno), con licencia de la Universidad de Yale concedida a Vion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511 y DAPD, el nucleósido de purina, (-)-beta-D-2,6-diaminopurina dioxolano descrito en EP 0656778 y otorgado bajo licencia de la Universidad Emory y la Universidad de Georgia a Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; y lodenosina (FDA), 9-(2,3-dideoxi-2-fluoro-b-D-treopentofuranosil)adenina, un inhibidor de la transcriptasa inversa a base de purina estable en ácido descubierto por el NIH y en desarrollo por U.S. Bioscience Inc., Conshohocken Oeste, PA. 19428.

El término "inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa ("NNRTI"s) utilizado en la presente significa no nucleósidos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del HIV-1.

342
108

Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa típicos adecuados incluyen nevirapina (BI-RG-587), comercializado bajo la denominación comercial VIRAMUNE de Boehringer Ingelheim, el fabricante para Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216; delaviradina (BHAP, U-90152) comercializado bajo la denominación comercial RESCRIPTOR de Pharmacia & Upjohn Co. Bridgewater NJ 08807; efavirenz (DMP-266) una benzoxazin-2-ona descrita en WO 94/03440 y comercializada bajo la denominación comercial SUSTIVA de DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723; PNU-142721, una fuopiridina-tiopirimida en desarrollo por Pharmacia & Upjohn Co. Bridgewater NJ 08807; AG-1549 (antes Shionogi # S-1153); carbonato de 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetilo descrito en WO 96/ 10019 y en desarrollo clínico por Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla, CA 92037-1020; 1-(etoximetil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona MKC-442 descubierta por Mitsubishi Chemical Co. y en desarrollo por Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707 y derivados de (+)-calanolida A (NSC-675451) y cumarina B descritos en La patente de los Estados Unidos No. 5.489.697 del NIH, con licencia otorgada a Med Chem Research, que está codesarrollando la (+) calanolida A con Vita-Invest como producto para la administración oral.

El término "inhibidor de la proteasa" ("PI") utilizado en la presente se refiere a inhibidores de la proteasa del HIV-1, una enzima necesaria para la escisión proteolítica de los precursores de poliproteínas virales (por ejemplo, las poliproteínas virales GAG y GAG Pol) para la obtención de proteínas funcionales individuales encontradas en el HIV-1 infeccioso. Los inhibidores de la proteasa del HIV incluyen compuestos con estructura peptidomimética, alto peso molecular (7600 daltons) y carácter peptídico considerable, por ejemplo

343
7

CRIXIVAN (comercializado por Merck), así como inhibidores de la proteasa no peptídicos, por ejemplo VIRACEPT (comercializado por Agouron).

Entre los inhibidores de la proteasa típicos adecuados se incluyen el saquinavir (Ro 31-8959) comercializado en cápsulas de gelatina dura bajo la denominación comercial INVIRASE y en forma de cápsulas de gelatina blanda bajo la denominación comercial FORTOUASE de Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199; ritonavir (ABT-538) comercializado bajo la denominación comercial NORVIR de Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064; indinavir (MK-639) comercializado bajo la denominación comercial CRIVAN DE Merck & Co., Inc., West Point PA 19486-0004; nelfinavir (AG-1343) comercializado bajo la denominación comercial VIRACEPT por Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla, CA 92037-1020; amprenavir (141W94) un inhibidor no peptídico de la proteasa en desarrollo por Vertex Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA 02139-4211 y comercializado por Glaxo-Wellcome, Research Triangle, NC según un programa de acceso expandido; lasinavir (BMS-234475) comercializado por Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, originariamente descubierto por Novartis, Basilea, Suiza (CGP-61755); DMP-450, una urea cíclica descubierta por Dupont y en desarrollo por Triangle Pharmaceuticals; BMS-2322623, un azapéptido en desarrollo por Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, como PI del HIV-1 de 2a. generación y ABT-378 en desarrollo por Abbott, Abbott Park, IL 60064 y AG-1549, un carbamato de imidazol con actividad oral descubierta por Shionogi (Shionogi #S-1153) y en desarrollo por Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla, CA 92037-1020.

El término "terapia anti HIV-1" utilizado en la presente significa cualquier fármaco anti-HIV-1 considerado de utilidad para el tratamiento de infecciones por HIV-1 en el hombre, solo o como parte de terapias de combinación de

344
Z

múltiples fármacos, especialmente las terapias de combinación triple y cuádruple denominadas HAART.

Las terapias anti-HIV-1 típicas adecuadas incluyen, aunque no se limitan a terapias de combinación de múltiples fármacos tales como (i) por lo menos tres fármacos anti-HIV-1 seleccionados entre dos NRTI, un PI, un segundo PI y un NNRTI; y (ii) por lo menos dos fármacos anti-HIV-1 seleccionados entre NNRTI y PI; ver Tablas I, II y III más adelante.

Las HAART - terapias combinatorias de fármacos múltiples - típicas adecuadas incluyen (a) terapias de triple combinación tales como dos NRTI y un PI o (b) dos NRTI y un NNRTI y (c) terapias de cuádruple combinación tales como dos NRTI, un PI y un segundo PI o un NNRTI. En pacientes que no han recibido tratamientos anteriores, es preferible comenzar el tratamiento anti-HIV.1 con la terapia de combinación triple; se prefiere el uso de dos NRTI y un PI a menos que exista una intolerancia a los PI. Es esencial el cumplimiento de la pauta farmacoterapéutica. Los niveles plasmáticos de CD4⁺ y HIV-1-ARN deben ser monitoreados cada 3 – 6 meses. Si la carga viral se estacionara, se podría agregar un cuarto fármaco, por ejemplo un PI y un NNRTI. Ver la Tabla A presentada a continuación.

Tabla A

TERAPIAS COMBINATORIAS DE FÁRMACOS MÚLTIPLES ANTI-HIV-

1

A. Terapias combinatorias triples

1. Dos NRTI¹ + un PI²

2. Dos NRTI¹ + un NNRTI¹³

B. Terapias combinatorias cuádruples⁴

Dos NRTI + un PI + un segundo PI o un NNRTI

C. ALTERNATIVAS⁵

300
34:
17

Dos NTRI¹

Un NTRI⁵ + un PI²

Dos PI⁶ + un NTRI⁷ o NNRTI³

Un PI² + un NRTI⁷ + un NNRTI³

Notas al pie de la Tabla A

1. Una de las siguientes: zidovudina + lamivudina; zidovudina + didanosina; stavudina + lamivudina; stavudina + didanosina; zidovudina + zalcitabina; Ver también la Tabla I

2. Indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir cápsulas de gelatina blanda.

El ritonavir se utiliza con menos frecuencia a raíz de sus efectos adversos problemáticos. La vieja formulación de saquinavir se utilizaba con menos frecuencia en virtud de su baja biodisponibilidad y limitada efectividad, aunque la nueva formulación de saquinavir debería ser más eficaz. Ver también la Tabla III.

3. Nevirapina o delavirdina. Ver también la Tabla II.

4. Ver A-M. Vandamme y otros, Antiviral Chemistry + Chemotherapy 9: 187 en la pág. 193 – 197 y las Figuras 1 + 2.

5. Los regímenes alternativos son para pacientes que no pueden tomar un régimen recomendado por problemas de cumplimiento o toxicidad y para quienes fracasan o sufren una recaída con el régimen recomendado. Las combinaciones dobles de nucleósidos pueden llevar a la resistencia al HIV y a la falla clínica en muchos pacientes.

6. La mayoría de los datos obtenidos corresponden a saquinavir y ritonavir (400 mg cada uno dos veces al día). Ver también la Tabla III.

7. Zidovudina, stavudina o didanosina. Ver también la Tabla I.

Otras drogas contra el HIV-1 que sirven para ser administradas en combinación con el interferón alfa pegilado incluyen la hidroxiurea, ribavirina,

356
24.6
11/2

IL-2 e IL-12, así como el Proyecto Yisum No. 11607. Estas drogas anti-HIV-1 citadas también se pueden administrar en combinación con interferón alfa pegilado combinado con cualquier farmacoterapia contra el HIV-1, especialmente las combinaciones triples y cuádruples de fármacos denominadas HAART.

