



No. 11-082861- -00016-0000

Fecha: 2014-04-11 13:10:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 25

OS

LECTUAL

ADOS S.A.S.

Doctor

Pablo Felipe Robledo del Castillo

Superintendente de Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Carrera 7C No. 138-19

Oficina 901 Bogotá D.C.

Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 812 3335

Cel +57 315 790 1662

Fax +57 1 812 3335

www.tobos.com.co

tobos@tobos.com.co

Referencia: Expediente No. 11-82861

Solicitud de patente de invención para "Inhibidores de la proteína no estructural 5A (NS5A) del virus de la hepatitis C que tienen en su estructura central un anillo biciclo fusionado"

Solicitante: Presidio Pharmaceuticals, Inc.

RECURSO DE REPOSICIÓN

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad Presidio Pharmaceuticals, Inc., domiciliada en 1700 Owens Street, Suite 585 San Francisco, California 94158, Estados Unidos de América, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de interponer RECURSO DE REPOSICIÓN contra la Resolución No. 13528 de fecha 28 de febrero de 2014, notificada por Listado Único de Notificaciones de Propiedad Industrial No. 009 del 04 de marzo de 2014, con el propósito de que se revoque la mencionada resolución.

1. PETICION

1.1. Que se revoque la Resolución No. 13528 de fecha 28 de febrero de 2014, y en su lugar, se otorgue la patente para la totalidad de las reivindicaciones del invento titulado "Inhibidores de la proteína no estructural 5A (NS5A) del virus de la hepatitis C que tienen en su estructura central un anillo biciclo fusionado".

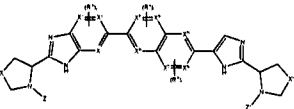
2. FUNDAMENTOS DEL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

El Superintendente de Industria y Comercio considera que las reivindicaciones 1 a 20 presentadas junto con la respuesta al examen de patentabilidad de fecha 15 de enero de 2014, no cumplen con el requisito de nivel inventivo debido a las divulgaciones contenidas en dos documentos del estado de la técnica; y en consecuencia, niega el derecho de patente para la totalidad de reivindicaciones de este invento.

El Superintendente de Industria y Comercio fundamenta su decisión en las siguientes consideraciones:

“En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Un compuesto que tiene la fórmula (IIIe) (...) donde X y X’ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de un enlace (...); Xb es de manera independiente C o N; Xc es de manera independiente C o N (...); cada Ra se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de –OH, –CN, –NO2(...); Z y Z’ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo (...)” (Pág. 9 del radicado 11-082861-00013-0000).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Reiv 1 		

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 19, y la reivindicación 20, que se refiere a una composición caracterizada porque contiene un compuesto de las reivindicaciones precedentes, no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

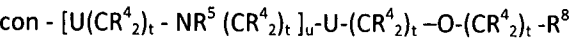
De otro lado, contrario a la afirmación de la solicitante, la solicitud no presenta resultados de inhibición o reducción de la actividad del virus de la HC por parte de los compuestos reivindicados, por lo cual se considera que no hay evidencia de que estos compuestos logren algún efecto técnico sorprendente, por lo tanto son alternativos a los compuestos del estado de la técnica y por tal razón no tienen nivel inventivo.”

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1. Objeto de la invención y modificaciones a las reivindicaciones.

Tal y como lo establece la Resolución en comento, la invención se refiere a la necesidad de proporcionar compuestos que sean útiles para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (HCV) mediante la inhibición de la proteína 5A no estructural (NS5A), para solucionar este problema la solicitud presenta compuestos de fórmula (IIIe) y sus composiciones

El solicitante desea presentar en esta oportunidad un Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde las reivindicaciones se limitaron considerablemente y los compuestos reivindicados ahora sólo cubren los compuestos naftil- bencimidazolil. Además, las definiciones de X, X', Z, Z', y los grupos R también se limitaron considerablemente. De igual manera, la nueva definición de Z y Z', no estaba presente en las reivindicaciones anteriormente presentadas, pero se obtienen a partir de las diversas combinaciones de U y T, y limitaciones que se hacen en el Capítulo Reivindicatorio que ahora se propone, por ejemplo:



el primer t = 1, la primera u = 1, la 2ª, 3ª y 4ª t =0.

La reivindicación 12 (que antiguamente correspondía a la reivindicación 19) ahora sólo reclama un compuesto. Este compuesto, el compuesto 174, fue el tercer compuesto que antes se reclamaba en la reivindicación 19.

Es importante tener en cuenta que este juego de reivindicaciones modificado corresponde a las reivindicaciones otorgadas en Estados Unidos para la US 8.618.151.

Para este efecto presento formulario de modificación y pago por modificación a reivindicaciones junto con este escrito.

El compuesto 174 muestra los mejores resultados clínicos que cualquiera de los otros compuestos de su clase. En primer lugar, la EC50 para este compuesto es 0,01 nM, que es bastante bajo. En segundo lugar, el compuesto se ensayó en pruebas con seres humanos, por medio de la medición de la reducción de carga viral en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (VHC).

A los pacientes que tenían la infección del genotipo 1b del VHC se les administró por vía oral el compuesto 174 una vez al día durante tres días. La medición de la carga viral se hizo en las unidades de UI/ml, por ejemplo, 800,000 UI/ml, que es la práctica estándar.

A la dosis de 40 mg, la reducción de la carga viral observada fue 3,22 registros.

A la dosis de 80 mg, la reducción de la carga viral observada fue 3,54 registros.

A la dosis de 160 mg, la reducción de la carga viral observada fue 3,95 registros.

El solicitante desea presentar ante ese Despacho un comunicado de prensa para el VX-950, una serina proteasa, que posteriormente fue aprobada para el tratamiento del VHC bajo el nombre genérico de TELAPREVIR, y las marcas: INCIVEK e INCIVO (ver <http://en.wikipedia.org/wiki/Telaprevir>). Para la referencia inmediata del Señor Superintendente, hemos resaltado varias frases del comunicado de prensa anexo. Como se puede apreciar a partir del escrito, la reducción de la carga viral del compuesto reivindicado 174 de la presente invención, es bastante comparable a la obtenida para el VX-950, la cual se convirtió finalmente en un medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América, y un medicamento comercializado.