La hidroxiurea (Droxia) es un inhibidor de la ribonucleósido trifosfato reductasa, la enzima implicada en la activación de las células T. La hidroxiurea descubierta en el NCI está en desarrollo por Bristol-Myers Squibb. En los estudios preclínicos, se demostró que tiene efecto sinérgico sobre la actividad de la didanosina y ha sido estudiada con stavudina.

Proyecto Yisum No. 11607, una proteína sintética basada en la proteína Vif del HIV-1 en desarrollo preclínico por Yisum Research Development Co., Jerusalem 91042, Israel.

El interferón alfa pegilado, PEG₁₂₀₀₀-IFN-alfa2b (comercializado por Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ) aumentó la actividad de la ribavirina in vitro contra el HIV-1. La combinación de PEG₁₂₀₀₀-IFN-alfa2b y ribavirina inhibió la replicación del HIV in vitro utilizando células mononucleares de sangre periférica ("PBMC") activadas con fitohemaglutinina ("PHA"-P) en dosis correspondientes a las concentraciones plasmáticas observadas en animales y en el hombre. Se separaron las PBMC sanas de una capa decapada de un donante de sangre HIV seronegativo por centrifugación en gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque. Las PBMC fueron activadas con 1 µg/ ml de fitohemaglutinina (PHA-P) durante dos días en un medio de cultivo celular A: RPMI 1640 suplementado con plasma fetal bovino (FCS) termoinactivado al 10 % (+56°C, 45 min.), 2 mM de L-glutamina y una mezcla de tres antibióticos (penicilina, estreptomycin, neomicina; PSN). Al cabo de estos dos días, las células fueron lavadas y cultivadas a razón de un millón de

351
347
1121

células por mililitro en medio de cultivo celular B: medio de cultivo celular A suplementado con 20 UI/ ml de interleucina 2 recombinante humana. Se mantuvo a las células a +37°C en atmósfera humectada con CO₂ 5 %- aire. Los experimentos fueron repetidos dos veces con células de otros donantes de sangre. En total, se realizaron tres experimentos independientes.

Se infectó a las PBMC con 1000 Dosis Infecciosas al 50 % del Cultivo Tisular (TCID₅₀) de la cepa HIV-1-LAI de referencia [F. Barre´-Sinoussi, Science, 1983, 220, 868 – 871]. Esta cepa ha sido amplificada empleando células mononucleares de sangre umbilical activadas con PHA-P (UBMC). Luego se tituló la base de cultivo viral con PBMC activadas con PHA-P mediante dilución al punto final. Luego se calculó la TCID₅₀ utilizando la fórmula de Karber [Arch. Exp. Path. Pharmac., 1931, 162, 126 – 133].

Se administró el PEG₁₂₀₀₀-IFN- α 2b y la ribavirina, solos y en combinación, así como el AZT utilizado como control, 24 horas antes de la infección con HIV-1 y se mantuvieron durante todo el cultivo. Se utilizaron tres dosis de PEG₁₂₀₀₀-IFN- α 2b y ribavirina.

Se agregaron 200.000 PBMC activadas con PHA-P en cada receptáculo de las microplacas de 96 receptáculos. Las células fueron sometidas a tratamiento previo 24 horas antes de la infección con la cepa HIV-1-LAI de referencia. Dos veces por semana se recogían los sobrenadantes celulares y se renovaban los fármacos y el medio. En el día 7, se determinó la actividad de TI en los sobrenadantes celulares y se evaluaron los potenciales efectos citotóxicos de las drogas y las combinaciones de drogas mediante observación microscópica.

Se midió la replicación viral determinando la actividad de transcriptasa inversa ("TI") en los sobrenadantes celulares utilizando el kit Retro-Sys® de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Innovagen, Lund, Suecia).

300
347
✓

Se calcularon las dosis efectivas utilizando actividades cumulativas de TI con el software de microcomputadora de J. y TC Chou.

Se analizaron los efectos combinados utilizando el índice de combinación (IC) [Chou & Talalay, 1984] con el software de microcomputadora de J. y TC Chou, o bien el índice de concentración inhibitoria fraccionada (CIF) [Antimicrob. Agents. Chemother., 1987, 31, 1613 – 1617]. Cuando el índice IC o CIF es igual a 1, la combinación es aditiva. Cuando es inferior a 1,0, la combinación es sinérgica y, cuando es superior a 1,0, se considera que la combinación es antagonista.

El PEG₁₂₀₀₀-IFN- α 2b, así como la combinación de PEG₁₂₀₀₀-IFN- α 2b y ribavirina y la ribavirina inhibieron la replicación en dosis correspondientes a las concentraciones plasmáticas determinadas en ratones y pacientes infectados con HIV-1 [BE. Gilbert y otros, Antimicrob. Agents. Chemother., 1988, 32, 117 – 121; E. Connor y otros, Antimicrob. Agents. Chemother., 1993, 37, 537 – 539].

La IL-2 ha sido descrita en EP-0142268 de Ajinomoto, EP-0176299 de Takeda y las patentes de los Estados Unidos Nos. RE 33653, 4530787, 4569790, 4604377, 4748234, 4752585 y 4949314 de Chiron, y es comercializada por Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2997 bajo la denominación comercial PROLEUKIN (aldesleukin) en forma de polvo liofilizado para infusión IV o administración sc tras la reconstitución y dilución con agua; son preferibles dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 millones de UI/ día; es más preferible una dosis de alrededor de 15 millones de UI/ día por vía sc.

La IL-12 ha sido descrita en WO 96/25171 y es comercializada por Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 01770-1199 y American Home Products, Madison, NJ 07940, prefiriéndose una dosis de aproximadamente 0,5 microgramos/ kg/ día a aproximadamente 10 microgramos/ kg/ día por vía sc.

349
176

La pentafusida (DP-178, T-20) es un péptido de 36 aminoácidos, descrito en la patente de los Estados Unidos No. 5.464.933 con licencia de Duke University a Trimeris, que está desarrollando la pentafusida en colaboración con la universidad de Duke. La pentafusida actúa inhibiendo la fusión del HIV-1 con las membranas diana. La pentafusida (3 – 100 mg/día) se da en infusión continua o inyección sc junto con efavirenz y 2 PI a los pacientes HIV-positivos refractarios a la terapia de combinación triple; se prefiere el uso de 100 mg/día.

El término "interferón alfa" utilizado en la presente se refiere a la familia de proteínas de especies específicas altamente homólogas que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y modulan la respuesta inmune. Los interferones alfa típicos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, interferón alfa-2b recombinante tal como el interferón Intron-A comercializado por Schering Corporation, Kenilworth, N.J., el interferón alfa-2a recombinante, por ejemplo el interferón Roferon comercializado por Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., el interferón alfa-2C recombinante como el interferón alfa 2 Berophor comercializado por Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., interferón alfa-n1, una mezcla purificada de interferones alfa naturales tales como Sumiferon, comercializado por Sumitomo, Japón o como interferón alfa-n1 Wellferon (INS) comercializado por Glaxo-Wellcome Ltd., Londres, Gran Bretaña, o un interferón alfa consenso tal como el descrito en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.897.471 y 4.695.623 (especialmente los Ejemplos 7, 8 ó 9 de las mismas) y el producto específico comercializado por Amgen, Inc., Newbury Park, CA, o interferón alfa-n3, una mezcla de interferones alfa naturales elaborada por Interferon Sciences y comercializada por la Purdue Frederick Co., Norwalk, CT, bajo la denominación comercial Alferón. Se prefiere el uso de interferón alfa-2a o alfa 2b. Dado que el interferón alfa 2b,

360
350
174

entre todos los interferones, goza de la más amplia aprobación en todo el mundo para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C, es el más preferido. La elaboración del interferón alfa 2b ha sido descripta en la patente de los Estados Unidos No. 4.530.901.

El término "interferón alfa pegilado" utilizado en la presente significa conjugados de interferón alfa, preferentemente interferón alfa-2a y -2b, modificados con polietilenglicol. El conjugado polietilenglicol- interferón alfa-2b preferido es el PEG₁₂₀₀₀- interferón alfa 2b. Las frases "interferón alfa conjugado con polietilenglicol de peso molecular 12000" y "PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa" utilizadas en la presente se refieren a conjugados tales como los preparados de acuerdo con los métodos de la Solicitud internacional No. WO 95/13090 y que contiene ligamientos de uretano entre los grupos amino de interferón alfa-2a o -2b y polietilenglicol con un peso molecular medio de 12000.

El PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa-2b preferido se prepara uniendo un polímero de PEG al grupo amino epsilon de un residuo de lisina en la molécula de IFN alfa-2b. Se conjuga una sola molécula de PEG₁₂₀₀₀ a los grupos amino libres de una molécula de IFN alfa-2b por medio de un ligamiento de uretano. Este conjugado se caracteriza por el peso molecular del PEG₁₂₀₀₀ fijado. El conjugado PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa-2b se formula en forma de polvo liofilizado para inyección. El objetivo de la conjugación del IFN alfa con el PEG es mejorar la administración de la proteína prolongando significativamente su vida media en plasma y, de esa manera, producir una actividad prolongada del IFN alfa.

Se pueden preparar otros conjugados de interferón alfa acoplado un interferón alfa a un polímero hidrosoluble. Una lista no limitante de dichos polímeros incluyen otros homopolímeros de óxido de polialquileno tales como glicoles de polipropileno, polioles polioxietilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros en bloque de los mismos. Como alternativa a los polímeros a

351
118

base de óxido de polialquileno, se pueden utilizar materiales efectivamente no antigénicos tales como el dextrano, las polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, alcoholes polivinílicos, polímeros a base de carbohidratos y demás. Tales conjugados de interferón alfa – polímero han sido descriptos en la patente de los Estados Unidos No. 4.766.106, la patente de los Estados Unidos No. 4.917.888, la solicitud de patente europea No. 0 236 987, las solicitudes de patente europea Nos. 0510 356, 0 593 868 y 0 809 996 (interferón alfa-2a pegilado) y la publicación internacional No. WO 95/13090.

La composición farmacéutica de interferón alfa pegilado adecuada para la administración parenteral puede ser formulada con un buffer adecuado, por ejemplo Tris-HCl, acetato o fosfato, por ejemplo buffer de fosfato de sodio dibásico/ fosfato de sodio monobásico y excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sacarosa), vehículos (por ejemplo, albúmina plasmática humana), agente de toxicidad (por ejemplo NaCl), conservantes (por ejemplo timerosal, cresol o benilalcohol) y tensioactivos (por ejemplo tween o polisorbatos) en agua estéril para inyección. El interferón alfa pegilado puede ser almacenado en forma de polvos liofilizados con refrigeración a 2° - 8°C. Las soluciones acuosas reconstituidas son estables en almacenamiento a entre 2° y 8°C y utilizados dentro de las 24 horas de su reconstitución. Ver, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.492.537; 5.762.923 y 5.766.582. Las soluciones acuosas reconstituidas también pueden ser almacenadas en jeringas precargadas con dosis múltiples tales como las que sirven para la administración de drogas tales como la insulina. Las jeringas típicas adecuadas incluyen disposiciones que comprenden un frasco precargado unido a una jeringa símil lapicera tal como NOVOLET Novo Pen comercializada por Novo Nordisk, así como jeringas lapicera recargadas que permiten la fácil autoinyección por parte del usuario. Otras disposiciones de

352
7

jeringa incluyen una jeringa tipo lapicera que comprende un cartucho de vidrio que contiene un diluyente y polvo de interferón alfa pegilado en un compartimiento separado.

Una persona que padece una infección crónica por hepatitis C puede exhibir uno o más de los siguientes signos o síntomas:

- (a) ALT elevada
- (b) prueba positiva para anticuerpos anti HCV,
- (c) presencia de HCV demostrada por una prueba positiva para determinar la presencia de HCV-ARN en el suero,
- (d) signos clínicos de enfermedad hepática crónica,
- (e) lesión hepatocelular.

Para llevar a la práctica la invención, se administra la terapia combinatoria de interferón alfa pegilado y ribavirina en combinación con una terapia antirretroviral, por ejemplo HAART, al paciente infectado por el HIV-1 y que exhibe uno o más de los mencionados signos o síntomas en el primer y segundo período de tratamiento, en cantidades suficientes para eliminar, o por lo menos mitigar, uno o más de los signos o síntomas y para reducir los niveles de HCV-ARN en suero en por lo menos una potencia de diez, y preferentemente para erradicar el HCV-ARN detectable por lo menos hacia el final de segundo período de tratamiento y a fin de que el HCV-ARN siga siendo no detectable durante por lo menos 24 semanas posteriores al final del segundo período de tratamiento. La suma del primer y segundo períodos de tratamiento es de aproximadamente 40 – 50 semanas y preferentemente de 48 semanas. La administración de ribavirina se puede interrumpir tras el final del segundo período de tratamiento según el criterio del médico a cargo.

El término "HCV-ARN no detectable" en el contexto de la presente invención, significa que hay menos de 100 copias del HCV-ARN por ml de

363
33
128

suero del paciente medidas por metodología de PCR de transcriptasa inversa cuantitativa de múltiples ciclos. El HCV-ARN se mide, preferentemente en la presente invención, por metodología RT-PCR basada en las investigaciones, muy conocida por los clínicos especializados. En la presente se hace referencia a esta metodología como HCV-ARN/qPCR. El límite mínimo de detección de HCV-ARN es de 100 copias/ml. Los análisis séricos de HCV-ARN/qPCR y las pruebas de genotipo de HCV se realizan en un laboratorio central. Ver también J. G. McHutchinson y otros (N. Engl. J. Med., 1998, 339: 1485- 1492) y G. L. Davis y otros (N. Engl. J. Med., 339: 1493 – 1499).

En una realización preferida de la presente invención, los pacientes coinfectados con HIV-1 y HCV son tratados con interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina y una combinación HAART considerada apropiada por el médico a cargo y el paciente; se prefiere el uso de la terapia combinatoria de interferón alfa-2b y ribavirina comercializada por Schering Corp. bajo la denominación comercial REBETRON. Ver también J. G. McHutchinson y otros (N. Engl. J. Med., 1998, 339: 1485- 1492) y G. L. Davis y otros (N. Engl. J. Med., 339: 1493 – 1499). La ribavirina, 1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, comercializada por ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, California, está descrita en el Índice Merck, compuesto No. 8199, Undécima Edición. Su elaboración y formulación ha sido descrita en la patente de los Estados Unidos No. 4.211.771.

Para el paciente pediátrico coinfectado con infecciones por HIV-1 y HCV, una HAART adecuada incluye un NRTI + un PI, por ejemplo Nelfinavir + un NNRTI, por ejemplo Efavirenz en combinación con los dosajes y regímenes de dosaje para el interferón alfa pegilado y la ribavirina antes enumerados. Ver también las Tablas I – IV expuestas más adelante en la presente. A estos pacientes pediátricos se les puede administrar una hormona de crecimiento

364
354
127

humana, como la hormona polipeptídica somatropina, de origen ADNr recombinante, comercializada bajo la denominación comercial HUMATROPE por Eli Lilly & Co., Indianápolis, IN 46285, en la dosis y régimen de administración enumerados en el prospecto del producto consultando con el clínico interviniente para reducir el retardo del crecimiento asociado con el tratamiento con interferón alfa pegilado.

La HAART se administra al paciente en combinación con el interferón alfa pegilado, es decir que la dosis de interferón alfa pegilado puede ser administrada antes, después o durante el período de tiempo en que el paciente recibe dosis de HAART. También se puede administrar al paciente pediátrico con infección por HIV-1 –en combinación con HAART e interferón alfa pegilado - una hormona de crecimiento humano tal como la hormona polipeptídica somatropina, de origen ADNr recombinante, comercializada bajo la denominación comercial HUMATROPE por Eli Lilly & Co., Indianápolis, IN 46285, en la dosis y régimen de administración enumerados en el prospecto del producto de acuerdo con el clínico interviniente.