Por lo tanto, los compuestos reivindicados por la sociedad Presidio muestran eficacia clínica, la cual es mejor que cualquier otro compuesto de su clase, o cualquier compuesto en las referencias citadas. En consecuencia, sostengo que las reivindicaciones tal y como se presentan en el Capítulo Reivindicatorio que ahora presento no son evidentes a la vista de las divulgaciones contenidas en las referencias citadas por ese Despacho para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud.

3.2. Respuesta a las objeciones dirigidas a la falta de nivel inventivo de la presente solicitud.

En cuanto al rechazo de la invención con fundamento en la falta de nivel inventivo debido a las divulgaciones contenidas en los documentos D1 y D2, respetuosamente consideramos que el Capítulo Reivindicatorio Modificado que ahora se solicita no se ve afectado en cuanto al requisito de nivel inventivo por las publicaciones D1 y D2 debido que a partir de las mismas no era posible que una persona versada en la materia técnica correspondiente pudiera llegar de manera evidente al resultado que ahora se propone.

El nivel inventivo se define según el artículo 18 de la siguiente manera:

“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

El solicitante reconoce que el documento D1 identificado por el Examinador pertenece a la misma área tecnológica de la presente invención y en efecto, protegen compuestos útiles en el tratamiento de la hepatitis C de fórmula I, como inhibidores de función de la proteína HCV NS5A. Sin embargo, este hecho que ambos documentos compartan el mismo campo tecnológico, no puede ser impedimento para otorgar la presente solicitud de patente.

La presente invención cuenta con nivel inventivo frente a las enseñanzas divulgadas en D1 y D2 debido a que dichas enseñanzas no llevan de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud y mucho menos se puede prever el resultado frente a la actividad biológica reclamada.

La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones, establece con respecto al requisito de nivel inventivo, lo siguiente:

*“Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar **si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud**. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema.” (Subrayado fuera de texto)¹*

Ese Despacho considera que de la combinación de los documentos D1 y D2 se pudo llegar de manera obvia a la presente invención, argumentando que se podrían modificar los compuestos de la publicación D1 con el documento D2 y que, ante la ausencia de algún efecto técnico sorprendente, la persona versada en la materia incluiría, de manera obvia, los grupos bencimidazolil-naftalenil en lugar de los grupos piridazinil-piridazinil de los compuestos divulgados en el documento D1, considerando que tanto unos como otros tienen la misma distribución estérica de las cargas, dado que esta es una consecuencia de sus grupos químicos y, por lo tanto **se espera que la actividad farmacológica de todos los tipos de compuestos reivindicados sea equivalente a la de los compuestos del estado de la técnica**.

Sin embargo, como se establece en la Guía para examen de solicitudes, **no es suficiente que el estado de la técnica provea las enseñanzas para derivar la solución**, sino que el Examinador deberá determinar

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2011. Página 119.

si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica, en este caso los documentos D1 y D2, lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud.

En el presente caso, tenemos que, contrario a lo que afirma el Examinador el solicitante **si presenta los resultados de pruebas llevadas a cabo con los compuestos que se pretenden proteger**. Es nuestro deseo confirmar que en la descripción de la invención tal y como fue presentada el día 01 de julio de 2011, se aportaron las siguientes demostraciones de la efectividad de los compuestos ahora reclamados:

Se muestra que los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir o reducir la actividad de HCV, en particular la proteína NS5A AVC. En este contexto, la inhibición y la reducción de la actividad de la proteína NS5A se refiere a un nivel más bajo de la actividad medida con relación a un experimento de control en el que las células o los sujetos no se tratan con el compuesto de ensayo. La inhibición o reducción de la actividad medida es al menos un 10% de reducción o inhibición. Un experto en la técnica apreciará que la reducción o inhibición de la actividad medida de al menos 20%, 50%, 75%, 90% o 100%, o cualquier número en el medio, pueden preferirse para aplicaciones particulares. (ver páginas 61 y 62).

Así mismo, las tablas 1 y 2 muestran los resultados de la actividad biológica de los compuestos de la invención, la cual fue determinada usando un ensayo de replicón de HCV. (ver páginas 261 y 262).

En concreto:

- Tabla 1: En esta Tabla 1 se muestra la actividad inhibitoria para muchos de los compuestos con respecto al VHC 1b. Esta tabla 1 reporta los resultados de la actividad inhibitoria de los compuestos analizados de la siguiente manera:

Actividad Biológica	Valores de EC50
*	> 1000 nM
**	999 nM to 10 nM
***	9.9 nM to 1 nM
****	<1 nM

Todos los compuestos de la Tabla 1 muestran actividad biológica en la inhibición de VHC de genotipo 1b; y la mayoría de los compuestos enumerados muestran resultados de **** que quiere decir que estos compuestos mostraron valores de EC50 de <1 nM.

Si los resultados de los compuestos de la presente invención se pudieran **esperar o deducir** como lo concluye ese Despacho cuando dice *“se espera que la actividad farmacológica de todos los tipos de compuestos reivindicados sea equivalente a la de los compuestos del estado de la técnica”* entonces sucederían dos cosas:

- En primer lugar, no habría necesidad de llevar a cabo estos ensayos que son tan costosos por cuanto, se sabría de antemano que los compuestos que comparten grupos farmacológicos similares (ni siquiera iguales sino similares), tendrían la misma actividad;
- En segundo lugar, no tiene sentido que algunos de los compuestos evaluados tengan los resultados diferentes, todos los compuestos como “comparten el mismo núcleo” entonces deberían tener todos la misma actividad; por lo tanto, no sería lógico que algunos de los compuestos que se listan en la tabla de la presente invención tengan actividades reportadas como: *, **, *** (es decir bajas).