En una realización preferida, el interferón alfa pegilado se administra a pacientes infectados por HIV-1 antes de la iniciación de la HAART y, preferentemente, aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas antes de la iniciación de la HAART. En otra realización preferida de la presente invención, se da comienzo a la administración del interferón alfa pegilado simultáneamente, es decir, el mismo día que se inicia la administración de HAART. En otra realización preferida de la presente invención, el interferón alfa pegilado se administra una vez que el paciente infectado por HIV-1 ha iniciado la HAART.

La meta de la terapia contra el HIV-1 de acuerdo con la presente invención es reducir la carga viral de HIV-1-ARN por debajo del límite

365
355
172

detectable. El "límite de HIV-1-ARN detectable" significa, en el contexto de la presente invención, que hay menos de aproximadamente 200 a menos de aproximadamente 50 copias de HIV-1-ARN por ml de plasma del paciente según determinación por metodología de PCR de transcriptasa inversa cuantitativa de múltiples ciclos. Preferentemente, en la presente invención, el HIV-1-ARN se mide por la metodología de Amplicor-1, Monitor 1,5 (comercializado por Roche Diagnostics) o de Nuclisens HIV-1 QT-1. Esta metodología fue descrita por Schooley, RT, Antiviral Therapy (1997), 2 (Supl. 4): 59 – 70.

Las dosis y el régimen de dosificación de los NRTI, NNRTI y PI; IL-2, IL-12 y pentafusida deben ser determinados por el médico a cargo en vista de las dosis y régimen de dosificación aprobados en el prospecto o expuestos en el protocolo tomando en cuenta la edad, el sexo y estado del paciente, así como la gravedad de la invención por HIV-1. Para el paciente pediátrico infectado con el HIV-1 o coinfectado con HIV-1 y HCV, una HAART típica incluye un NRTI + un PI, por ejemplo el Nelfinavir + un NNRTI, por ejemplo Efavirenz en combinación con los dosajes y regímenes de dosaje para el interferón alfa pegilado y la ribavirina antes enumerados. Ver también las Tablas I – IV expuestas más adelante en la presente para tomar conocimiento de los dosajes y regímenes de dosaje.

Se pueden utilizar los siguientes protocolos clínicos para administrar la terapia anti HIV-1 de la presente invención. El médico especialista considerará evidentes las numerosas modificaciones posibles de este protocolo clínico y los siguientes Diseños de Estudio no deben ser considerados limitantes del alcance del método de la presente invención, que sólo está limitado por las reivindicaciones adjuntas. Ver, por ejemplo, J. G. McHutchinson y otros (N.

356
7

Engl. J. Med., 1998, 339: 1485- 1492) y G. L. Davis y otros (N. Engl. J. Med., 339: 1493 – 1499).

ESTUDIO NO. 1

La población en estudio incluye pacientes de sexo masculino y femenino con diagnóstico de infección por HIV-1 que no han recibido tratamiento anterior o que han experimentado tratamientos y se los incluye si cumplen con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios para la Inclusión de Sujetos:

- Sujetos con diagnóstico de infección por HIV-1 que no han recibido tratamiento anterior o que han experimentado tratamientos
- HIV-ARN por el análisis Amplicor, Versión 1,5 de más de 500 copias/ml
- Recuento de CD_4^+ superior a 100 copias/ml, preferentemente superior a 200 células /ml.
- Sujetos con buen estado de salud física con resultados de análisis de laboratorio de seguridad y ECG clínicamente aceptables.
- Se deben cumplir con los siguientes parámetros:
 - Recuento de plaquetas $\geq 100,00/\text{ml}$
 - Hemoglobina $\bullet 9 \text{ g/dl}$ (90 g/l)
 - Recuento de neutrófilos absoluto $\bullet 1500 /\mu\text{l}$
 - Creatinina $< 1,5$ veces el límite máximo de lo normal
 - SGOT/SGPT ≤ 5 x el limite máximo de lo normal
 - Bilirrubina $\leq 2,5$ x el limite máximo de lo normal
- Test de embarazo por orina negativo (sólo mujeres)

Los sujetos deben estar dispuestos y ser aptos para dar consentimiento por escrito y poder ajustarse al plan desarrollado en el protocolo.

353
12/1/21Criterios para la Exclusión de Sujetos:

- Mujeres que están amamantando o embarazadas o que no utilizan control de la natalidad adecuado.
- Sujetos con alergia a las proteínas de E. coli
- Sujetos con una historia clínica médico/ psiquiátrica significativa, específicamente con depresión o demencia.

Los sujetos son elegidos al azar para recibir interferón alfa pegilado 2b, es decir PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa 2b, en dosis de entre 0,5 y 4,5 microgramos por kilogramo, por ejemplo en dosis de 0,5, 1,0, 1,5, 3,0 ó 4,5 microgramos por kilogramo por inyección subcutánea una vez por semana. También se puede dar comienzo a la HAART antes o simultáneamente con la administración del interferón alfa pegilado 2b, es decir, PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa 2b, es decir PEG-Intron comercializado por Schering Corp., Kenilworth, NJ.

Diseño General y Plan del Estudio:

El objetivo fundamental de eficacia consiste en reducir los niveles plasmáticos de HIV-1-ARN en un factor de $\geq 0,5 \log_{10}$.

Los análisis de HIV-1-ARN/qPCR se realizan en un laboratorio centralizado. En la línea de base se necesita un resultado positivo del ensayo de HIV-1-ARN; sólo los pacientes con HIV-1-ARN positivo pueden participar.

ESTUDIO NO. 2**Objetivos del Estudio**

Los objetivos de este estudio consisten en investigar: (i) la actividad antiviral de diversas dosis de PEG-Intron en sujetos infectados con el HIV-1 que han experimentado tratamientos y que no prosperan en el régimen antirretroviral (anti HIV-1) actual, (ii) la actividad antiviral del PEG-Intron en sujetos que comienzan un nuevo régimen de HAART optimizado tras el fracaso

300
358
12X

de su régimen anterior y (iii) la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del PEG-Intron.

Diseño del Estudio

Este es un estudio aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos, con placebos como control, de múltiples centros, de eficacia y seguridad de Fase II en sujetos infectados con HIV-1 con experiencia en tratamientos. Los individuos que obtienen una reducción de $\geq 0,5 \log_{10}$ en el HIV ARN en la semana 4 continúan su régimen con PEG-Intron con la adición de la nueva HAART optimizada durante 24 semanas más. Todos los demás pacientes son descartados, aunque se les pide que regresen para estudios de carga viral y de subseries de linfocitos de seguimiento en la Semana 16 y la Semana 28. A los sujetos que aleatoriamente fueran asignados al grupo con placebo se les ofrecerá el uso humanitario de PEG-Intron una vez que se haya determinado la dosis óptima de PEG-Intron.

Duración del Estudio

El PEG-Intron se administra por vía subcutánea una vez por semana durante hasta 28 semanas. Debe haber un período de seguimiento de 4 semanas con posterioridad al tratamiento.

Población en Estudio

La población en estudio debe incluir un total de 300 sujetos de sexo masculino y femenino con infección documentada por HIV-1 que han sido tratados continuamente con terapia antirretroviral combinatoria durante por lo menos seis meses anteriores al ingreso al estudio. Como regla general, los pacientes deben tener un estado de salud razonablemente satisfactorio con un puntaje en la Escala de Rendimiento de Karnofsky de ≥ 70 . Los pacientes deben cumplir con los criterios de Inclusión y Exclusión enumerados a continuación.