Por otra parte, hemos examinado el documento D1 y se pudo encontrar dentro del texto de esta publicación que también se realizaron ensayos para demostrar la actividad biológica de estos compuestos contra el VHC de genotipo Ib. Ver tabla 2 (páginas 627 a 633 de WO2008/021927) en donde se muestra la actividad en los siguientes términos:

Actividad Biológica	Valores EC50
A	1-10 µM
B	100-999 nM
C	1-99 nM
D	10-999 pM

La mayoría de compuestos de D1 muestran valores de 10-999 pM (es decir D). En este caso, tampoco todos los compuestos muestran la misma actividad en el rango de D, también hay otros resultados de A o B o C.

En conclusión, en la presente solicitud de patente si se presentaron los resultados de pruebas realizadas para los compuestos de la invención en el cumplimiento del propósito para los cuales se desarrollaron.

Más aún, si se evalúan los resultados que reportan cada uno de los documentos se puede concluir que son diferentes. Entonces, no es posible que los inventores de este caso, hubieran tomado los compuestos D1 y sumado a las enseñanzas de D2 hubieran hecho las modificaciones necesarias para llegar a los compuestos ahora reclamados, y por extrapolación, sin ensayos de actividad, hubieran determinado que tenían la misma actividad de los documentos de D1.

En efecto, tal y como se comprueba si se comparan las tablas de los documentos D1 y D2, se puede ver que la actividad de los compuestos de cada uno de los inventos **es diferente**.

Además, la presente invención utilizó pruebas similares a las utilizadas por el solicitante de D1 y de esta manera, se demuestra que estos ensayos son idóneos para determinar la efectividad de un medicamento.

Adicional a lo anterior, el solicitante ahora presenta un ensayo particular hecho en seres humanos para el compuesto preferido de la presente invención (Compuesto 174), y que se aporta al presente Recurso. Este compuesto en particular demostró actividad superior de todo el grupo de compuestos de la presente invención y sus resultados son equivalentes a los reportados por un compuesto líder en el tratamiento del virus objeto de la invención.

A la luz de los anteriores argumentos, no es evidente a partir del documento D2 hacer la sustitución en el grupo conector de dos anillos arilo o azaheteroarilo de 6 miembros, que se encuentra en D1, por secuencias como (arilo o azaheteroarilo)-biciclo o biciclo-biciclo o sus combinaciones como las que se presentan en la solicitud de patente colombiana y mucho menos concluir que los resultados serían evidentemente iguales, sin necesidad de experimentación.

Esta afirmación la corrobora la Guía de Examen de solicitudes de patente cuando en el método de análisis de nivel inventivo, en la etapa de evaluación si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia, afirma que:

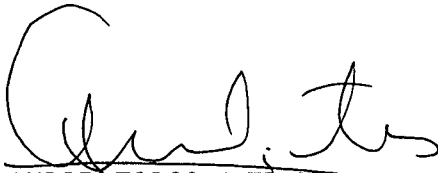
“Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva. Si la respuesta es afirmativa, la Invención se considera obvia, y por tanto se concluye que no tiene nivel inventivo. Pero, si la respuesta es negativa, la invención no es obvia y se considera que tiene nivel inventivo.”(resaltado fuera de texto)²

En el presente análisis, un experto en la materia no estaría motivado por los documentos D1 o D2, para insertar un biciclo unido a otro biciclo o a un arilo en el núcleo de los compuestos tal y como ahora se reclaman en las reivindicaciones adjuntas y mucho menos deducir que los resultados en inhibición del virus VHC sería el mismo.

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2011. Páginas 122 y 123.

En vista de los anteriores argumentos, y con referencia al capítulo reivindicatorio que ahora se presenta, solicito de manera respetuosa se acceda a las peticiones solicitadas y de esta manera, se otorgue el privilegio de patente a la presente invención.

Atentamente,


ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648

Anexo: Capítulo reivindicatorio en limpio y con modificaciones visibles

Recibo de pago por modificación \$ 128,000.



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del Trámite

- ☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite
- ☐ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

Presidio Pharmaceuticals, Inc.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	1700 Owens Street, Suite 585 San Francisco,	California 94158,
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
tobos@tobos.com.co	57 1 812 3335	57 1 812 3335

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

TOBOS MATEUS Andrea

52,223,325

148.648

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 7 C No. 138 -19 Oficina 901		Bogotá, D.C. Colombia
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
andrea.tobos@tobos.com.co	571 8123335	571 8123335

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 11-82861

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio. Se presenta nuevo Capítulo Reivindicatorio.

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

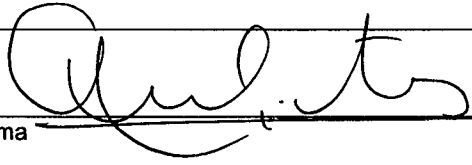
☐ Modificación al resumen.

☐ Modificación a los dibujos.

☐ Modificación al solicitante.

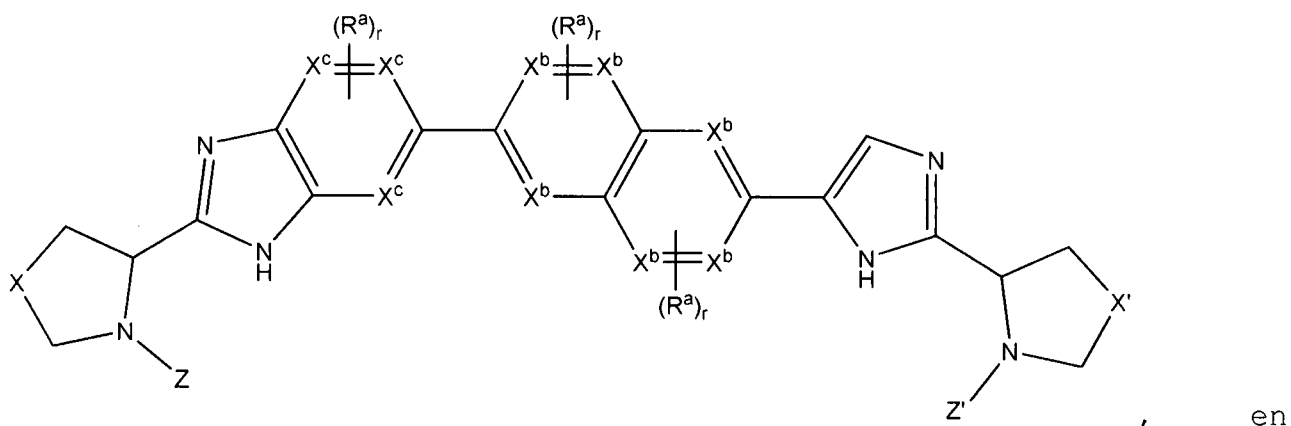
5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
ANDREA TOBOS MATEUS	
Nombre y apellidos	Firma
C.C 52.223.325	Tarjeta Profesional 148.648

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula IIIe:



donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-\text{CH}_2-$;

X^b es C;

X^c es C;

cada R^a es hidrógeno;

cada r es 3;

Z y Z' son cada uno seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de $-\text{[U-(CR}^4_2)_t\text{-NR}^5\text{-U-O-R}^8\text{]}$,

en donde,

U se selecciona del grupo que consiste de $-\text{C(O)-}$, $-\text{C(S)-}$ y $-\text{S(O)}_2-$,

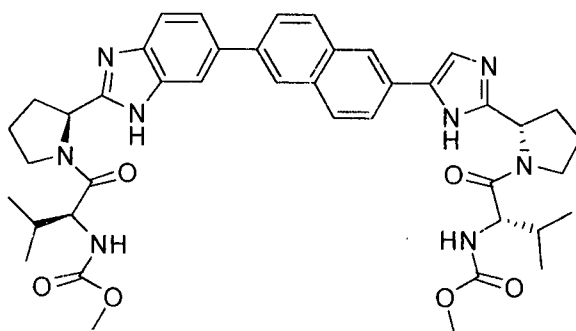
cada R^4 y R^5 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_1 a C_8 , heteroalquilo de C_1 a C_8 , cicloalquilo de C_3 a C_{12} , heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos y aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático,

R^8 es hidrógeno o alquilo de C_1 a C_8 y

cada t es de manera independiente 0, 1, 2, 3 ó 4.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde Z y Z' son iguales.
3. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque cada U es $-C(O)$.
4. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque los dos R^4 son diferentes.
5. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque un R^4 es hidrógeno y el otro R^4 es alquilo de C_1 a C_8 .
6. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque R^4 es hidrógeno y el otro R^4 es seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y *tert*-butilo.
7. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque un R^4 es hidrógeno y el otro R^4 es isopropilo.
8. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R^5 es hidrógeno.
9. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R^8 es alquilo de C_1 a C_8 .
10. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R^8 es seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y *tert*-butilo.
11. El compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R^8 es metilo.

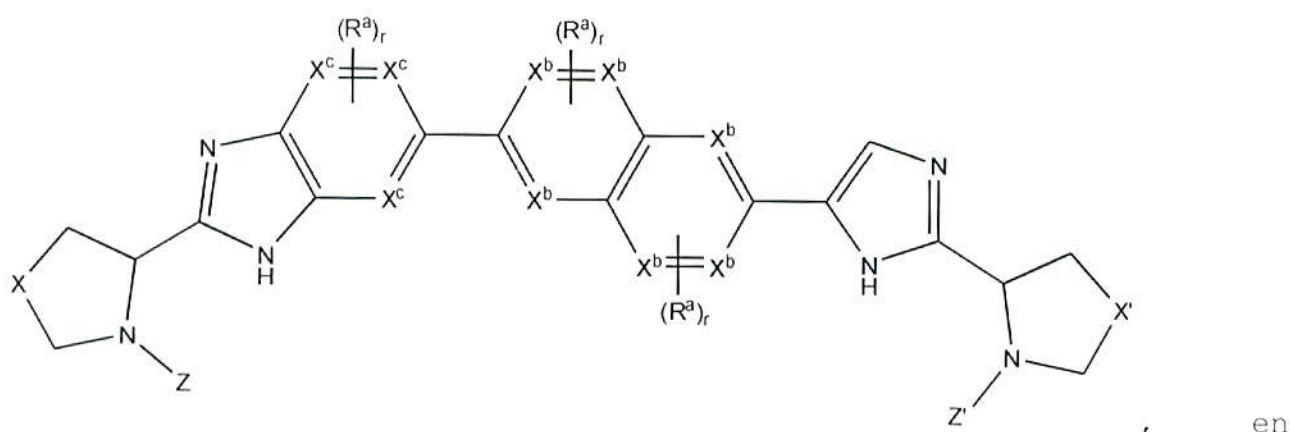
12. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 - 12.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula IIIe:



donde X y X' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ y $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')-$, en donde R' se elige del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C-1 a C-7, heteroalquilo de C-1 a C-7, cicloalquilo de C-1 a C-7, heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, alcenoilo grupo carbonilo con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, alcoxicarbonilo un grupo carbonilo con un grupo alcoxi como un sustituyente, carbamoilo y sulfonilo sustituido;

X^a es de manera independiente C o N;

X^b es de manera independiente C o N;

cada R' es hidrogenoso selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, halógeno, alquilo de C-1 a C-7, heteroalquilo de C-1 a C-7, cicloalquilo de C-1 a C-7, heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos

~~heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, alcoxi un oxígeno con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, alcoxycarb. o un grupo carbonilo con un grupo alcoxi como un sustituyente, alcanoilo grupo carbonilo con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, carbamilo, sulfonilo sustituido, sulfonato, sulfonamida y amina;~~

cada r es de manera independiente 0, 1, 2 ó 3;