269
359
126

Criterios para Inclusión de Sujetos

- Documentación de infección por HIV-1 por medio de cualquier kit de análisis ELISA con licencia confirmado por un segundo método (por ejemplo, Western Blot) o por cultivo de HIV, antígeno de HIV p24, HIV ARN en plasma o ADN proviral.
- Sujetos ≥ 18 años de edad que han estado en un régimen de HAART continuo durante por lo menos seis meses antes de la distribución aleatoria y en el régimen actual durante por lo menos seis semanas.
- Aumento del HIV-ARN ≥ 3 veces ($0,5 \log_{10}$) con respecto a nadir previo en los últimos 6 meses utilizando el mismo ensayo o un nivel de HIV ARN plasmático < 500 copias/ml en el régimen antirretroviral actual.
- HIV-ARN ≥ 2.000 copias/ml utilizando el mismo ensayo en 2 ocasiones separadas (por lo menos con un lapso intermedio de 7 días) antes de iniciarse con la droga en estudio.
- Recuento de células $DC_4^+ \geq 200$ células /ml.
- Ausencia de infección oportunista sistémica activa
- Se deben cumplir los siguientes parámetros de laboratorio:
 - Recuento de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$
 - Hemoglobina ≥ 9 g/dl
 - Recuento de neutrófilos absoluto $\geq 1500 /\text{mm}^3$
 - Creatinina $\leq 1,5$ veces el límite máximo de lo normal
 - SGOT/SGPT ≤ 5 veces el límite máximo de lo normal
- Test sérico de embarazo negativo (sólo mujeres con potencial de procrear)

370
360
127

- Los sujetos deben estar dispuestos y aptos para entregar un consentimiento escrito y poder ajustarse al plan dispuesto en el protocolo.

Criterios para la Exclusión de Sujetos

- Terapia con Intron o PEG-Intron en curso en los últimos 6 meses.
- Mujeres que están amamantando o embarazadas o que tienen potencial para procrear y no están empleando medidas de control de la natalidad adecuadas, por ejemplo acetato de medroxiprogesterona intrauterino [Depo-Provera], esterilización quirúrgica, anticonceptivos orales, método de barrera [diafragma + espermicida o preservativo], durante el período de tratamiento.
- Individuos que al momento están participando o han participado en un ensayo clínico de una droga en investigación en el mes anterior.
- Sujetos con historia de hipersensibilidad a los interferones.
- Sujetos con historia de depresión severa, demencia u otra enfermedad psiquiátrica de consideración.
- Cualquier anormalidad del SNC que requiera el uso de medicación anticonvulsivante.
- Falta de disposición o incapacidad para cambiarse a la nueva HAART optimizada.
- Falta de voluntad para esperar hasta disponer el perfil de resistencia al HIV antes de cambiar el régimen antirretroviral en curso.
- Enfermedad, vacunaciones o uso de inmunomoduladores contemporáneos (en un lapso de 2 semanas previas a la

371
362
127

distribución aleatoria) que pueda influenciar el nivel plasmático de HIV ARN.

- El uso de corticoesteroides sistémicos (excluyendo los agentes anabólicos), inmunosupresores, ribavirina o agentes citotóxicos (incluyendo la hidroxiurea) en un lapso de 2 semanas previas a la distribución aleatoria.

Además, el fármaco en estudio se detendrá y los sujetos serán separados del estudio en las siguientes situaciones. Evaluaciones de línea de base fuera del rango permitido en el protocolo; imposibilidad de obtener una reducción de por lo menos $0,5 \log_{10}$ en el HIV ARN en la Semana 4; uso de una medicación excluida por el protocolo; matriculación del sujeto en otra prueba de fármaco en investigación en cualquier momento durante el estudio; eventos adversos médicamente graves o con riesgo de vida; falla virológica definida en el protocolo; embarazo durante la fase de tratamiento; falta de acatamiento de la dosificación (según lo definido en el protocolo); falta de voluntad del sujeto para continuar.

Asignación al Método de Tratamiento (Distribución Aleatoria)

Los sujetos que cumplan los criterios para su ingreso serán asignados de manera aleatoria a uno de cinco grupos de tratamiento en una proporción de 1:1:1:1:1.

Tratamientos del Estudio

Los sujetos serán asignados en forma aleatoria a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- PEG-INTRON, $0,5 \mu\text{g/kg}$ una vez por semana SC
- PEG-INTRON, $1 \mu\text{g/kg}$ una vez por semana SC
- PEG-INTRON, $1,5 \mu\text{g/kg}$ una vez por semana SC
- PEG-INTRON, $3 \mu\text{g/kg}$ una vez por semana SC

372
362
1531

- PEG-INTRON placebo una vez por semana SC

Todas las inyecciones de PEG-Intron a utilizar en este estudio se prepararán con no más de 24 horas de anticipación con respecto a la administración (siempre que la dosis se mantenga refrigerada). El PEG-Intron es suministrado por Schering Corp. Kenilworth, NJ 07033 en forma de polvo liofilizado y se debe preparar de la siguiente manera:

De un frasco/ ampolla de Agua Estéril para Inyección, se retira 0,7 ml con una jeringa (por ejemplo, media pulgada, aguja calibre 27 en una jeringa de 1,0 ml). Se introduce el agua estéril en el frasco que contiene el polvo liofilizado de PEG-Intron y se mezcla suavemente. Se inspecciona el frasco para detectar decoloración o materia en partículas y, en caso de haberla, se lo descarta. El día 1 de cada semana se inyecta PEG-Intron por vía subcutánea rotando los sitios de inyección según la necesidad. Los pacientes recibirán una inyección por semana de PEG-Intron o placebo durante hasta 52 semanas.

Administración de la Medicación del Estudio

PEG-Intron/ Placebo . La dosificación se debe calcular sobre la base de $\mu\text{g/kg}$ utilizando el peso en la visita de la Línea de Base y se debe administrar por vía subcutánea (SC). Los sujetos recibirán PEG-Intron el mismo día de la semana todas las semanas.

Los sujetos pueden recibir acetaminofeno (500 – 1000 mg) 30 minutos antes de recibir PEG-Intron.

Puntos Finales Primarios

El punto final primario consistirá en el cambio medio de HIV ARN desde la línea de Base a la Semana 4 de la terapia con PEG-Intron. El HIV ARN de la Línea de Base debe ser la media de 2 valores de ARN, uno obtenido 7 – 14 días antes de iniciarse con la droga en estudio y el otro obtenido inmediatamente antes de la primera dosis del fármaco en estudio.

373
363
130

Puntos Finales Secundarios

Los puntos finales secundarios incluyen los siguientes: ABC para el HIV ARN desde la Línea de Base a la Semana 4; cambio en el recuento absoluto de CF_4^+ y porcentaje desde la Línea de Base a la Semana 4; cambio de marcadores de activación de células T desde la Línea de Base a la Semana 4. Asimismo, se estudiarán los siguientes parámetros: cambio en la carga viral (y ABC) en las semanas 12 y 24 después de iniciar la nueva HAART optimizada; cambio en el recuento absoluto de CD_4^+ y porcentaje en las semanas 12 y 24 después de iniciar la nueva HAART optimizada; tiempo transcurrido hasta la declinación del HIV ARN por debajo del límite de cuantificación del ensayo después de iniciar la nueva HAART optimizada y cambio en el perfil de resistencia al HIV de los componentes individuales del régimen de HAART de cada sujeto a las 24 de la nueva HAART optimizada o en el momento de la falla virológica (lo que ocurra en primer lugar).

Evaluaciones de Laboratorio

Se utilizará un laboratorio central para las pruebas clínicas de laboratorio durante el estudio. Se utilizarán los resultados de la Línea de Base obtenidos en el laboratorio central como base para determinar si se ha producido un cambio clínicamente significativo en una variable de seguridad después de la primera dosis de la medicación en estudio. Si es necesario, se deben realizar en el laboratorio central otras evaluaciones de laboratorio necesarias para la seguridad del sujeto durante el estudio. Si esto no es posible, se aceptan laboratorios locales.

ESTUDIO NO. 3

Objetivos del Estudio

Los objetivos de este estudio de dosis múltiple en aumento, de rótulo abierto son: (1) evaluar la seguridad y tolerabilidad de dosis únicas y múltiples

364
7

de PEG-Intron en pacientes pediátricos con infección crónica por HIV que puedan tener resistencia a la terapia antirretroviral en curso, utilizando un diseño de estudio de dosis en aumento; (2) medir la farmacocinética de dosis simples y múltiples de PEG-Intron en pacientes pediátricos con infección crónica por HIV y (3) examinar el efecto del PEG-Intron en la farmacodinámica viral del HIV (recuentos de HIV-ARN, CD_4^+) y los parámetros inmunes.

Diseño del Estudio

Este es un estudio de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de Fase I, de rótulo abierto de dosis múltiples en aumento, sin controles llevado a cabo en sujetos pediátricos con infección crónica por HIV-I. Este estudio también está destinado a determinar la toxicidad limitante de la dosis (TLD) y la dosis máxima tolerada (DMT) de PEG-Intron en niños administrada una vez por semana durante 4 semanas.

Duración del Estudio

El tratamiento del estudio se administra una vez por semana durante 4 semanas.

Población del Estudio

En este estudio se pueden anotar pacientes pediátricos infectados con HIV de sexo masculino y/o femenino entre 3 y 16 años de edad (hay una anotación manuscrita, en que se tacha el número 3 y se agregan tres fechas precedidas por iniciales o inscripción ilegible). Los pacientes deben tener infección de HIV crónica durante > 1 año. Los pacientes deben estar ya establecidos en una terapia antirretroviral con títulos detectables (> 500 copias/ml) de HIV ARN. No se permitirá cambiar el régimen antirretroviral dentro de las 6 semanas del ingreso al estudio o durante el tiempo que reciben PEG-Intron. Los pacientes deben cumplir con los Criterios de Inclusión y Exclusión enumerados a continuación:

375
365
722

Criterios de Inclusión de Sujetos

Los sujetos deben estar generalmente en buen estado físico de salud con resultados de análisis de seguridad de laboratorio aceptables y ECG normal.

- Sujetos entre los 3 y 16 años de edad (se presentan las mismas anotaciones manuscritas anteriormente citadas), con infección crónica por HIV-I en un régimen antirretroviral estable durante por lo menos 6 semanas. Los sujetos deben persistir en su régimen antirretroviral durante la duración del estudio.
- niveles de HIV-ARN por el Amplicor de más de 500 copias/ml
- Recuentos de % CD_4^+ superiores a 200 células /ml (Categoría Inmunológica CDC 1 ó 2).
- Ausencia de infección sistémica oportunista activa determinada en el examen físico.
- Ninguna historia de infección oportunista sistémica o inmunización en los 2 meses precedentes.
- Se deben cumplir con los siguientes parámetros de laboratorio:
 - Recuento de plaquetas $\geq 100.000/\mu l$ ($100 \times 10^9/l$)
 - Hemoglobina ≥ 9 g/dl (90 g/l)
 - Recuento de neutrófilos absoluto $\geq 1500 /\mu l$ ($0,15 \times 10^9/l$)
 - Creatinina $< 1,5$ veces el límite máximo de lo normal
 - SGOT/SGPT ≤ 5 x el límite máximo de lo normal
 - Bilirrubina $\leq 2,5$ x el límite máximo de lo normal
- Test sérico de embarazo negativo (sólo mujeres)
- Los padres/ tutores deben entregar un consentimiento informado por escrito, los niños con capacidad para hacerlo también darán

366
177

consentimiento informado por escrito. Como mínimo los niños deben expresar su aprobación verbal para participar. Todos los participantes deben poder ajustarse al plan desarrollado en el protocolo.

Criterios para la Exclusión de Sujetos:

- Sujetos con trastornos de consideración clínica no relacionados con su enfermedad por HIV.
- Progreso del HIV-I a SIDA
- Mujeres que están amamantando o embarazadas o no están utilizando control de la natalidad adecuado
- Individuos que han participado en un ensayo clínico de una droga en investigación el mes anterior
- Sujetos que dan positivo para el antígeno superficial de la hepatitis B o el anticuerpo de la hepatitis C.
- Sujetos con alergia a las proteínas de E. coli.
- Sujetos con historia médico/ psiquiátrica significativa, especialmente con depresión.
- Presencia de anticuerpos neutralizantes del Interferón (es posible que no se disponga de estos resultados durante el screening; los pacientes serán considerados para su admisión sin estos resultados).
- Pacientes con historia clínica de droga-dependencia.

Método de Asignación al Tratamiento (Distribución aleatoria)

Se asignan números a los pacientes en forma centralizada. La asignación al tratamiento no es aleatoria en este estudio.

Veintisiete sujetos recibirán PEG-Intron en dosis de 0,75, 1,5, ó 3,0 $\mu\text{g/kg}$ por inyección subcutánea una vez por semana (QW) durante 4 semanas.

397
367
1231

Los primeros nueve pacientes se enrolan en el nivel de dosificación de 0,75 $\mu\text{g/kg}$. Los siguientes grupos de nueve pacientes se enrolarán en dosis sucesivamente más elevadas de acuerdo con los lineamientos de escala de dosificación expuestos a continuación. La incorporación del grupo que recibe una dosis de 1,5 $\mu\text{g/kg}$ puede comenzar una vez que todos los sujetos en el nivel de dosificación de 0,75 $\mu\text{g/kg}$ han recibido por lo menos dos semanas de terapia con PEG-Intron sin que ningún sujeto haya experimentado una toxicidad limitante de la dosis (TLD). La incorporación del grupo que recibe la dosis de 3,0 $\mu\text{g/kg}$ semanal puede comenzar una vez que todos los sujetos de reciben 1,5 $\mu\text{g/kg}$ hayan recibido por lo menos dos semanas de terapia con PEG-Intron sin que ningún sujeto haya experimentado una toxicidad limitante de la dosis (TLD). Si cualquiera de los sujetos de cualquier nivel experimenta TLD en cualquier momento del primer período de dos semanas de tratamiento, se posterga la incorporación al siguiente nivel de dosis incrementada hasta que todos los sujetos completen las cuatro semanas de tratamiento y no experimenten más TLD. Se determina el TLD cuando dos sujetos de cualquier nivel de dosificación experimentan TLD. La dosis más baja siguiente se considera la dosis máxima tolerada (DMT).

Estratificación

Dentro de cada nivel de dosificación ($n=9$), por lo menos 3 pacientes anotados deben tener < 10 años, y por lo menos 3 pacientes deben tener ≥ 10 años.

Tratamientos del Estudio

PEG-Intron: 0,75, 1,5 ó 3,0 $\mu\text{g/kg}$ SC, QW

Todas las inyecciones de PEG-Intron a utilizar en este estudio se prepararán con no más de 24 horas de anticipación con respecto a la administración (siempre que la dosis se mantenga refrigerada). El PEG-Intron

078
368
17/

se obtiene en forma de polvo liofilizado y se debe preparar de la siguiente manera:

De un frasco/ ampolla de Agua Estéril para Inyección, se retira 0,7 ml con una jeringa (por ejemplo, 5/8 pulgada, aguja calibre 25 en una jeringa de 1,0 ml). Se introduce el agua estéril en el frasco que contiene el polvo liofilizado de PEG-Intron y se mezcla suavemente. Se inspecciona el frasco para detectar decoloración o materia en partículas y, en caso de haberla, se lo descarta. 0,5 ml de esta solución contiene 50 µg, 100 µg o 150 µg de PEG-Intron dependiendo del frasco empleado. El día 1 de cada semana se inyecta PEG-Intron por vía subcutánea rotando los sitios de inyección según la necesidad. Los pacientes recibirán una inyección semanal de PEG-Intron durante 4 semanas.

Los volúmenes de dosificación se calcularán empleando la siguiente fórmula:

Volumen = peso corporal x dosis/ concentración de PEG-Intron

- Para la dosis de 0,75 µg/kg, empleando un tamaño de frasco de un tamaño de 50 µg.

Volumen (ml) = peso corporal (kg) x 0,75 µg/ kg/100 µg/ml

- Para la dosis de 1,5 µg/kg, empleando un tamaño de frasco de un tamaño de 100 µg.

Volumen (ml) = peso corporal (kg) x 1,5 µg/ kg/200 µg/ml

- Para la dosis de 3,0 µg/kg, empleando un tamaño de frasco de un tamaño de 150 µg.