Z y Z' son cada uno e-seleccionados ~~#~~ de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁ a C₄, heteroalquilo de C₁ a C₄, cicloalquilo de C₃ a C₆, heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, 1-3 aminoácidos,

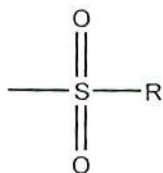


en donde,

U se selecciona del grupo que consiste de -C(O)-, -C(S)- y -S(O)-, cada R¹, y R² ~~y~~ R³ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁ a C₄, heteroalquilo de C₁ a C₄, cicloalquilo de C₃ a C₆, heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos y aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático,

~~R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno o , alquilo de C₁ a C₆, heteroalquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo de C₃ a C₆, heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluye al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, C(O)-R⁺, C(S)-R⁺, C(O)-O-R⁺, C(O)-N-R⁺, S(O)-R⁺ y S(O)-N-R⁺, en donde cada R⁺ se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆, heteroalquilo de C₁ a C₆, cicloalquilo de C₃ a C₆, heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos y aralquilo grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, opcionalmente, R⁻ y R⁺ forman juntos un anillo de 4-7 miembros, y cada t es de manera independiente 0, 1, 2, 3 ó 4, y n es 0, 1 ó 2 y~~

~~en donde "Sulfonilo sustituido" en cada ocurrencia es un grupo que tiene la estructura~~



~~en donde R se selecciona de manera independiente de hidrógeno, -OH, -CN, -NO₂, halógeno, alquilo de C₁ a C₆, heteroalquilo de C₁ a C₆, alquénilo, alquinilo, cicloalquilo de C₃ a C₆, heterociclo de 5 a 6 átomos de anillo e incluyen al menos un heteroátomo, arilo de un solo anillo y de múltiples anillos sustituidos o no sustituidos y sistemas anulares policíclicos, heteroarilo grupos heteroaromáticos~~

~~de un solo anillo, que pueden incluir de uno a tres heteroátomos, cualquier grupo alquilo inferior el cual tiene como sustituyente un grupo aromático, alcoxi un oxígeno con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, alcoxicarbonilo un grupo carbonilo con un grupo alcoxi como un sustituyente, alcanilo grupo carbonilo con un grupo alquilo inferior como un sustituyente, carbamilo, sulfonilo sustituido, sulfonato como aquí se define, sulfonamida, amino y etc.~~

2. El compuesto según ~~de~~ la reivindicación 1, en donde Z y Z' son ~~cada uno 1-3 aminoácidos~~ iguales.

3. El compuesto según la reivindicación 12, caracterizado porque cada U es -C(O)- ~~los aminoácidos están en la configuración D.~~

4. El compuesto según ~~cualquiera de las reivindicaciones~~ 1-3, caracterizado porque los dos R¹ son diferentes. ~~Z y Z' se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo que consiste de -[U-(CR¹)₁-NR²-(CR¹)₁]-U-(CR¹)₁-NR²-(CR¹)₁-R², -U-(CR¹)₁-R² y -[U-(CR¹)₁-NR²-(CR¹)₁]-U-(CR¹)₁-O-(CR¹)₁-R².~~

5. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque un o ambos de Z y Z' son -[U-(CR¹)₁-NR²-(CR¹)₁]-U-(CR¹)₁-NR²-(CR¹)₁-R². ~~es hidrógeno y el otro R² es alquilo de C₁ a C₄.~~

6. El compuesto según la reivindicación 45, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son -[U-(CR¹)₁-NR²-(CR¹)₁]-U-(CR¹)₁-NR²-(CR¹)₁-R² es hidrógeno y el otro R² es seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y tert-butilo.

7. El compuesto según la reivindicación 45, caracterizado

porque ~~uno o ambos de Z y Z' son~~ $\text{U}-(\text{CR}^+)_1-\text{NR}^-(\text{CR}^+)_1-\text{R}^n$ es hidrógeno y el otro Rⁿ es isopropilo.

8. El compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque ~~tanto uno o ambos de Z y Z' son~~ $-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^+)_1-\text{NR}^-(\text{CR}^+)_1-\text{U}-(\text{CR}^+)_1-\text{NR}^-(\text{CR}^+)_1-\text{R}^n$ es hidrógeno.

9. El compuesto según la reivindicación 18, caracterizado porque ~~uno o ambos de Z y Z' son~~ $\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^+)_1-\text{NR}^-(\text{CR}^+)_1-\text{U}-(\text{CR}^+)_1-\text{NR}^-(\text{CR}^+)_1-\text{R}^n$ es alquilo de C₁ a C₆.

10. El compuesto según la reivindicación 18, caracterizado porque ~~uno o ambos de Z y Z' son~~ $-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^+)_1-\text{NR}^-(\text{CR}^+)_1-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^+)_1-\text{NR}^-(\text{CR}^+)_1-\text{R}^n$ es seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y tert-butilo..

11. El compuesto según la reivindicación 18, caracterizado porque ~~uno o ambos de Z y Z' son~~ $\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^+)_1-\text{NR}^-(\text{CR}^+)_1-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^+)_1-\text{NR}^-(\text{CR}^+)_1-\text{R}^n$ es metilo.

~~12. El compuesto según la reivindicación 8, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son~~ $\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^+)_1-\text{NR}^-(\text{CR}^+)_1-\text{R}^n$

~~13. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son~~ $\text{U}-(\text{CR}^+)_1-\text{R}^n$

~~14. El compuesto según la reivindicación 13, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son~~ $\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^+)_1-\text{R}^n$

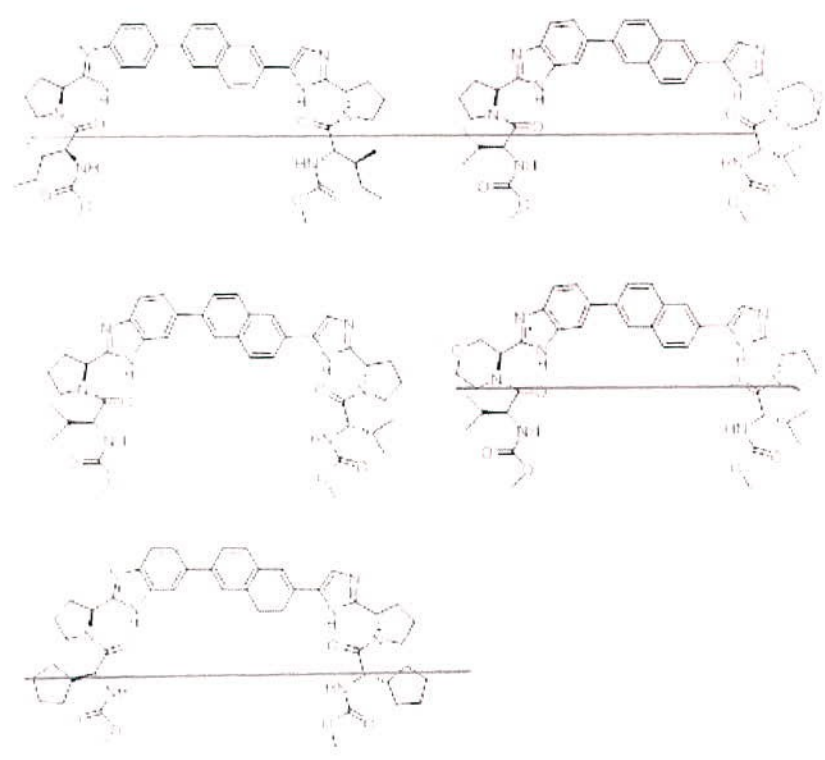
~~15. El compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son~~ $[\text{U}-(\text{CR}^+)_1-\text{NR}^-(\text{CR}^+)_1]-\text{U}-(\text{CR}^+)_1-\text{O}-(\text{CR}^+)_1-\text{R}^n$

~~16. El compuesto según la reivindicación 15, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^+)_L-NR^-(CR^+)_L-U-(CR^+)_L-O-(CR^+)_L-R^-$.~~

~~17. El compuesto según la reivindicación 16, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-C(O)-(CR^+)_L-NR^-(CR^+)_L-C(O)-(CR^+)_L-O-(CR^+)_L-R^-$.~~

~~18. El compuesto según la reivindicación 16, caracterizado porque uno o ambos de Z y Z' son $-U-(CR^+)_L-O-(CR^+)_L-R^-$.~~

124. Un compuesto según la reivindicación 1, ~~seleccionado del grupo que~~ tiene la fórmula ~~consiste de:~~



1320. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 - 124.



Connect with Us:   

Member Sign In
For Journalists
For Bloggers
Global Sites

Online Member Center

Not a Member?
[Click Here to Join](#) [Login](#)

Search News Releases

PR Newswire Services

Knowledge Center

Browse News Releases

Contact PR Newswire

Send a News Release

See more news releases in [Biotechnology](#) | [Health Care & Hospitals](#) | [Medical Pharmaceuticals](#) | [Surveys, Polls and Research](#)

AASLD Presentations Support the Initiation of a Broad Phase II Program with VX-950, an Investigational Oral HCV Protease Inhibitor

Vertex Announces Filing of IND in Support of

VX-950 Phase II Development in the U.S.

Share     [Follow](#) [More](#)

SAN FRANCISCO, Nov. 11 /PRNewswire-FirstCall/ -- Clinical data being presented this week while attending the 16th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting confirm that VX-950, an investigational oral hepatitis C protease inhibitor developed by Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Nasdaq: VRTX), was well-tolerated and possessed potent antiviral activity in a 14-day study in patients with hepatitis C virus (HCV) infection. The rapid decline in plasma HCV-RNA levels observed in HCV patients taking VX-950, together with a viral kinetic analysis that projects the potential duration of treatment required to achieve sustained virologic response (SVR), support the evaluation of VX-950 in a novel, three-month combination treatment paradigm. Vertex also announced today that it has filed an investigational new drug application (IND) with the U.S. Food and Drug Administration (FDA) to support Phase II clinical development of VX-950.

"The clinical data demonstrate a swift and dramatic decline in viral levels with VX-950, and provide insight into VX-950's potential to transform future HCV treatment," said Joshua Wazer, Ph.D., Chairman, President and Chief Executive Officer of Vertex. "Our clinical development effort is gaining momentum, as indicated by our recent IND submission with the FDA to support the planned initiation before year-end of the first clinical study in what we expect will be a broad Phase II program."

Phase II Study Clinical Results: Major Findings

Five presentations taking place at the meeting provide a comprehensive analysis of the Phase Ib study of VX-950 given as monotherapy. Results being presented at the conference are from a dose-ranging Phase Ib study of VX-950 dosed in an oral suspension for 14 days in patients with chronic hepatitis C. Dr. Benk Reesink, Principal Investigator for the study, will present the major findings in an oral presentation at the Presidential Plenary Session and at a press conference on Monday, November 14. In the Phase Ib study, VX-950 in all dose groups exhibited substantial antiviral effects, with 26 of 28 patients receiving any dose of VX-950 achieving more than a 3-log reduction in plasma HCV-RNA within two days. After 14 days, patients in the best dose group (750 mg every 8 hours) achieved a mean reduction in HCV-RNA of 4.4 log10, a 25,000-fold reduction in viral levels. In the trial, VX-950 was well-tolerated. Overall in the Phase Ib study, adverse events observed in patients receiving VX-950 that were considered possibly related to the drug were mild, and generally similar in frequency to events in the placebo group. The most common adverse events reported in both placebo and VX-950 patients were headache, frequent urination, and gastrointestinal symptoms.(1)

In a separate analysis of the Phase Ib trial results to be presented in detail in a poster presentation on Tuesday, November 15, Vertex researchers analyzed the relationship between blood concentrations of VX-950 and antiviral effect over 14 days. A dose-response was established with higher ranges of VX-950 blood concentrations being associated with a better outcome relative to the responses established at lower blood concentrations of VX-950. The researchers found that the steep decline in plasma HCV-RNA seen in patients during the first two days was correlated closely with total blood concentrations during the first dosing interval, as measured by area under the curve (AUC). In addition, the achievement of a greater than 3.5 log10 reduction in plasma HCV-RNA at day 7 or greater than 4.5 log10 reduction at the end of the full 14 days of treatment was closely correlated with blood concentrations at "trough" (minimum concentration in blood immediately prior to receiving the next dose).