Volumen (ml) = peso corporal (kg) x 3,0 µg/ kg/300 µg/ml

Todas las dosis de PEG-Intron se deben administrar en la clínica bajo la dirección del personal a cargo del estudio.

049
369
156

Durante las primeras 48 horas de la terapia, el sujeto debe poder acceder fácilmente al médico del estudio, al coordinador médico o al personal de enfermería ya que los eventos adversos son típicamente más severos después de la primera inyección. Se pueden presentar síntomas gripales, fiebre, escalofríos, fatiga y malestar en sujetos dos a ocho horas tras la dosis inicial de la medicación del estudio. Las reacciones iniciales son generalmente de carácter leve a moderado y, en la mayoría de los sujetos se origina la taquifilaxis de estos síntomas.

Para pacientes que completan todos los procedimientos de la Semana 4, y que, a criterio del Investigador se pueden beneficiar con la continuación del tratamiento, se puede continuar con el tratamiento con PEG-Intron después del estudio en un estudio de continuación. Durante el tratamiento compasivo, El Director de Investigaciones monitoreo de los parámetros de seguridad, tolerabilidad, virología e inmunológicos.

Puntos Finales Primarios

Los siguientes son los puntos finales primarios:

- Pruebas de Laboratorio de Seguridad, signos vitales, ECG y eventos adversos informados durante las 4 semanas de tratamiento.
- Título de HIV-ARN en suero y recuentos de células CD_4^+ durante las 4 semanas de tratamiento.
- Concentraciones séricas de PEG-Intron en dosis simples y múltiples (Semanas 1 y 4).

El objetivo fundamental de este estudio es describir la seguridad y tolerabilidad del PEG-Intron sobre la base de los datos obtenidos de las 4 semanas de tratamiento. Los datos de concentración y los parámetros farmacocinéticos obtenidos (ABC y $C_{máx}$) del PEG-Intron, y los títulos de HIV-

ARN se resumen utilizando estadísticas descriptivas. Además de los análisis especificados a continuación, se presentan listados de todos los datos correspondientes a cada paciente.

Se utilizan los recuentos de HIV-ARN y CD_4^+ de pretratamiento (Días -28, -2 y Día 1, hora 0) como Líneas de Base para cada individuo. Con relación al valor de la Línea de Base, la evidencia de la respuesta al Interferón se basa en la reducción de HIV-ARN de $> 0,5$ log.

371281
1971

Tabla I

DOSAJE Y REGIMEN DE DOSAJE DE INHIBIDORES UN CLEOSÍDICOS DE
LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NRTI)

NRTI (nombre comercial, Proveedor		Dosaje habitual para adultos
Zidovudina, (AZT (Retrovir – Glaxo Wellcome)*		200 mg PO tres veces/ día o 300 mg PO dos veces/ día
Stavudina (Zerit – Bristol-Myers Squibb)*		40 mg PO dos veces/ día ¹
Didanosina (Videx – Bristol-Myers Squibb)*		200 mg PO dos veces/ día ²
Lamivudina (Epivir - Glaxo Wellcome)*		150 mg PO dos veces/ día ³
Zalcitabina (Hivid – Roche)		0,75 mg PO tres veces/ día
Zidovudina más lamivudina (Convivir - Glaxo Wellcome)		1 tableta PO dos veces/ día ⁴
Abacavir (Ziagen - Glaxo Wellcome)		200 ó 400 mg PO tres veces/ día
Adefovir dipivoxil (Prevon . Sciences)	Gilead	125 ó 200 mg PO diarios ⁵
Lobucavir (BMS.170194 – BMS)		200 mg PO dos veces/ día ⁶
BCH . 10652 (Biochem Pharma)		400 mg PO, diarios ⁷
Emitricitabina ((-)-FTC- Pharmaceuticals)	Triangle	200 mg PO diarios ⁸
Beta-L-FD4 (B-L-DrC – Pharmaceutical)	Vion	0,2 – 25 mg/kg/ día ⁹
DAPD (Triangle Pharmaceuticals)		10
Lodenasina (FddA- U.S. Bioscience)		1,6 – 3,2 mg/kg PO dos veces/ día ¹¹

Notas al Pie de Tabla I

* Disponible en formulación líquida

¹ Para pacientes de menos de 60 kg, 30 mg PO dos veces por día.

372 302
15/

² Con tabletas; para pacientes < 60 kg, 125 mg PO dos veces diarias; > 60 kg, 200 mg PO dos veces diarias. Con polvo, el dosaje varía de 167 mg (< 60 kg) a 250 mg PO (> 60 kg) dos veces por día. Las dosis se deben tomar por lo menos 30 minutos antes de las comidas o por lo menos dos horas después.

³ Para pacientes de menos de 50 kg, 2 mg/kg PO dos veces diarias.

⁴ Cada tableta contiene 300 mg de zidovudina y 150 mg de lamivudina.

⁵ Disponible bajo un programa de acceso expandido – Una Prueba de Fase II patrocinada por el NIH

⁶ Fase II.

⁷ Fase I/II; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

⁸ Fase I/II; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z

⁹ Preclínica; activa en modelo de HBV en patos, ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

¹⁰ Preclínica; activa po e IV; DAPD es un profármaco de otra purina de dioxoleno, DXG. Ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z

¹¹ Fase II, FddA tiene potencial para dosis diaria.

3B 303 1

Tabla II

DOSAJE Y REGIMEN DE DOSAJE DE INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS
DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NNRTI)

NNRTI (nombre comercial, Proveedor	Dosaje habitual para adultos y Régimen de Dosaje
Nevirapina (Viramune – Roxane)	200 mg PO dos veces/ día ¹
Delavirdina (Rescriptor – Pharmacia & Upjohn	400 mg PO tres veces/ día
Efavirenz (Sustiva, Dupont)	200 mg PO diarios ²
PNU-142721 (Pharmacia + Upjohn)	3
AG-1549 (Agouvon Pharmaceuticals)	4
MKC-442 (Triangle Pharmaceuticals)	750 mg PO dos veces/ día ⁵
(+)-Calanolida A (Med. Chem. Research)	800 mg PO ⁶

¹ Durante las primeras dos semanas de tratamiento con nevirapina, para reducir el riesgo de erupciones, los pacientes deben tomar sólo una tableta diaria de 200 mg.

² Terapia Cuádruple de efavirenz con indinavir + 2 NRTI o Terapia Triple de efavirenz + AZT + lamivudina.

³ Fase Preclínica; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z

⁴ Fase I/II. Se evalúa la dosis y el uso simultáneo de otras terapias contra el HIV; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z

⁵ Terapia Triple de (a) MKC-442 con estavidina y lamivudina o didanosina o (b) ;MKC-442 con nelfinavir (qv) y NRTIs.

⁶ Fase I; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z

374
384
7

Tabla III

DOSAJE Y REGIMEN DE DOSAJE DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA

PI (nombre comercial, Proveedor	Dosaje + Régimen de Dosaje
Saquinavir (invirase – cápsula de 600 mg PO tres veces por día ¹ gelatina dura – Roche) (Fortovase – 1100 mg PO tres veces por día ¹ cápsula de gelatina blanda – Roche)	
Ritonavir (Norvir – Abbott)	600 mg PO dos veces por día ²
Indinavir (Crixivan – Merck)	800 mg PO diarios ³
Nelfinavir (Viracept – Agouron)	750 mg PO tres veces por día ⁴
Amprenavir (141W94, Glaxo)	900 mg – 1200 mg PO dos veces por día ⁵
Lasinavir (BMS – 234475, BMS)	6
DMP-450 (Triangle Pharmaceuticals)	7
BMS-2322623 (BMS)	8
ABT-378 (Abbott)	60 mg PO dos veces por día ⁹

¹ Con una comida o dentro de las dos horas de ingerida la misma

² Con alimentos. La preparación líquida tiene sabor desagradable. El fabricante sugiere tomarla con leche chocolatada o con un suplemento alimenticio líquido.