Further, these researchers analyzed the viral kinetics to estimate the treatment duration required to achieve viral eradication. In this analysis, researchers projected the continued slope of viral decline that could be expected with dosing beyond 14 days in the patients who achieved HCV-RNA levels below the limit of quantitation at the end of dosing in the Phase Ib study. The results of this simulation suggest that, with continued steep

Featured Video



Journalists and Bloggers



Visit PR Newswire for Journalists for releases, photos, ProNet experts, and customized feeds just for Media.

View and download archived video content distributed by MultiVu on The Digital Center.

viral decline on treatment, it may be possible with approximately 12 weeks of treatment to reduce levels of HCV-RNA in patients to less than 10 viral copies (total body viral load). A total body viral load in this range is considered to be what may be required for potential host eradication of infection and achievement of SVR. Vertex is taking the encouraging results of this viral kinetic analysis into account in the design of planned Phase II clinical studies of up to 12 weeks duration.⁽¹¹⁾

"The complete data set for the Phase Ib study suggests that VX-950 is well-tolerated and can substantially reduce virus in a 14-day study," said Henk W. Reesink, M.D., Associate Professor of Medicine at Academic Medical Center in Amsterdam. "The results of the blood-concentration versus antiviral effect analysis are encouraging because they indicate that optimal antiviral response could be maintained if certain trough concentrations are achieved. Moreover, the viral kinetic analysis supports the evaluation of VX-950, at doses that maintain the target trough concentration, in a novel treatment paradigm of 12 weeks duration."

Phase Ib Study: Viral Sequencing Results

In a further analysis planned for presentation on Monday, November 14, researchers used a novel sequencing approach to analyze the sequences of the HCV NS3 protease gene in samples isolated from patients prior to and following treatment in the Phase Ib study from all dose groups, including suboptimal dose groups. The relative frequencies of wild-type and variant virus, as well as the sensitivity of variant protease enzymes to inhibition by VX-950 in vitro, were assessed and correlated with the viral load response obtained during dosing with VX-950. Three categories of HCV-RNA response were identified: continued decline (de-cline in HCV-RNA from day 1 through day 14), viral rebound (increase in HCV-RNA between nadir and day 14), and plateau response (minimal change in HCV-RNA between nadir and day 14). The patients with a continued decline in HCV-RNA had the highest mean trough VX-950 concentration, while the patients with viral rebound had the lowest mean trough blood concentrations.

In the group of patients with continued viral decline on treatment, HCV-RNA levels at the end-of-dosing were below the limit of detection (less than 100 IU/mL) of the sequencing assay. At 7-10 days post-treatment, virus could again be isolated. In the post-treatment period, wild-type virus predominated, with some variants detected that displayed a minimally-reduced sensitivity to VX-950 in vitro. In the other two groups of patients, sequence changes associated with reduced sensitivity to VX-950 in vitro were detected at the end-of-dosing, including some variants with moderately- to highly-reduced sensitivity to VX-950. However, these sequence changes also appeared to result in reduced viral fitness. In particular, the frequency of the variant (A156V/T) with the highest level of reduced drug sensitivity diminished markedly between the end-of-dosing and post-treatment analysis, indicating significantly reduced in vivo fitness relative to wild-type virus. Published in vitro data indicate that the A156V/T variant also retains sensitivity to interferon.⁽¹³⁾

"This is the first study that has attempted to comprehensively characterize HCV protease variants that may emerge during treatment with a potent direct-acting antiviral compound. As expected, selection of certain variants was associated with suboptimal drug levels and a suboptimal initial decline of HCV-RNA concentrations that led to either viral rebound or a plateau in viral response," said Christoph Jatzek, M.D., Saarland University Hospital, Homburg, Germany, and Study Investigator. "It is encouraging that patients with the highest blood concentrations of VX-950 achieved continuous decline in viral load levels over the entire dosing period, suggesting that achieving sufficient trough concentrations could suppress the viral variants associated with viral rebound. Further, the sequencing results provide a strong rationale for the combination of VX-950 and pegylated interferon to achieve optimal response rates."

Additional Data Presentations

Two additional abstracts related to VX-950 will be presented at the conference. In one abstract, researchers showed that despite heterogeneity among viral sequences that could be isolated from patients prior to treatment, all isolates were sensitive to VX-950 in vitro. Minor viral variants that may have existed at a frequency of less than 2 percent would not have been detected with the approach utilized.⁽¹⁴⁾ In another abstract, researchers found that patients receiving VX-950 in the Phase Ib study rapidly achieved substantial reductions in alanine aminotransferase (ALT) levels after 14 days of treatment. In addition, changes in median receptor levels correlated with decreases in HCV-RNA and ALT during administration of VX-950, suggesting that inhibition of HCV replication by VX-950 may decrease inflammation and tissue damage.⁽¹⁵⁾

Clinical and Regulatory Milestones

Vertex recently announced the initiation of a 14-day Phase Ib combination study of VX-950 and pegylated interferon in Europe, using a new tablet formulation that is expected to achieve significantly higher blood concentrations compared to the oral suspension formulation used previously. Today, Vertex announced the filing of an IND to support Phase II clinical development of VX-950. Vertex also affirmed today that it remains on track to initiate by year-end a 26-day, Phase II combination study of VX-950 and pegylated interferon.

About Hepatitis C

Hepatitis C is a liver disease caused by the hepatitis C virus, which is found in the blood of people with the disease. HCV, a serious public health concern affecting 1.4 million individuals in the United States, is spread through direct contact with the blood of infected people. Though many people with hepatitis C may not experience symptoms, others may have symptoms such as

jaundice, abdominal pain, fatigue and fever. Hepatitis C significantly increases a person's risk for developing long-term infection or chronic liver disease. It also increases a person's risk of developing cirrhosis and of dying from a long-term infection.

About VX-950

VX-950 is an oral inhibitor of hepatitis C virus protease, an enzyme essential for viral replication. Vertex researchers were the first to solve the three-dimensional crystal structure of HCV protease, and have used structural insights to enable the design of small molecule HCV protease inhibitors, including VX-950.

The VX04-950-101 clinical study being reported at AASLD was a dose-range finding study that included three panels of eight healthy subjects each (Part A) and three panels of 12 patients with genotype-1 HCV (Part B). In Part A, subjects were dosed for five days at doses of 450 mg, 750 mg or 1250 mg every eight hours, or placebo. Data from Part A were reported in May 2005 at the Digestive Disease Week meeting. In Part B, patients were dosed for 14 days at doses of 450 mg or 750 mg every eight hours, or 1250 mg every 12 hours or placebo. The objectives of the study were to assess safety, tolerability and antiviral activity in patients with HCV.

About Vertex

Vertex Pharmaceuticals Incorporated is a global biotechnology company committed to the discovery and development of breakthrough small molecule drugs for serious diseases. The Company's strategy is to commercialize its products both independently and in collaboration with major pharmaceutical companies. Vertex's product pipeline is principally focused on viral diseases, inflammation, autoimmune diseases and cancer. Vertex co-promotes the HIV protease inhibitor, Lexiva, with GlaxoSmithKline.

Conference Call on November 11, 2005

Vertex Pharmaceuticals will host a conference call on November 11, 2005 at 9:00 a.m. ET to review clinical results and recent developments. This call will be broadcast via the Internet at <http://www.vrtx.com> in the investor center. Alternatively, to listen to the call on the telephone, dial (800) 374-0296 (U.S. and Canada) or (708) 634-2224 (Internationally).

The call will be available for replay via telephone commencing November 11, 2005 at 11:00 a.m. ET running through 5:00 p.m. ET on November 16, 2005. The replay phone number for the U.S. and Canada is (800) 642-1667. The international replay number is (708) 645-2291 and the conference ID number is 2561425. Following the live webcast, an archived version will be available on Vertex's website until 1:00 p.m. ET on November 25, 2005.

For more information about investigations and data presentations, visit <http://www.vrtx.com>.

Safe Harbor Statement

This press release may contain forward-looking statements, including statements that (i) VX-950 could be part of a novel treatment paradigm with the potential to transform future HCV treatment; (ii) Vertex plans to initiate a Phase II study before year-end, as the first of what could be a broad Phase II program; (iii) simulations of the projected slope of viral decline suggest a potential treatment regimen of approximately 12 weeks; and (iv) study data suggests that VX-950 is well-tolerated, that achieving sufficient trough blood-level concentrations could suppress the viral variants associated with viral rebound and that inhibition of HCV replication by VX-950 may decrease inflammation and tissue damage. While management makes its best efforts to be accurate in making forward-looking statements, such statements are subject to risks and uncertainties that could cause Vertex's actual results to vary materially. These risks and uncertainties include, among other things, the risks that clinical trials for VX-950 may not proceed as planned due to technical, scientific, or patient enrollment issues, or disagreements with regulatory authorities over trial design or other matters, that the scale and scope of future clinical and nonclinical studies may change and will be determined in significant part by data collected in ongoing and future trials, that further clinical studies of VX-950 may not reflect the results obtained in the early clinical and nonclinical studies which are the subject of this release, and other risks listed under Risk Factors in Vertex's form 10-K filed with the Securities and Exchange Commission on March 16, 2005.

- (1) Reesink et al., "Final results of a Phase Ib, Multiple-dose study of VX-950, a Hepatitis C virus protease inhibitor" American Association for the Study of Liver Diseases, 56th Annual Meeting, Presentation #95, November 11-11, 2005.
- (2) Chu et al., "Pharmacokinetics of VX-950, and its effect on Hepatitis C viral dynamics," American Association for the Study of Liver Diseases, 56th Annual Meeting, Presentation #1206, November 11-15, 2005.
- (3) C. Lin et al., "In vitro studies of drug-resistance mutations against two hepatitis C virus serine protease inhibitors, VX-950 and BILN-2001," Journal of Biological Chemistry, 280:14, November 2005.
- (4) Kieffer et al., "Genetic heterogeneity in the HCV NS3 protease of untreated genotype-1 patients has little effect on the sensitivity to VX-950," American Association for the Study of Liver Diseases, 56th Annual Meeting, Presentation #307, November 11 - 15, 2005.
- (5) Gelderblom et al., "Decline in serum heparin concentration correlates with HCV-RNA decline during administration of VX-950, Hepatitis C Virus protease inhibitor," American Association for the Study of Liver

Diseases, 56th Annual Meeting, Presentation #656, November 11 - 15, 2005.

SOURCE: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

RELATED LINKS
<http://www.upharm.com>

Share     Follow

Next in Biotechnology News

Custom Packages

Browse our custom packages or build your own to meet your unique communications needs.
[Start today](#)

PR Newswire Membership

Fill out a PR Newswire membership form or contact us at (888) 776-0942.

Learn about PR Newswire services

Request more information about PR Newswire products and services or call us at (888) 776-0942.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0039650

Bogotá D.C., Abril 11 de 2014 - 10:15:12

RECIBIDO DE : TOBOS ABOGADOS SAS

NI 900.367.556

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	649436336	11/04/2014	546.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	649436340	11/04/2014	128.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN N.CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082861- -00016-0000

Fecha: 2014-04-11 13:10:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 25

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 11 de 2014 - 10:15:12