³ Con agua, una hora antes o dos horas después de una comida. Los pacientes que toman indinavir deben beber por lo menos 48 onzas (1,5 litro) de agua por día.

⁴ Con alimentos.

⁵ Terapia Combinatoria Cuádruple de amprenavir con AZT + lamivudina + abacavir.

⁶ Fase I/II; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

⁷ Fase II; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

⁹ Los estudios de Fase I demuestran que el ABT-378 es 10 veces más potente que el ritonavir; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

OTROS FÁRMACOS ANTI-HIV

Droga (nombre comercial, Proveedor	Dosaje habitual para adultos y
	Régimen de Dosaje
Hidroxiurea (Droxia, BMS)	1000 mg PO por día ¹
Ribavirina (Rebetol, Schering Plough)	600 mg - 1200 mg/día, PO
IL-2 (Proleukin, Chiron Corp.)	1 – 20 millones UI/ día, sc
IL-12 (Roche)	0,5 – 10 microgramos/ kg/ día, sc
Yisum Project No. 11607	2

¹ Terapia triple con hidroxiurea con 400 mg ddl + 500 mg de AZT; ver PharmaProjects, sección B3C1

² Preclínica; ver PharmaProjects, secciones J5A & J5Z.

376 286
177**REIVINDICAMOS:**

1. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado suficiente para reducir los niveles detectables de HIV-1-ARN.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual los pacientes son pacientes que no han experimentado tratamientos anteriores.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual los pacientes son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado o un interferón alfa-2b pegilado.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo por semana.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo por semana.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo por semana.

371-209
12/11

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra en combinación con una farmacoterapia contra el HIV-1.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde el interferón alfa-2b pegilado es administrado en combinación con HAART.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 microgramos por semana.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 microgramos por semana.

13. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo por semana.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina,

378 000
11/1

IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es una HAART.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra con anterioridad a la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es una HAART.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra con cada semana durante por lo menos aproximadamente 2 a 4 semanas antes de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra después de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

374 389
146

23. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1 que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1 en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa 2b pegilado por semana.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual los pacientes son pacientes que nunca se han sometido a tratamiento.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual los pacientes son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo una sola dosis por semana o en dosis divididas dos veces por semana.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo una sola dosis semanal o en dosis divididas dos veces por semana.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 30 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

380 390
F7

31. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual el interferón alfa-2b pegilado se administra en combinación con la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de ribavirina, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 31 en el cual el paciente está coinfectado con HCV.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo en una sola dosis semanal.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 34 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo dos veces por semana.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo en una sola dosis semanal.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 36 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado es de aproximadamente 1,5 microgramo por kilogramo en una sola dosis semanal.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,375 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo dos veces por semana.

382 391
17/8

39. El método de acuerdo con la reivindicación 23 en el cual se administra a un paciente coinfectado con HCV interferón alfa-2b pegilado, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de ribavirina, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de HAART.

40. Un método para el tratamiento de pacientes con infecciones por HIV-1, que consiste en (1) administrar, en un primer período de tratamiento de por lo menos aproximadamente dos a aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana, para luego (2) administrar, en un segundo período de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una terapia anti HIV-1 en combinación con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado por semana.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual, en cada período de tratamiento, se administra de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual, en cada período de tratamiento, se administra de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual, en cada período de tratamiento, se administra aproximadamente 1,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado una vez por semana.

382-392
17/09

45. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual los pacientes son pacientes que nunca se han sometido a tratamiento.

46. El método de acuerdo con la reivindicación 40 en el cual los pacientes son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.

47. Un método para el tratamiento de pacientes pediátricos con infecciones con HIV-1, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1 en combinación con interferón alfa pegilado.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual la farmacoterapia contra el HIV-1 es HAART.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual los pacientes pediátricos son pacientes que nunca han recibido tratamiento.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual los pacientes pediátricos son pacientes que se han sometido a tratamientos anteriores.

52. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es interferón alfa-2a pegilado o interferón alfa-2b pegilado.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo por semana.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de

383 393
150

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,5 microgramos por kilogramo semana.

55. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 2,25 a aproximadamente 2,6 microgramos por kilogramo semana.

56. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 microgramos por semana.

57. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 300 a aproximadamente 375 microgramos por semana.

58. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el paciente pediátrico está coinfectado con HCV.

59. El método de acuerdo con la reivindicación 58, en el cual se administra a un paciente pediátrico ribavirina en combinación con el interferón alfa pegilado y la cantidad de ribavirina está en el rango de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 mg por kilogramo por día, en dosis divididas.

60. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo dos veces por semana.

384 394
757

61. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,25 microgramos por kilogramo dos veces por semana.

62. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2b pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,3 microgramos por kilogramo dos veces por semana.

63. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 microgramos dos veces por semana.

64. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2a pegilado y donde la cantidad de interferón alfa-2a pegilado administrado está en el rango de aproximadamente 150 a aproximadamente 190 microgramos dos veces por semana.

65. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual el interferón alfa pegilado administrado es un interferón alfa-2b pegilado y donde las cantidades de interferón alfa-2b pegilado administradas una vez por semana son de aproximadamente 0,75, aproximadamente 1,5 y aproximadamente 3,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b pegilado.

385 395
158

66. El método de acuerdo con la reivindicación 58, en el cual se administra a un paciente pediátrico ribavirina en combinación con el interferón alfa pegilado.

67. El método de acuerdo con la reivindicación 66, en el cual la cantidad de ribavirina administrada al paciente pediátrico con el interferón alfa es de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 mg por kilogramo por día.

69. El método de acuerdo con la reivindicación 47 en el cual se administra una de crecimiento humana en combinación con

386-8961
153

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se describen métodos para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos infectados por el HIV-1 que reciben tratamiento por vez primera y que han experimentado tratamientos así como pacientes coinfectados con HIV-1 y HCV, que consisten en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa pegilado, por ejemplo interferón alfa-2b pegilado, como monoterapia o, preferentemente, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una entre ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida sola o en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de una farmacoterapia contra el HIV-1, por ejemplo HAART.

ES TRADUCCIÓN: del documento de prioridad de la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 09/454.004, en idioma inglés, que he tenido a la vista y al que me remito en Buenos Aires,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

287

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SCHERING CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

Estado de New Jersey

Dirección

Kenilworth

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

MARK A. LAUGHLIN, PAUL W. GLUE, CARLOS O. STANGIS.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

INTERFERON ALFA PEGILADO EN LA TERAPIA CONTRA EL HIV.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Marzo 2, 1999

(31) No. Solicitud

09/260,388

US

Marzo 12, 1999

09/268,521

US

Abril 8, 1999

09/288,358

US

Diciembre 3, 1999

09/454,004

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto** ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☐
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos ☐

**SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 402

Radicación no 00-14824

Concepto Técnico no 295

Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 38/21

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO

202040

Bogotá D. C., Marzo 05, 2002



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SEGUNDO EXAMEN DE FORMA

Radicación No. 00-14824
IPC A 61 K 39/21
Concepto Técnico No. 295

1. Atendiendo la primera observación del examinador técnico en el primer examen de forma, se corrige la fecha de presentación del documento de prioridad, para tal efecto, se adjunta una nueva hoja de presentación.
2. Se modifica el título de la solicitud (folio 244). Consecuentemente, se adjunta nuevo extracto para publicación y nuevas tarjetas de archivo temático y de propietarios.
3. Respecto a los folios 190 y 191, el solicitante pide que se tome en cuenta sólo uno de dichos folios y el repetido no se tenga en cuenta.

EXAMINADOR TECNICO
202040

Bogotá, Marzo 05, 2002.



391

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Folio 404

2020
Bogotá, D.C.

416
2002-05-30

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-14824
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	442
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

No obstante lo anterior, no se tendrá en cuenta la prioridad invocada ya que no se presentó de conformidad con lo solicitado en el folio 239

Cúmplase

Dado en Bogotá, D.C., a los

11 MAR. 2002

ALIX CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 516 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 30-05-02. El término hábil señalado por la ley expiró el 29-08-02 y SI ☒ NO ☐ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202040

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

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia